

**Einfluss von Oxytocin auf die soziale Kognition: sozial-verstärktes
deklaratives Lernen**

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

**Sarah Elisabeth Metzler
aus Tübingen**

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1.Gutachter: Prof. Dr. W. Maier
2.Gutachter: PD Dr. N. Axmacher

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.05.2011

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bonn
Direktor Prof. Dr. W. Maier

„Das einzige, was mir die Nationalsozialisten nicht nehmen konnten, war mein Gedächtnis.
Lerne und bilde dich, und du hast einen Schatz der wirklich dein Eigen ist.“ - für meine Oma
Elisabeth (*1912)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Synthese und Speicherung des Oxytocins	9
1.2 Pharmakologische Daten	10
1.3 Der Oxytocinrezeptor	12
1.4 Wirkungen des Oxytocins	14
1.4.1 Die anxiolytische und stressreduzierende Wirkung von Oxytocin	16
1.4.2 Die prosozialen Wirkungen des Oxytocins	17
1.4.3 Potentiell mit Oxytocin assoziierte Erkrankungen	19
1.5 Lernen und Gedächtnis	21
1.5.1 Das limbische System und der Papez-Neuronenkreis	21
1.5.2 Das Corpus amygdaloideum	21
1.5.3 Der Lernprozess	23
1.5.4 Lernen auf molekularer Ebene	25
1.5.5 Emotional-assoziatives Lernen	25
1.5.6 Das emotionale Gedächtnis	26
1.6 Gesichtererkennung	28
1.7 Oxytocin und die Gedächtnisleistung	30
1.8 Fragestellung der Untersuchung	32
2 Material und Methoden	35
2.1 Probanden	35
2.2 Pharmakologische Behandlung	36
2.3 Verum und Placebo	38
2.4 Neuropsychologische Tests	38
2.4.1 Psychopathologische Testung	39
2.4.1.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., german version 5.0.0)	39
2.4.1.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)	39

2.4.2	Prüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit	39
2.4.2.1	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	39
2.4.2.2	Zahlennachsprechen; deutsche Version des Digit Span Test (DST)	40
2.4.2.3	Leistungsprüfsystem, Untertest 4 (Leistungsprüfsystem LPS-4)	41
2.4.3	Prüfung der Emotionswahrnehmung und -interpretation mit FEEST (Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test)	41
2.5	Paradigma	42
2.5.1	Experimentelles Paradigma	42
2.5.2	Feedback	43
3	Ergebnisse	46
3.1	Vergleich der Lernleistungen zwischen sozial-emotionalem und nicht-sozialem Feedback	47
3.2	Vergleich der Gruppen Oxytocin und Placebo	47
3.3	Vergleich der Reihenfolge Lernexperiment/ Multifaceted Empathy Test	48
3.4	Der Post-hoc-t-Test	48
3.5	Nicht zugeordnete Zahlen (Misses)	49
3.6	Reaktionszeiten	49
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
4	Diskussion	55
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis	65
7	Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AVP	Arginin-Vasopressin
BDI	Beck-Depressions-Inventar
DST	Digit Span Test
FEEST	Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test
fMRI	functional magnetic resonance imaging
HHL	Hypophysenhinterlappen
HWZ	Halbwertszeit
LPS-4	Leistungsprüfsystem, Untertest 4
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MDMA	3,4-Methylen-dioxy-methamphetamin, Ecstasy
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
NGF	nerve growth factor
Nucl., Nucl.	Nucleus, Nuclei (Plural)
OT	Oxytocin
OTR	Oxytocinrezeptor
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

1 Einleitung

Im Jahre 1906 wurde die oxytocinvermittelte Wirkung von Laktation, Uteruskontraktion und der folgenden Geburtsaustreibung bei Katzen erstmals beschrieben (Dale, 1906). Damals wurde den Katzen Hypophysenextrakt injiziert. Das in dem Extrakt enthaltende Hormon Oxytocin (OT) wurde aber erst im Jahre 1953 von Vincent du Vigneaud isoliert und synthetisiert, wofür er 1955 den Nobelpreis für Chemie erhielt (du Vigneaud et al., 1954).

Erst in den letzten Jahren konnten weitere Wirkungen des Oxytocins aufgezeigt werden. Zu den Eigenschaften gehören zum einen die Modulation des menschlichen und tierischen Verhaltens und zum anderen vegetative Auswirkungen, wie zum Beispiel auf den Blutdruck unter Östrogeneinfluss (Lloyd und Pickford, 1961). OT gilt als das Schlüsselhormon für das soziale Verhalten, welches Sexualverhalten zur Fortpflanzung, Laktation, mütterliche Fürsorge und weitere zwischenmenschliche Interaktionen wie Adoption oder Aggressionsverhalten mit einschließt (Lee et al., 2009).

Welche Auswirkung OT auf das Lernverhalten eines Menschen hat, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Während manche Studien eine positive Auswirkung auf die Gedächtnisleistung beschrieben (Ferguson et al., 2001; Guastella et al., 2008b; Savaskan et al., 2008; Rimmel et al., 2009), zeigte OT in anderen Untersuchungen ein negativen Effekt auf die Merkfähigkeit und Lernleistung (Ferrier et al., 1980; Fehm-Wolfsdorf et al., 1984; Bruins et al., 1992; De Wied et al., 1993; Heinrichs et al., 2004; Wu und Yu, 2004; Petrovic et al., 2008).

Diese Dissertation nimmt die Frage der Auswirkung von OT auf die Merkfähigkeit erneut auf und untersucht mittels einer Doppelblindstudie an 48 gesunden Männern, ob intranasal appliziertes Oxytocin eine Wirkung auf die Gedächtnisleistung hat. Da OT an vielen prosozialen Prozessen beteiligt ist, liegt die Frage nahe, ob dieses Hormon in Zusammenhang mit sozialen Aspekten die Lernfähigkeit positiv beeinflusst. Hierzu wurde ein Lernparadigma verwendet, welches über einen Feedback-gekoppelten Mechanismus die Auswirkung einer sozialen Verstärkung berücksichtigt. Abschließend sollen die Ergebnisse mit Blick auf die bestehende Fachliteratur und mögliche therapeutische Anwendungen von OT diskutiert werden.

Bei dem Lernparadigma handelte es sich um einen der zwei Teilbereiche, die im Rahmen dieser OT-Studie durchgeführt wurden. Die Gesamtstudie prüfte zum einen die Gedächtnis-

leistung, zum anderen das Empathieempfinden der Probanden. Die Auswertung der Daten zur Empathie werden in einer anderen Dissertation dargestellt.

Zunächst soll auf das Hormon OT, dessen Herstellungsort und mögliche Wirkungen des Hormons eingegangen werden. Folgend werden die im Gehirn beteiligten Strukturen und verantwortliche Prozesse für das Lernen erörtert.

1.1 Synthese und Speicherung des Oxytocins

OT ist ein Kotransmitter, welcher im Nucl. paraventricularis und in geringen Mengen auch im Nucl. supraoptikus gebildet und im Hypophysenhinterlappen (HHL) als Depot gespeichert wird. Bei den Nuclei handelt es sich um Kerne der vorderen (rostralen) Kerngruppe des Hypothalamus. Der Hypothalamus wird weiter in die mittlere (intermediäre) und die hintere (posteriore) Kerngruppe eingeteilt. In dem mittleren Kerngebiet wird die Nahrungsaufnahme, die zur Inappetenz oder Appetitsteigerung führt, reguliert. In der hinteren (posterioren) Kerngruppe befinden sich die Nucl. corporis mamillaris, deren Hauptaufgabe der Einfluss auf das Reproduktionsverhalten und auf das Lernen sind. Die Hypothalamuskern haben viele efferente Verbindungen zu vegetativen Zentren im Hirnstamm und Rückenmark sowie zur Eminentia mediana, die für die endokrine Regulation zuständig ist. Gerade der Verschaltung zwischen Großhirncortex und limbischem System kommt eine Schlüsselrolle beim Einfluss psychischer Reaktionen auf vegetative Funktionen zu. Relevant für die vorliegende Arbeit sind hierbei der Papez-Neuronenkreis und die Verbindung zum limbischen System, auf die in Kapitel 1.5.1 genauer eingegangen werden soll (Trepel, 2008).

Die Produktion von OT wurde neben den Hypothalamuskernen auch peripher in Uterus, Placenta, Amnion, Corpus luteum, Hoden, im Herzen und in großen Gefäßen wie Aorta und Vena cava beobachtet (Gutkowska et al., 2000; Gimpl et al., 2008).

Das strukturverwandte Vasopressin (Synonym: Arginin-Vasopressin, AVP) wird vor allem im Nucl. supraopticus gebildet und in die Neurohypophyse projiziert. Die Wirkung des Hormons AVP besteht im Wesentlichen in der Antidiurese, also in der renalen Wasserrückresorption (Trepel, 2008).

In den magnozellulären Neuronen des Nucl. supraopticus, welche in die Neurohypophyse projizieren, findet zunächst die Bildung eines Prohormons statt, welches posttranslational

gespalten und modifiziert wird. Nach der Herstellung von OT erfolgt ein axonaler Transport mit dem Carrierprotein Neurophysin I (Kanmera und Chaiken, 1985) in den Hypophysenhinterlappen (Bargmann und Scharrer, 1951; Gainer et al., 1977; Breslow, 1979; Brownstein et al., 1980). Dort wird es wie andere Transmitter in Vesikel gespeichert. Bei Bedarf wird es vom Trägerprotein abgespalten und via Exozytose in die Blutbahn abgegeben (Douglas et al., 1971). Dies ist durch die anatomische Anordnung möglich, da diese Axone sich nicht aufspalten, sondern mit einer Auftreibung an einer Kapillare enden. In diesem Bereich besteht keine ausgeprägte Blut-Hirn-Schranke, weshalb das gebildete Neurosekret direkt über fenestrierte Kapillaren abgegeben werden kann (neurohämale Region) (Trepel, 2008). Dahingegen können aber nur ca. 0,2 % von systemisch verabreichtem OT die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Uvnäs-Moberg et al., 1998).

1.2 Pharmakologische Daten

OT hat die Summenformel $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ und eine molare Masse von 1007,19 g/mol. Es ist ein Hormon, welches aus neun Aminosäuren besteht. Die Struktur von Oxytocin ist dem Vasopressin (AVP) sehr ähnlich und unterscheidet sich lediglich in zwei Aminosäuren. Bei beiden Hormonen handelt es sich um Nonapeptide, die jeweils zwei Cystinmoleküle aufweisen und darüber eine Disulfidbrücke bilden. Die daraus entstehende Ringstruktur ist entscheidend für die biologische Aktivität des intakten OT- bzw. AVP-Moleküls (du Vigneaud et al., 1954). AVP wurde wie OT erstmals 1953 von Vincent du Vigneaud isoliert und synthetisiert.

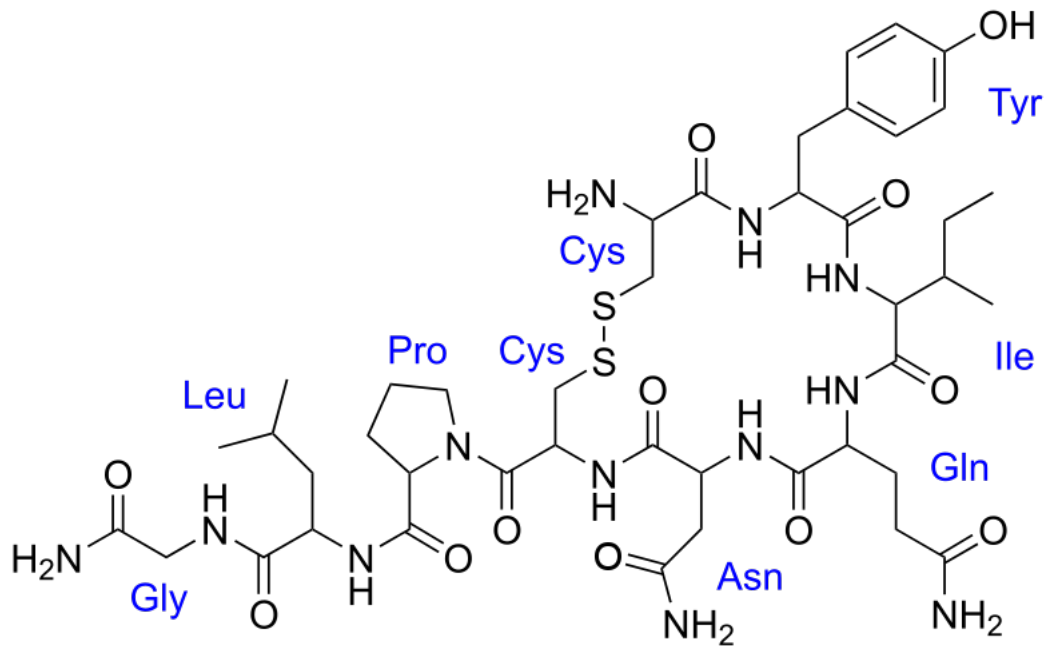


Abbildung 1: **Chemische Struktur von Oxytocin**

Durch die Disulfidbrücke (S-S) zwischen den Cystinmolekülen (Cys) wird eine Ringstruktur gebildet. Eine Ringspaltung zwischen dem Tyrosin (Tyr)- und Cystinmolekül führt zu einer Inaktivierung des Oxytocins.

Sowohl OT als auch AVP werden von derselben Gruppe der Cystin-Aminopeptidasen in Leber und Niere abgebaut, eine geringe Menge wird auch über den Urin ausgeschieden. In der Schwangerschaft trägt zusätzlich die Oxytocinase in der Placenta zum OT-Abbau bei. Die Enzyme spalten die Cystin-Tyrosin-Bindung (siehe Abbildung 1) und inaktivieren durch die Ringspaltung das Molekül (Rall und Schleifer, 1978). Im Gehirn wird OT nicht nur durch enzymatische Abbaumechanismen inaktiviert, sondern auch durch eine Wiederaufnahme über die präsynaptische Membran.

Die hormonelle Wirkung von OT weist nicht nur endokrine, sondern auch para- und auto-krine Effekte auf (Theodosios et al., 1986; Fuxe und Agnati, 1991; Ivell und Russell, 1996; Mitchell et al., 1998). Durch Aktivierung des Neurons werden die Vesikel mit dem gespeicherten OT Calcium-vermittelt exozytiert. Erfolgt eine parakrine Kommunikation, gelangen die OT-Moleküle durch den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran eines anderen Neurons und interagieren dort mit den vorhandenen Rezeptoren (De Wied et al., 1993).

Bei Ratten wurde während der Laktationsphase eine Veränderung der OT-analogen magnozellulären Neuronen beobachtet. Es fand eine Umorganisation innerhalb dieser Neuronengruppe im Sinne einer Vermehrung von Nervenkontakten statt, die sich nach der Stillperiode

wieder zurückbildete (Theodosis et al., 1986). Durch die plastische Umstrukturierung wird eine erhöhte Ausschüttung von OT erreicht, die durch eine Verminderung der Distanz zwischen Neuron und Blutgefäße noch potenziert wird (Blanco et al., 1991). Daher geht man von einer autokrinen Selbstregulation von OT aus (Theodosis et al., 1986).

OT hat im Blut abhängig von der Sexualhormonkonzentration eine Plasmahalbwertszeit (Plasma-HWZ) von zwei bis 17 min (Ryden und Sjöholm, 1969), während sie im Liquor etwa 28 min beträgt (Jones und Robinson, 1982; Heinrichs, 2000). Bei Schafen wurde sogar eine Liquor-HWZ von ca. 120 min gemessen (Kendrick et al., 1991). Ein Grund für das Ungleichgewicht der Konzentrationen zwischen Blut und Gehirnwasser könnte die Wichtigkeit der intensiven und langandauernden Mutter-Kind-Bindung darstellen, die durch OT im Gehirn vermittelt wird. Eine kurze periphere Wirkung ist für die vegetativen Prozesse bereits ausreichend. Die Liquorkonzentration von OT ist deshalb nicht mit der OT-Konzentration des Plasmas gleichzusetzen (Kendrick et al., 1991; Landgraf und Neumann, 2004).

Ausgeschüttet wird OT bei Reizung oder Dehnung der Genitalorgane, wie z.B. bei der Geburt eines Kindes, durch den Saugreiz des Neugeborenen an der Mamille oder durch taktile oder olfaktorische Reize. Es lassen sich auch erhöhte OT-Konzentrationen durch Schreien des Säuglings oder Betrachten von Babyfotos nachweisen (Gimpl et al., 2008).

1.3 Der Oxytocinrezeptor

Hormone sind interzelluläre Signalstoffe, die von endokrinen Organen hergestellt und über die Blutbahn an ein Erfolgsorgan gelangen. Dort beeinflussen sie selbst in extrem niedrigen Konzentrationen in charakteristischer Art und Weise den Stoffwechsel. Die Wirkung wird über spezifische Hormonrezeptoren vermittelt.

Der Oxytocin-Rezeptor (OTR) ist der Familie der G-Proteine (Guanylnucleotid-bindende Proteine) zugehörig und ist mit sieben Transmembranhelices in der Plasmamembran verschiedener Zellen verankert. OTR können sich an verschiedene G-Proteine koppeln. Auch eine Dimerisierung oder sogar eine Komplexbildung mit mehreren Rezeptoren auf der Zelloberfläche konnte beobachtet werden (Gimpl et al., 2008). Die Rezeptorbindung des OT erfolgt über das N-terminale Ende des OTR, welches die Bindungsstelle für Agonisten darstellt. Antagonisten, die sich von OT ableiten, binden dagegen an anderen Stellen des Rezeptors, die

sich teilweise mit der Agonistenstelle überlappen. Damit eine Bindung zwischen OTR und einem Agonisten zustande kommt, ist eine Anwesenheit von bivalenten Kationen (Mg^{2+}) und Cholesterin erforderlich, die die Rolle von allosterischen Modulatoren einnehmen. Bei Antagonisten ist eine genügend hohe Konzentration von Cholesterin bereits ausreichend. Cholesterin spielt eine wichtige Rolle für die Affinität der Ligandenbindung, Signaltransduktion und Stabilität dieser Verbindung. Nach Bindung des OT kommt es meist über den Inositoltriphosphatweg zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels und den damit verbundenen Folgereaktionen wie Enzymkatalysierung oder direkte Muskelkontraktionen (Gimpl et al., 2008).

Nach der Signaltransduktion kommt es zu einer Inaktivierung des Rezeptors durch Endozytose, Internalisierung oder, bei langanhaltender Stimulation, durch Sequestrierung (Gimpl et al., 2008).

OTR werden in verschiedensten Gehirnarealen exprimiert, beispielsweise im dorsolateralen caudalen Putamen, ventralem Pallidum oder an Hirnnervenkernen wie Nucleus basalis Meynert, dem diagonalen Band von Broca und Gebieten des Hypothalamus (Loup et al., 1991; De Wied et al., 1993; Yoshimura et al., 1993; Barberis und Tribollet, 1996). Gehäuft lassen sich OTR vor allem in der Amygdalaregion finden (Insel und Shapiro, 1992; Yoshimura et al., 1993; Veinante und Freund-Mercier, 1998), wo durch Ligand-Rezeptor-Komplexbildung die neuronale Aktivität beeinflusst wird (Huber et al., 2005). In diesen Bereichen werden unter anderem Wahrnehmungen und Emotionen verarbeitet (Yoshimura et al., 1993).

Neben Gehirn befinden sich OTR auch in Myometrium, in der Brustdrüse, im Vas deferens, in Niere, im Herzen, im Thymus, in der Bauchspeicheldrüse und in den Fettzellen (Gimpl und Fahrenholz, 2001; Kimura et al., 2003).

Bei einer persistierenden Rezeptorstimulation über Stunden bis Tage wird der Rezeptor desensibilisiert. Er wird vom G-Protein entkoppelt und durch Endozytose internalisiert und sequestriert. Nach ca. 18 h hoher OT-Konzentration bestehen noch 50 % der anfänglichen Bindungskapazität. Nach 48 h beobachtete man sogar eine herabgesetzte mRNA-Produktion für den OTR (Gimpl et al., 2008).

Auf Zellebene wurden in der Amygdala separierte Gruppen von Neuronen nachgewiesen, die entweder Oxytocin- oder Vasopressinrezeptoren exprimieren, jedoch nicht beide Rezeptoren auf einer Nervenzelle. Die oxytocinsensiblen Nerven bilden synaptische Verbindungen zu benachbarten Zellen aus. Aktiviert OT nun jene Neuronen, werden gleichzeitig die vasopress-

insensiblen Neuronen inhibiert. Ebenso ist AVP in der Lage, Nervenzellen zu stimulieren, während OT sie hemmt. Dadurch werden unterschiedliche exzitatorische Signale ausgelöst und sowohl Cortex als auch das limbische System gegensätzlich über verschiedene Neuroensysteme moduliert (Huber et al., 2005). Man vermutet interindividuelle Unterschiede in der Verteilung, Expression und Aktivierung der OTR und Vasopressinrezeptoren. Da durch dieses Rezeptorsystem das Angstepfinden moduliert wird (siehe Kapitel 1.4.1), könnte die individuelle Verteilung der OTR ein Erklärungsmodell für das differente Angstepfinden verschiedener Menschen liefern (Carter und Altemus, 1997). Allerdings wurde in einer Untersuchung beschrieben, dass bei einer Dauerstimulation dieser Neurone eine Freisetzung sowohl von OT als auch von AVP aus gleichen terminalen Endigungen und gleichen Vesikeln auftrat. Da diese Hormone gegensätzliche Wirkungen erzielen, könnte ein Erklärungsversuch für die synchrone Ausschüttung eine protektive Volumenretention im Rahmen der Laktation darstellen (Mezey und Kiss, 1991). So wird einerseits der Milcheinschluss für den Säugling stimuliert und gleichzeitig die Mutter vor zu hohem Flüssigkeitsverlust geschützt.

Eine anta- bzw. synergistische Wirkung vom OT und AVP ist vermutlich abhängig von der Stimulationsrate der Nervenzellen. Der genaue Zusammenhang ist noch nicht endgültig geklärt.

1.4 Wirkungen des Oxytocins

Bei dem Oxytocin- und Vasopressinsystem handelt es sich um einen phylogenetisch alten Mechanismus, der ebenso bei Säugetieren und Insekten in verwandter Form vorhanden ist. Homologe von OT und AVP existierten bereits vor über 700 Millionen Jahren und konnten beispielsweise in Würmern, Fischen oder Säugern nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um Moleküle wie Vasotocin, Anepressin oder Isotocin, die auf das Sexualverhalten der Tiere Einfluss nehmen (Donaldson und Young, 2008).

OT hat sowohl eine Auswirkung auf die Physiologie des Körpers als auch auf die kognitiven Prozesse. Die zentrale Wirkung von OT reicht von der Modulation neuroendokriner Reflexe bis zur Beeinflussung komplex-sozialen Verhaltens bei Fortpflanzung und Bindung zu den Nachkommen.

Zu den vegetativen Funktionen von OT zählen die Uteruskontraktion und der Milcheinschluss

durch die Kontraktion glatter Muskelzellen (Caldeyro-Barcia und Poseiro, 1959; Wakerley et al., 1994). Deshalb wird OT häufig als Medikament in der Geburtshilfe bei bestimmten Indikationen eingesetzt. Es induziert und verstärkt die Wehentätigkeit, vermindert durch die Uterusinvolution den postpartalen Blutverlust und stimuliert den Milchejektionsreflex (Shyken und Petrie, 1995).

OT hat auch Einfluss auf Reproduktion z.B. über Follikellutheinisierung und Ejakulationen (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Außerdem wird OT bei der Regulation von Gewicht und Körperfett eine wichtige Rolle zugeschrieben (Uvnäs-Moberg et al., 1998).

Des Weiteren agiert OT als kardiovaskuläres Hormon. Zum einen fördert das Hormon die Ausschüttung von ANP (Atriales natriuretisches Peptid) aus dem Herzvorhof mit folgender Natrium- und Wasserausscheidung und vasorelaxierender Wirkung. Dadurch kommt es zu einer Blutdrucksenkung (Gutkowska et al., 2000). Zum anderen ist durch die strukturelle Ähnlichkeit von OT zu AVP auch eine gewisse Affinität von OT zum AVP-Rezeptor vorhanden. Bei Aktivierung dieses Rezeptors kommt es allerdings zum gegenteiligen Effekt, zu einer Antidiurese (Chou et al., 1995). Bei der Anwendung von intranasal verabreichtem OT wird vor einer gleichzeitigen Volumenbelastung mit einer Infusionstherapie gewarnt, da es bei einer Überdosis von OT zu einem antidiuretischen Effekt und somit zu Blutdruckkrisen kommen kann. Bei der Anwendung von OT sind bisher sowohl Hypertonie als auch Hypotonie aufgetreten (Rote Liste Online, Stand 01/2010).

Die Auswirkungen von OT auf das Verhalten liegen in den Faserverbindungen zum limbischen System, Rückenmark und medullären Strukturen begründet. In diesen Nervenverbindungen des zentralen Nervensystems kann durch Neuropeptid-Transmitter wie OT eine Neuromodulation und damit eine Veränderung biologischer Funktionen hervorgerufen werden (Kow und Pfaff, 1988). Während die klassischen Neurotransmitter eine schnelle und kurzdauernde Reaktion bewirken (z.B. Acetylcholin als Erregungsüberträger an einer neuromuskulären Endplatte), geht eine Neuromodulation mit einem länger andauernden Prozess und einer Umstrukturierung von Nervenverbindungen einher (Riphagen und Pittman, 1986; Kow und Pfaff, 1988). Die OT-vermittelte Verhaltensmodulation kann also über einen längeren Zeitraum beeinflusst werden. Diese werden im Folgenden ausführlicher besprochen.

1.4.1 Die anxiolytische und stressreduzierende Wirkung von Oxytocin

In einigen Studien wurde festgestellt, dass sowohl verabreichtes als auch endogen ausgeschüttetes OT eine angstlösende Fähigkeit besitzt (Uvnäs-Moberg et al., 1994; Heinrichs et al., 2003; Amico et al., 2004; Ditzen et al., 2007). Wissenschaftler sehen deshalb in diesem Hormon ein potenzielles Mittel zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein ausgeprägtes Stressempfinden bei Kontakt mit anderen Menschen ausgelöst wird, wie es bei der Sozialphobie oder Formen des Autismus der Fall ist. Durch den angstlösenden Effekt wird der Sozialkontakt erleichtert und könnte somit unterstützend zu anderen Therapien eine prosoziale Verhaltensmodulation fördern (Heinrichs, 2000; Petrovic et al., 2008).

Unterschiede im Sozialverhalten wurden von Donaldson und Young durch eine genetische Variabilität oder Polymorphismus in der Mikrosatellitenregion der Rezeptorausprägung von OT und AVP erklärt (Donaldson und Young, 2008). Bei einem Polymorphismus in der Rezeptorregion wird im Vergleich zu Menschen ohne diese Rezeptorvariabilität eine unterschiedliche Amygdalaaktivität gefunden.

In fMRI (functional magnetic resonance imaging)- Studien wurden angstausslösende Bilder präsentiert und die Aktivierungsmuster im Gehirn ermittelt (Kirsch et al., 2005; Domes et al., 2007a). Bei Teilnehmern, die OT einnahmen, konnte eine reduzierte Amygdalaaktivität und erniedrigte Übertragungsfrequenzen auf die assoziierten Neuronen aufgezeigt werden, die sonst bei Angst aktiviert werden. Eine verminderte Amygdalaaktivität unter OT-Einfluss trat nicht nur bei angstausslösenden, sondern auch bei verärgerten oder glücklichen Gesichtsausdrücken auf, die den Probanden als Bilder gezeigt wurden. Diese Ergebnisse lassen auf ein gesteigertes Annäherungsverhalten unter OT-Einfluss schließen, welches unabhängig von positiven oder negativen sozialen Stimuli ist. In einer später durchgeführten Untersuchung wurde bei Frauen allerdings eine erhöhte Amygdalaaktivität unter OT-Behandlung festgestellt, wenn diese angstvolle Gesichter betrachteten (Domes et al., 2010).

Die stressreduzierenden Effekte von OT wurden auch in Tierexperimenten aufgezeigt. Hierbei löste zentral appliziertes OT sogar ähnliche Effekte wie Benzodiazepine aus (Uvnäs-Moberg et al., 1994).

Endogen produziertes OT, welches ebenso wie Prolaktin beim Stillen des Nachwuchses von Tieren in erhöhter Dosis nachgewiesen werden konnte, zog verminderte Konzentrationen

von Adrenocorticotropen Releasinghormon (ACTH), Cortisol und Catecholaminen nach sich (Carter und Altemus, 1997). Ebenso konnte man bei Tieren, die Stress und Angst ausgesetzt waren, hohe Adrenalinausschüttungen und folgend einen abgeschwächten bis ausbleibenden Milchspendereflex durch die OT-Hemmung beobachten (Blum et al., 2009). Diese Ergebnisse zeigten eine gegensätzliche Interaktion zwischen dem stressvermittelnden System und den Hormonen OT und Prolaktin.

Der anxiolytische und stressvermindernde Effekt wird wahrscheinlich nicht allein durch OT vermittelt, sondern im Zusammenspiel mit anderen Hormonen wie Prolaktin (siehe oben). Die spezifische Auswirkung von OT lässt sich nicht völlig von Kofaktoren isolieren.

Im Gegensatz zu der beruhigenden und anxiolytischen Wirkung von OT fanden Wissenschaftler heraus, dass AVP eher ein erhöhtes Stressniveau erzeugt sowie Angst und Aggression fördert (Lim und Young, 2006).

1.4.2 Die prosozialen Wirkungen des Oxytocins

Durch OT wird eine erleichterte Kommunikation und soziale Annäherung zwischen Menschen erreicht (Heinrichs, 2000; Baumgartner et al., 2008). Auch im Tierreich spielt OT eine tragende Rolle in dem Bindungs- und Fortpflanzungsverhalten (Winslow und Insel, 2002).

Die OT-vermittelte Annäherung wurde in einer Studie dargelegt, in der Probanden, die OT erhielten, zielgerichtet auf die Augenpartie anderer Menschen blickten. Dieser direkte Blickkontakt erleichterte eine Kontaktaufnahme zu anderen Personen (Guastella et al., 2008a).

In einer weiteren Studie wurde bei den Probanden mit OT-Behandlung ein erhöhtes kognitives Einfühlungsvermögen beobachtet. Die getesteten Personen mussten die Emotionen von Menschen einschätzen, von denen die sie lediglich die Augenpaare sehen konnten. Die OT-Gruppe war in der Emotionseinschätzung besser als die Probanden der Placebo-Kontrollgruppe (Domes et al., 2007b).

OT steuert auch das Treueverhalten, was eindrucksvoll bei einer Untersuchung von Wühlmäusen demonstriert werden konnte (Insel und Shapiro, 1992). Präriewühlmäuse sind streng monogam und bleiben lebenslang bei ihrem auserwählten Partner. Blockierte man jedoch die OTR mit einem Antagonisten, resultierte daraus ein polygames Verhalten. Es bestand keine feste Bindung mehr zu dem ersten Partner. Die verwandten Bergwühlmäuse haben keinen festen Partner wie die Präriewühlmäuse, sondern zeichnen sich durch polygames Verhalten

aus. Warum ein Unterschied in dem Sexualverhalten dieser Gattungen besteht, konnte Insel und seine Arbeitsgruppe mit der ungleichen Dichteverteilung der OTR erklären. Die Gehirne der Bergwühlmäuse wiesen wesentlich weniger OTR auf als die der Präriewühlmäuse. Als man ein Gen für den ähnlichen Vasopressinrezeptor einschleuste, der ebenso von OT besetzt werden kann, banden sie sich jedoch lebenslang an einen Partner (Insel und Shapiro, 1992). Ein weiterer prosozialer Effekt von OT zeigte sich in einer Studie von Thompson et al. In dieser wurde entdeckt, dass das Agens 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA, Ecstasy) bei Tieren die Freisetzung von OT fördert. Unbekannt war, dass ein enger Zusammenhang zwischen OT und der bekannten empathogenen Wirkung, die nach der Drogeneinnahme resultiert, besteht. Dieser zeigte sich nach zusätzlicher Gabe von OT-Antagonisten, da die soziale Annäherung der Ratten längst nicht mehr so stark ausgeprägt war wie bei der ausschließlichen MDMA-Gabe. Die prosozialen Effekte wurden somit durch die OTR-Blockade minimiert (Thompson et al., 2007).

Ferner hat OT einen positiven Einfluss auf zwischenmenschliches Vertrauen. Dies führte in einem Versuch zu einer größeren Risikobereitschaft in Zusammenhang mit einer unbekannt Person. Voraussetzung für das erhöhte Vertrauen war jedoch, dass die Situation an eine soziale Interaktion gekoppelt ist (Kosfeld et al., 2005; Baumgartner et al., 2008). Bei diesem Experiment gingen die Testpersonen kein erhöhtes Risiko bei einer Investition in Geldanlagen ein, als dieses Geschäft am Computer abschlossen wurde. Die Probanden der OT-Gruppe investierten aber gegenüber einer fremden Person signifikant mehr Geld und schenkten diesem Vertrauen, während sich die Kontrollpersonen nach wie vor zurückhaltender verhielten. Somit wurde durch OT eine erhöhte Vertrauensbereitschaft mit einer erleichterten Annäherung an andere Menschen hergestellt. Darüber hinaus förderte OT die Großzügigkeit und Teilungsbereitschaft zwischen den Personen (Zak et al., 2007).

Obwohl die Empathie in einem engen Zusammenhang zu Vertrauen und Partnerbindung steht und eine Verstärkung durch OT vermutet wurde (Zak et al., 2007), untersuchten nur vereinzelte Studien die Wirkung auf das Empathieempfinden. Getestet wurde beispielsweise die Empathie von Männern gegenüber ihren Partnerinnen, die einen Schmerzreiz über ihre Hand erfuhren. Eine gesteigerte Empathie durch verabreichtes OT wurde bei den Männern allerdings nicht beobachtet (Singer et al., 2008). In einer anderen Untersuchung konnte allerdings ein verbessertes Empathieempfinden bei Männern unter OT-Behandlung nachgewiesen werden, die sogar emotionale Empathie-Werte unbehandelter Frauen entsprach

(Hurlemann et al., 2010a). Dabei kam es zwar nicht zu einer Verbesserung der Emotionswahrnehmung anderer Personen (kognitive Empathie), aber zu einem verstärkten Mitgefühl sowohl bei positiven als auch bei negativen Emotionen anderer Personen (emotionale Empathie).

1.4.3 Potentiell mit Oxytocin assoziierte Erkrankungen

In manchen psychiatrischen Krankheitsbildern findet man ein Ungleichgewicht im OT-System im Vergleich zu gesunden Menschen. So konnte man im Blutplasma von Fibromyalgie-Syndrom-Patienten mit chronischen Schmerzen und Depression (Anderberg und Uvnäs-Moberg, 2000) sowie im Liquor von Anorexie- und Bulimiepatienten (Demitrack et al., 1990) eine verminderte OT-Konzentration nachweisen. Der Zusammenhang mit diesem Hormon wurde vor allem bei den genannten Essstörungen deutlich, weil sich der OT-Wert nach erfolgreicher Therapie und Heilung wieder normalisierte (Frank et al., 2000).

Bei Zwangsstörungen wie dem Waschzwang oder dem Tourette-Syndrom wurden im Vergleich zu gesunden Personen erhöhte OT-Werte im Liquor gefunden und mit den Krankheiten in Zusammenhang gebracht (Swedo et al., 1992). Dabei imponierten vor allem jene Tourette-Patienten, bei denen eine leere Familienanamnese bestand und damit ein genetischer Zusammenhang mit der Erkrankung zunächst in den Hintergrund trat. Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation zwischen OT-Konzentration und Schweregrad der Krankheit (Leckman et al., 1994). Unterstützt wurde die Hypothese durch das vermehrte Auftreten von Zwangsstörungen in Pubertät und Schwangerschaft, also jenen Perioden mit aufregulierten OTR (McCarthy und Altemus, 1997). In anderen Studien konnte allerdings kein Unterschied in der Liquorkonzentration von OT bestätigt werden (Altemus et al., 1999).

Eine geringere Ausschüttung oder vermindertes Ansprechen auf OT kann auch mit einer Depression assoziiert sein, was in mehreren Studien durch verminderte Plasma-OT-Spiegel belegt werden konnte (Demitrack und Gold, 1988; Frasch et al., 1995; McCarthy und Altemus, 1997).

Auch bei Angststörungen wurde ein Zusammenhang zwischen Erkrankung und OT-Konzentration deutlich (Klein et al., 1994).

Bei Schizophrenie-Patienten liegt eine Verminderung von OTR und gleichzeitig eine vermehrte Ausschüttung von OT vor (Beckmann et al., 1985; Anderson Llana, 2005). Andere Studien

widerlegten jedoch einen Zusammenhang (Glovinsky et al., 1994).

Das Defizit in der sozialen Wahrnehmung ist eines der Symptome bei Autismus. Diese Krankheit wurde mit erniedrigten Plasmaspiegeln von OT, einem Rezeptorpolymorphismus und genetischen Variationen der abbauenden Enzyme von OT in Zusammenhang gebracht (Insel et al., 1999; Green et al., 2001; Momeni et al., 2005; Lim und Young, 2006; Israel et al., 2008). Die OT-Konzentration sollte sogar mit dem Manifestationsgrad der Krankheit korrelieren (Modahl et al., 1998). Manche Autoren wiesen auf einen möglichen Benefit einer OT-Substitution bei Autisten hin, nachdem nach intravenöser OT-Applikation ein vermindertes „Wiederholungsverhalten“, also eine typische Ausprägung der Krankheit, sowie eine gesteigerte Emotionswahrnehmung resultierten (Hollander et al., 2003, 2007). Vasopressin und verwandte Neuropeptide scheinen bei dieser Erkrankung ebenso involviert zu sein wie OT (Momeni et al., 2005; Boso et al., 2007).

Auch der Zusammenhang zwischen einer erhöhten OT-Konzentration und der Entstehung des Morbus Alzheimer wurde von Wissenschaftlern diskutiert (Mazurek et al., 1987; Loup et al., 1991). Auf diese Hypothese wird in Kapitel 1.7 und 4 näher eingegangen.

Die oben genannten Studien über den Zusammenhang zwischen OT und psychischer Erkrankung wiesen zumeist methodische Schwächen auf und waren aufgrund unterschiedlicher Studienbedingungen nur schwer miteinander vergleichbar (zu wenige Probanden, zu niedrige Dosierung von OT, zu kurze Behandlungsdauer) (McCarthy und Altemus, 1997). Zudem ist es schwierig, von Liquor- oder gar Plasmakonzentrationen von OT auf die Ursache oder Entwicklung von psychischen Erkrankungen zu schließen. Um den Einfluss von OT auf die unterschiedlichen Erkrankungen zu ermitteln, werden weitere Studien und vergleichbare Studienbedingungen nötig sein.

Da in der vorliegenden Arbeit der Einfluss von OT auf kognitive Prozesse, vor allem auf Lernen und Gedächtnis untersucht werden soll, werden im folgenden Kapitel zunächst die Grundlagen der Lernvorgänge beschrieben.

1.5 Lernen und Gedächtnis

1.5.1 Das limbische System und der Papez-Neuronenkreis

Das limbische System ist definiert als funktionelle Verbindung zwischen Hirnstamm und Neocortex (Reiche, 2003). Wie mit dem lateinischen Wort „Limbus“ (lat. Saum) 1878 von Paul Broca beschrieben wurde, umschließt diese Neuronenverbindung saumförmig Zwischenhirn und Balken. Das System ist verantwortlich für die Emotionsverarbeitung und prägt das Verhalten durch Triebimpulse und Motivation, was unter anderem über Endorphinausschüttungen reguliert wird. Auch Schmerzverarbeitung, -assoziation und Lernleistungen im Generellen werden dieser Nervenverbindung zugesprochen (Brand und Markowitsch, 2004). Zu beachten ist jedoch, dass das limbische System nicht als alleiniger Manifestationsort dieser Prozesse einzuordnen ist, sondern andere Neuronenverbindungen weiteren Einfluss auf die genannten Vorgänge nehmen.

Zu dem limbischen System zählen folgende anatomische Strukturen: Hippocampus mit Gyrus dentatus und Fornix, die Gyri cinguli und parahippocampalis, Amygdala und Corpus mamillare. Im heute erweiterten Begriff sind noch bestimmte Thalamusanteile, Bereiche des Riechhirns mit Septumregion und Indusium griseum zu nennen. Die Auswahl dieser cerebraler Strukturen liegt in ihrer funktionellen Verbindung begründet (Trepel, 2008).

Der neuronale Verbindungskreis dient der Aufrechterhaltung von rezenten Gedächtnisinhalten und ist in der Lage, diese Information vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis zu befördern. Fällt nur eine Verbindung innerhalb des Kreises aus, ist die Folge eine anterograde Amnesie (siehe Kapitel 1.5.2, der Fall H.M.), während Informationen und Erinnerungen, welche bereits im Langzeitgedächtnis gespeichert sind, erhalten bleiben (Trepel, 2008).

1.5.2 Das Corpus amygdaloideum

Das Corpus amygdaloideum (Synonym: Amygdala, Mandelkern) ist bilateral im Temporalappen am rostralen Ende des Nucl. caudatus lokalisiert. Es ist über zu- und abführende Nervenfasern mit weiteren limbischen Strukturen und dem Neocortex, dem phylogenetisch jüngsten Teil der Großhirnrinde, verbunden. Die Neuronenverbände verlaufen in der Stria

terminalis. Eine weitere wichtige Projektion führt in den Hypothalamus und den frontobasalen Cortex.

Zu den Aufgaben der Amygdala zählen die Regulation von Kreislauf und Nahrungsaufnahme, Ausführung emotional verbundener Reaktionen und die Vermittlung von Affektverhalten und -motorik, wie z.B. Flucht- und Angstreaktionen oder Lachen und Weinen (Trepel, 2008). Durch die zahlreichen afferenten und efferenten Nervenverbindungen ist eine Kopplung von Emotionswahrnehmung und sensorischer und motorischer Reaktion gewährleistet. Die Amygdala hat die Funktion, bei Erinnerung bzw. Wiedererkennung negativer Gefühlszustände (z.B. Angst), die dem Körper potenziellen Schaden suggerieren, Schutzreaktionen wie die Flucht einzuleiten. Dabei wird der Mandelkern auch bei Emotionen aktiviert, die der Person nicht bewusst sind. In einer Studie zeigte sich eine Amygdalaaktivität, obwohl Bilder angstvoller Gesichter in einer so kurzen Frequenz eingeblendet wurden, dass sie vom Probanden nicht bewusst wahrgenommen wurden (Whalen et al., 1998). Das spricht für eine unbewusste Verarbeitung emotionaler Reize.

Bei Läsionen des Mandelkerns sind Warnfunktion und Angstkonditionierung beeinträchtigt, was sich bei Untersuchungen von Patienten mit bilateral geschädigten Amygdalaregionen demonstrieren lässt (Adolphs et al., 1994). Ferner kam es zu Defiziten in der Erinnerung und Wahrnehmung emotionaler Gedächtnisinhalte, sowie zu einer herabgesetzten sozialen Urteilsfähigkeit (Adolphs et al., 1994; Cahill et al., 1995; Adolphs et al., 1998; Anderson und Phelps, 2001; Adolphs et al., 2005; Hurlemann et al., 2007).

Die Wichtigkeit der Amygdala und des Hippocampus wurde zudem eindrucksvoll in dem Fall H.M. beschrieben (Scoville und Milner, 2000; Pinel, 2007). Dieser Patient litt an rezidivierenden Krampfanfällen. Nachdem mehrere Foci in beiden Temporallappen ausfindig gemacht wurden, versuchte man durch eine bilaterale mediale Temporallappenektomie einschließlich des Hippocampus und der Amygdala, die Epilepsie zu therapieren. Von den Krampfanfällen war H.M. geheilt, allerdings litt er nun an einer anterograden Amnesie, was ein Defizit in der Merkfähigkeit neuer Inhalte für mehr als einige Minuten beschreibt. Diese kam durch die Unterbrechung des Papez-Neuronenkreises zustande. Die Ausbildung eines impliziten Gedächtnisses war nach wie vor möglich, was sich in einer Verbesserung in verschiedenen Testreihen äußerte, ohne dass sich H.M. daran erinnern konnte, sie jemals durchgeführt zu haben. Er war seit der Operation jedoch nicht mehr in der Lage, ein explizites (Synonym: deklaratives) Gedächtnis aufzubauen und damit neu erlernte Ereignisse bewusst wiederzugeben (Scoville

und Milner, 2000; Pinel, 2007; Trepel, 2008).

In der Gedächtnisbildung spielt der Mandelkern also eine wichtige Rolle. Diese Funktion wird vor allem bei dem Erlernen emotionaler Informationen deutlich (siehe Kapitel 1.5.5 und 1.5.6). Die amygdalaabhängige Einprägung von Lerninhalten kann durch unterschiedliche Wirkstoffe beeinflusst werden. In verschiedenen Experimenten konnte ein erleichtertes Erlernen von emotionalen Informationen gezeigt werden, nachdem eine systemische oder lokale Applikation von Noradrenalin vorgenommen wurde. Verabreichte man ihnen β -noradrenerge Antagonisten hob sich der Effekt wieder auf bzw. trat eine verminderte Lernleistung im Vergleich zu einer Placebogruppe auf (Liang et al., 1986; McGaugh, 2000; Phelps und LeDoux, 2005; Mihov et al., 2010).

OTR werden in verschiedenen Gehirnregionen exprimiert, die in Zusammenhang mit Kognition und Emotionsverarbeitung stehen (Yoshimura et al., 1993; Singer et al., 2008). Dennoch steht vor allem das Corpus amygdaloideum in Vordergrund, das eine beträchtliche Konzentration von OTR aufweist (Veinante und Freund-Mercier, 1998) und wo eine neuronale Aktivität unter OT-Einfluss beobachtet wurde (Huber et al., 2005). Ebenso deuteten mehrere Studien über emotionales Gedächtnis, soziale Wahrnehmung und Angstverarbeitung auf eine Involvierung des Mandelkerns bei Menschen und Tieren hin (Ferguson et al., 2001; Kirsch et al., 2005; Guastella et al., 2008b; Savaskan et al., 2008; Rimmele et al., 2009).

1.5.3 Der Lernprozess

Das deklarative Gedächtnis bezeichnet das bewusste Zugreifen auf vorhandene Wissensinhalte. Man unterscheidet beim deklarativen Gedächtnis das episodische (autobiographische Wissen) und das semantische („Weltwissen“: berufliche Kenntnisse, Fakten aus Politik und Geschichte etc.) Gedächtnis, die beide mit dem limbischen System eng verbunden sind (Markowitsch und Welzer, 2005).

Werden neu erlernte Inhalte mit der Umgebungssituation assoziiert eingepägt, reicht oft ein Detail aus, um das Gelernte wieder komplett zu reproduzieren. Der örtliche und zeitliche Kontext wird über die Hippocampus-Temporallappen-Cortex-Verbindung als integrierte Assoziativrepräsentation gespeichert, dieser Prozess wird als „Binding“ bezeichnet (Schmidt et al., 2005).

Prozedurale Gedächtnisinhalte werden durch implizites Lernen (unbewusste oder spielerische Aneignung) erworben. Das prozedurale Gedächtnis beinhaltet das nicht-assoziative Lernen (Habituation; Anpassung an einen wiederholten, für den Organismus aber als unwichtig erkannten Reiz), die Sensibilisierung, die Konditionierung, das Priming (Effekte von Erwartungen) und das Erlernen von motorischen Fähigkeiten. Zum Ausüben einer Tätigkeit, z.B. Fahrradfahren, ist eine Einschaltung des Bewusstseins für den korrekten Bewegungsablauf nicht notwendig. Hier ist vor allem das Corpus amygdaloideum als wichtige Gehirnstruktur zu nennen, die durch operantes oder klassisches Konditionieren eine Gedächtniskonsolidierung gewährleistet (Skinner, 1938; Staddon und Cerutti, 2003). Motorisches Lernen von z.B. gewohnten Handgriffen oder Feinabstimmung von willkürlichen Zielbewegungen und Geschicklichkeit werden hauptsächlich über Neuronenverbindungen aus dem Kleinhirn manifest (Pinel, 2007; Trepel, 2008).

Ausgehend von der Dauer der Informationsspeicherung lässt sich das Gedächtnis in verschiedene Systeme einteilen: das Kurzzeitgedächtnis (Sekunden bis Minuten), die Gedächtniskonsolidierung (Tage bis Monate) und das Langzeitgedächtnis (Jahre bis Jahrzehnte). Damit ein bestimmter Inhalt vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis übertragen werden kann, ist die Gedächtniskonsolidierung notwendig, die je nach Inhalt verschiedene Gehirnareale in Anspruch nimmt. Handelt es sich um deklarative Gedächtnisinhalte, also bestimmte Ereignisse, Zusammenhänge und Fakten, ist der Papez-Neuronenkreis dafür verantwortlich. Bei zirkulierender neuronaler Aktivität (sog. Reverberationskreise) findet durch die stete Wiederholung eine Umstrukturierung der synaptischen Verbindungen statt, so lautet Hebb's Postulierung über die Gedächtniskonsolidierung aus dem Jahre 1949 (Hebb, 1949). Durch die Umstrukturierung wird die Information in das Langzeitgedächtnis integriert (Pinel, 2007).

Das Langzeitgedächtnis wird durch interferierende Reize nicht beeinträchtigt, im Gegensatz zum Kurzzeitgedächtnis und der Phase der Konsolidierung, also während der Verfestigung des Engramms (geformte Gedächtnisspur). Selbst nach enormen Behandlungen des zentralen Nervensystems, wie z.B. einer Elektrokonvulsion, ist das gefestigte Wissen nach wie vor vorhanden. Sind durch Krankheit oder Anlagestörungen Strukturen dieser Nervenbahnen betroffen, sind jedoch erhebliche Merkfähigkeitsstörungen zu verzeichnen (Pinel, 2007).

1.5.4 Lernen auf molekularer Ebene

Der erste Schritt zur Bildung des Kurzzeitgedächtnisses ist die synaptische Bahnung, für die die Plastizität der Nervenzellen verantwortlich ist. Erfährt eine Nervenverbindung eine ständige Stimulation, wird diese Verbindung zwischen den stimulierten Synapsen verstärkt. Benachbarte inaktive Neuronen werden gleichzeitig geschwächt, was über den Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor, NGF) vermittelt wird. Diese werden in ihrer Funktion eingeschränkt (sog. Langzeitdepression, LTD) oder sterben ab, was als „Pruning“ bezeichnet wird. In der Regel bestehen die Neuronenverbände bereits vor dem Lernen. Durch eine länger andauernde Transmitter-Ausschüttung werden diese „stummen“ Synapsen aber aktiviert und moduliert (Trepel, 2008). Der Verstärkungseffekt kommt durch verlängerte Aktionspotentiale und dadurch folgendem vermehrten Ca^{2+} -Einstrom in die präsynaptische Membran zustande. Dadurch wird eine höhere Rate der Transmitterausschüttung (Glutamat) in den synaptischen Spalt erreicht. Über die zeitgleiche Aktivität in den prä- und postsynaptischen Nervenzellen werden postsynaptisch Kaskaden ausgelöst, die dort zu einer Stickstoffmonoxid - (NO), Kohlenmonoxid- (CO) und NGF-Ausschüttung führt. Diese Faktoren kommunizieren wiederum mit der präsynaptischen Nervenzellendigung und erhalten die Stimulation aufrecht (Langzeitpotenzierung, LTP). Solche Vorgänge werden besonders intensiv bei Pyramidenzellen im Hippocampus beobachtet. Es handelt sich hierbei um glutamaterge Synapsen vom NMDA (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor)- und vom AMPA/Kainat (Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol Acid)- bzw. Non-NMDA-Typ. Bereits nach 60 min. sind durch repetitive Stimuli plastische Veränderungen an den Nervenzellen sichtbar. Es kommt zu einer Vermehrung der Synapsenanzahl sowie zu einem Größenwachstum der entsprechenden Nervenendigungen (Schmidt et al., 2005).

1.5.5 Emotional-assoziatives Lernen

Emotionale Verhaltensweisen haben direkten und indirekten Einfluss auf den menschlichen Organismus. Durch sensorische Stimuli werden Emotionen ausgelöst, die wiederum über die Amygdala auf das autonome und somatische Nervensystem sowie auf das endokrine System Einfluss nehmen (Karnath und Thier, 2006).

Die emotionale Amygdala-abhängige Neuromodulation kann auch beim assoziativen Lernen

genutzt werden. Hierbei werden zwei unabhängige Stimuli miteinander in Zusammenhang gebracht (Mayes et al., 2007). Die Assoziation kann zum einen über ein beobachtendes Verhalten erlernt werden (Izawa, 1967; Reber und Millward, 1968). Hier wird die Verknüpfung beispielsweise wiederholt demonstriert, wodurch sich ein Lerneffekt rein durch die Erfahrung anderer einprägt, ohne die Assoziation selbst zu erfahren oder zu üben. Eine andere Möglichkeit ist das Einprägen einer Assoziation durch einen Feedback-gekoppelten Lernprozess. Hierbei erfährt die Person über eine positive oder negative Rückmeldung, ob die Stimuli in den richtigen Zusammenhang gebracht wurden oder nicht (Strange et al., 2005; Ashby und O'Brien, 2007; Maddox et al., 2008). Es wurde nachgewiesen, dass dieses Lernverfahren effektiver ist als reines beobachtendes Verhalten (Ashby et al., 2002).

1.5.6 Das emotionale Gedächtnis

Mit Emotionen assoziierte Wissensinhalte werden besser erinnert als neutrale Informationen. Deutlich wurde das beispielsweise in einer Studie über den Wiedererkennungswert gezeigter Bilder. Jene mit emotionalem Inhalt wurden zumindest von gesunden Probanden signifikant häufiger wieder erkannt als die neutralen (Bradley et al., 1992; Abrisqueta-Gomez et al., 2002). Begründet wird der Effekt des erleichterten emotionalen Lernens durch die gesteigerte Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, welche über die Amygdalaaktivierung zustande kommt (Davis und Whalen, 2001; Amaral et al., 2003). Daraus resultiert wiederum eine bessere Merkfähigkeit und Einprägung der Information während der Konsolidierung (LaBar und Cabeza, 2006; Ritchey et al., 2008). Bei Aktivierung des Corpus amygdaloideum durch Emotionen wird über die vielen efferenten Neuronenverbindungen unter anderem auch Einfluss auf die Gedächtnisverfestigung (Konsolidierung) innerhalb des medialen Temporallappens genommen (Cahill et al., 1995; McGaugh et al., 1996; McGaugh, 2000; McGaugh et al., 2002; Ritchey et al., 2008).

Emotionen werden nach der affektiven Erfahrung in zwei Faktoren eingeteilt: zum einen in das emotionale Arousal, zum anderen in die emotionale Valenz (Kensinger und Corkin, 2004). Während das emotionale Arousal das emotionale Erregungsniveau beschreibt, ordnet die emotionale Valenz die Erfahrung in ein positives oder negatives Erlebnis ein und beurteilt damit die Wertigkeit einer emotionalen Erfahrung (Russell, 1980; Lang et al., 1993). Bei der Wahrnehmung und Verarbeitung der emotionalen Valenz wird der orbitofrontale Cor-

tex aktiviert, bei Verarbeitung des emotionalen Arousal ist das Corpus amygdaloideum die entscheidende verarbeitende Struktur. Das konnte bei Untersuchungen zur Einteilung gustatorischer und olfaktorischer Stimuli sowie bei der Verarbeitung deklarativer Wissensinhalte demonstriert werden (Anderson et al., 2003; Small et al., 2003; Dolcos et al., 2004; Kensinger, 2004; Kensinger und Corkin, 2004).

Man geht davon aus, dass das Corpus amygdaloideum eine entscheidende Rolle bei einer tieferen Einprägung deklarativer Lerninhalte mit emotionalen Informationen spielt, solange die Voraussetzung eines genügend hohen Erregungsniveaus (Arousal) gegeben ist (Richardson et al., 2004).

Für die Ausbildung eines emotionalen Gedächtnisses findet in dem Lernexperiment der vorliegenden Untersuchung die operante Konditionierung Anwendung. Bei der operanten Konditionierung handelt es sich um eine Verhaltensänderung, die durch positive oder negative Rückmeldung nachhaltig verändert wird („Lernen am Erfolg“) (Skinner, 1938; Staddon und Cerutti, 2003). Durch das Feedback kann es zu einer Verstärkung oder zu einer Abschwächung des Verhaltens kommen, die aus einer Belohnung oder Bestrafung resultiert. Da das Verhalten zu Vorteilen bzw. Nachteilen führt, wird es entsprechend wiederholt oder unterlassen. Sowohl bei Menschen als auch bei Tieren konnte Dopamin als verstärkender Transmitter ausfindig gemacht werden (Schultz et al., 1997; Schultz, 2002; Dreher et al., 2006; Yacubian et al., 2006; Marco-Pallarés et al., 2007). Bei Belohnung feuerten dopaminerge Neurone (Schultz et al., 1997; Pan et al., 2005; Dreher et al., 2006; Yacubian et al., 2006; Marco-Pallarés et al., 2007), während es bei einer Bestrafung oder negativem Feedback zu einem Abfall der Übertragungsrate kam (Schultz et al., 1997; Satoh et al., 2003).

Durch den Nachweis einer Neuromodulation in Zusammenhang mit Emotionen könnte somit auch in dieser Studie ein positiver Lerneffekt durch einen sozialen Einfluss (Belohnung/ Bestrafung) resultieren. Diese Belohnungs- und Bestrafungsreaktionen sollen in dem vorgelegten Experiment über Gesichter vermittelt werden. Welcher Zusammenhang zwischen Corpus amygdaloideum und Gesichtererkennung besteht, wird im folgenden Kapitel ausgeführt.

1.6 Gesichtererkennung

Bei der Informationserfassung von Gesichtern sind multiple bilaterale Nervenverbindungen involviert, in denen die Amygdala eine wichtige Rolle bei der Emotionswahrnehmung einnimmt (Breiter et al., 1996; Morris et al., 1996; Phillips et al., 1997, 1998; Hariri et al., 2002; Haxby et al., 2002). Zunächst wird über den extrastriatalen visuellen Cortex die typische Anordnung einzelner Gesichtsbestandteile erfasst und die Information „Gesicht“ erkannt. Folgend werden durch die organisatorischen Neuronenverbindungen individuelle Merkmalsausprägungen und der Emotionsgehalt der gesehenen Information verarbeitet. Dadurch wird das Erkennen einer bestimmten Person und seiner Stimmung gewährleistet. Da nicht ausschließlich der verbale Dialog, sondern auch die Emotion des gesehenen Gesichtes mit einbezogen wird, wird eine soziale Kommunikation erleichtert (Haxby et al., 2002). Bei der Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke stellt die Amygdala einen wichtigen Bestandteil dar. Beim Betrachten von Gesichtsausdrücken kommt es zu einer Auslösung eines emotionalen Arousals (Dimberg, 1982) (siehe Kapitel 1.5.6). Früher bestand die Annahme, dass eine Amygdalaaktivität nur bei Betrachtung angstvoller Gesichter auftritt, die eine potenzielle Bedrohung vermitteln (Morris et al., 1996). Heute wird jedoch die Meinung vertreten, dass diese Gehirnstruktur auch bei anderen Emotionen aktiviert wird (Wang et al., 2005; Williams et al., 2005; Adolphs und Spezio, 2006; Fitzgerald et al., 2006).

Beim Betrachten emotionaler Gesichtsausdrücke konnte eine Aktivierung der Amygdala durch intrakranieller Ableitung hirnelektrischer Aktivität und Bildgebungen in fMRI- und Positron emission tomography (PET)- Untersuchungen gezeigt werden (Morris et al., 1996; Hariri et al., 2002; Fried et al., 2002; Vuilleumier und Pourtois, 2007; Hurlemann et al., 2010b). Dabei fiel vor allem in der superfiziellen und basolateralen Subregion der linken Amygdala eine Aktivität auf (Hurlemann et al., 2008). Ein weiterer Hinweis für die tragende Rolle der Emotionswahrnehmung des Mandelkerns wurde bei Patienten mit bilateralen Amygdala-Läsionen deutlich. Diese zeigten Defizite in der Wahrnehmung angstvoller Gesichtsausdrücke und eine herabgesetzte soziale Urteilsfähigkeit (Adolphs et al., 1994; Hurlemann et al., 2007).

Der Mensch ist in der Lage, kleinste Unterschiede im Ausdruck eines Gesichtes zu erkennen. Diese Fähigkeit ist wichtig, um die Emotionen der Mitmenschen interpretieren und einstufen zu können. Zudem ist es ihm möglich, unbegrenzt viele Menschen unterscheiden zu können, obwohl sich die Gesichter in ihrem strukturellen Aufbau gleichen (Morton und Johnson, 1991;

Russell et al., 2003). Ein Individuum wird sogar bei einer Veränderung der Gesichtszüge im Alter, bei Veränderungen von Äußerlichkeiten wie z.B. einer neuen Frisur, bei Mimikvariationen oder bei schlechteren Lichtverhältnissen erkannt (Perrett et al., 1985)

Während sich Kinder bis ca. acht Jahren die einzelnen Gesichtsm征male einer Person einprägen, verarbeiten Ältere das Gesamtbild eines Gesichts, was als holistische Wahrnehmung bezeichnet wird (Haxby et al., 2000; Karnath und Thier, 2006).

Wenn ein Mensch als bekannt eingestuft wird, werden beim Gesunden als folgender Schritt weitere Informationen aufgerufen, beispielsweise wann die Person zum letzten Mal getroffen wurde oder welche Ereignisse mit ihm/ihr assoziiert sind.

Die Fähigkeit der Gesichtserkennung geht bei der Prosopagnosie (Gesichtsblindheit) verloren. Diese Krankheit kann nach einer Kopfverletzung oder einem Apoplex entstehen. Es können in diesem Zusammenhang eine Schädigung entweder nur auf der rechten Hemisphäre (Landis et al., 1986) oder eine häufigere bilaterale Schädigung in sekundär visuellen Rindengebieten des temporalen Cortex auftreten (Tranel und Damasio, 1985; De Renzi und di Pellegrino, 1998). Die Betroffenen sind nicht mehr in der Lage, bekannte Gesichter von Verwandten oder gar das eigene Spiegelbild zu erkennen. Es fehlt ihnen die Fähigkeit, aus dem gesehenen Gesicht ein Muster zu formen und mit dem bereits gespeicherten Gesicht zu vergleichen. Manche Erkrankten erkennen im Gesichtsbereich lediglich eine helle Fläche. Andere nehmen zwar Strukturen wie Augen, Nase oder Mund wahr, können daraus aber keinen sinnvollen Zusammenhang erstellen, der das Gegenüber als ein Individuum auszeichnet. Der Prosopagnostiker bedient sich individueller Merkmale wie der Stimme oder das Gangbild, um die Menschen unterscheiden zu können (Karnath und Thier, 2006).

Die Gesichtererkennung im inferioren temporalen Cortex entsteht beim Gesunden durch die Erregung verschiedener Zelltypen, sogenannter Gesichtszellen, im Gebiet des Sulcus temporalis superior. Je nach Blickwinkelposition (z.B. Betrachtung des Hinterkopfes oder des Gesichtsprofils) werden die Gesichtszellen unterschiedlich stark stimuliert und über weitere Zellen im Sulcus temporalis superior die Information „Gesicht“ als Gesamtobjekt weitergeleitet. Somit können zum einen die einzelnen Gesichtsm征male und zum anderen eine Gesichtsideutität festgestellt werden (Perrett et al., 1985). Das Gehirn verarbeitet ein gesehenes Gesicht bereits innerhalb von 170 Millisekunden. Die Gesichtszellen reagieren auf Gesichter stärker als auf andere visuelle Reize (Perrett et al., 1998; Kress und Daum, 2003).

Wie aus einer aktuellen Studie von Rimmele et. al hervorging (siehe Kapitel 1.7), war das

Erinnerungsvermögen an verschiedene Gesichter bei Oxytocinprobanden zur Kontrollgruppe signifikant erhöht, während nonsoziale Stimuli wie Landschaften oder Kunstskulpturen in beiden Gruppen ähnlichen Wiedererkennungswert hatten (Rimmele et al., 2009). Ein Gesicht prägte sich demnach mehr ein, als ein neutraler Reiz. Dieser Effekt wurde von OT zusätzlich verstärkt.

Blair erklärt die Emotionen anderer Menschen als Antwort auf ein Verhalten zu Verstärkern, die das bestimmtes Verhalten in der Zukunft beeinflussen (Blair, 2003). Dabei wird in einem kurzen Moment die positive oder negative Wertigkeit über ein Verhalten oder eine Situation zwischen den Individuen registriert (Russell, 1980; Lang et al., 1993; Kensinger und Corkin, 2004). Diese Art von Kommunikation ist auch im Tierreich auffindbar. Ein ängstlicher Gesichtsausdruck kann einem anderen Tier vermitteln, dass eine bestimmte Situation gefährlich ist oder vermieden werden soll (Mineka et al., 1984; Mineka und Cook, 1993). In diesen Experimenten wirkte das beobachtende Lernen, bei denen das Verhalten von Affen rein durch die Betrachtung des Verhaltens und der Emotion anderer Affen moduliert wurde (Mineka et al., 1984; Mineka und Cook, 1993). Genauso können positive Gesichtsausdrücke zu einem Nachahmen eines Verhaltens führen (Matthews und Wells, 1999).

1.7 Oxytocin und die Gedächtnisleistung

In diesem Kapitel sollen die Studien aufgeführt werden, die bisher den Einfluss von OT auf die Gedächtnisleistung untersuchten.

Frühere Untersuchungen erbrachten widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Bedeutung von Oxytocin auf die Lernleistung und den Einfluss auf das Corpus amygdaloideum.

Ein Versuch überprüfte die Rezeptorverteilung und Aktivierung bestimmter Areale in Rattengehirnen. Im Hippocampus konnten sowohl OTR als auch AVP-Rezeptoren ausfindig gemacht werden. Vor allem der ventrale Hippocampus schien am sensitivsten auf die neurohypophysialen Hormone bei kognitiven Vorgängen zu reagieren. Diese Ergebnisse wiesen auf einen Zusammenhang zwischen den Hormonen und einer Gedächtnismodulation hin, da die Neuropeptide durch eine Rezeptoraktivierung in das limbische System eingreifen konnten (De Wied et al., 1993).

Wissenschaftler stellten außerdem fest, dass AVP und verwandte Peptide über den nichtselektiven OTR als Agonisten wirken, während OT und verwandte Peptide „inverse“ Agonisten seien. Während AVP positive Auswirkung auf die Lernleistung hatte, konnte OT einen negativen Effekt aufweisen (De Wied, 1965; Ferrier et al., 1980; Fehm-Wolfsdorf et al., 1984; Bruins et al., 1992; De Wied et al., 1993; Wu und Yu, 2004; Petrovic et al., 2008).

Heinrichs stellte einen selektiv amnestischen Effekt von OT fest, nämlich in einer beeinträchtigten Merkfähigkeit von Wörtern mit Reproduktionsinhalten (z.B. Baby, Sex). Neutrale Wörter waren davon nicht betroffen (Heinrichs et al., 2004). Zudem wurde in einer fMRI-Studie unter OT-Einfluss auch eine verminderte Amygdalaaktivität bei Betrachtung emotionaler Gesichtsausdrücke nachgewiesen (Domes et al., 2007a), was auch auf einen negativen Einfluss auf die Gedächtnisleistung hindeutete.

Bei den oben genannten Studien muss allerdings berücksichtigt werden, dass diese mit wenigen Probanden durchgeführt (Ferrier et al., 1980) oder im Vergleich zu vorherigen Studien andere Merkfähigkeitstests und Applikationsdosen von OT verwendet wurden (Bruins et al., 1992). Der Unterschied zwischen neutralen und sozialen Stimuli kam zwar bei Heinrichs zum Tragen, diese waren allerdings nur auf sexuelle und reproduktive Inhalte beschränkt (Heinrichs et al., 2004). Außerdem standen die Studien zum Teil mit sehr aversiven sozialen Erfahrungen in Zusammenhang (De Wied, 1965; Wu und Yu, 2004; Petrovic et al., 2008).

Guastella und seine Kollegen belegten hingegen eine erhöhte Merkfähigkeit positiver sozialer Informationen unter OT-Einfluss. Das konnte die Arbeitsgruppe in einer Studie zur Merkfähigkeit verschiedener gezeigter Gesichtsausdrücke demonstrieren. Die Gruppe, die das Hormon erhielt, konnte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe besser an bereits gesehene Gesichter erinnern. Interessanterweise kam dieser Effekt hauptsächlich bei glücklichen Gesichtsausdrücken zum Tragen. Neu gezeigte, neutrale oder verärgerte Gesichtsausdrücke wurden bei Wirkstoff- und Placebogruppe etwa gleich oft erkannt (Guastella et al., 2008b). Ähnliches berichtete auch Savaskan, der eine erhöhte Merkfähigkeit von Gesichtsidentitäten unter OT-Behandlung beschrieb (Savaskan et al., 2008).

Rimmele bediente sich in einer aktuelleren Studie einem anderen Ansatz, und prüfte den Unterschied in der Merkfähigkeit zwischen neutralen und sozialen Reizen. Hier wurde ein signifikant größeres Erinnerungsvermögen von gesehenen Gesichtern unter OT-Applikation im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben, während nonsoziale Stimuli wie Landschaften oder Kunstskulpturen in beiden Gruppen ähnlichen Wiedererkennungswert aufwiesen (Rimmele

et al., 2009).

Diese Ergebnisse von Guastella (2008b), Savaskan (2008) und Rimmele (2009) bestärken die Annahme, dass die Merkfähigkeit gekoppelt an soziale Reize oder Situationen unter OT noch weiter potenziert werden könnte.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der Zusammenhang zwischen Gedächtnis und OT beim Morbus Alzheimer. Das Hauptsymptom dieser Krankheit ist der progrediente Gedächtnisverlust. Bei Patienten mit histologisch bestätigter Erkrankung wurden postmortem Gehirne auf OT-Immunoreaktivität untersucht und mit Gehirngewebe einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bei den Erkrankten wurde eine um 33 % gesteigerte OT-Konzentration im Hippocampus und im temporalen Cortex nachgewiesen (Mazurek et al., 1987). Die Untersucher machten folglich die erhöhten hippocampalen OT-Konzentrationen für die Pathogenese der Gedächtnisstörung verantwortlich (Mazurek et al., 1987; Loup et al., 1991). Eine andere Arbeitsgruppe konnte allerdings keine Veränderung in der Dichteverteilung oxytocinerger Faserverbindungen feststellen, zumindest was die mit monoklonalen Antikörpern getesteten caudalen Hirnareale betrifft (Van Zwieten et al., 1996). In einer weiteren Studie wurden sogar gegenteilige Ergebnisse aufgezeigt. Die OT-Konzentrationen und die assoziierten Neurophysine zeigen sich in Hippocampus und Liquor deutlich vermindert (North et al., 1992).

Die genannten Studienergebnisse sind uneinheitlich und die Schlussfolgerungen anfechtbar. Da eine unterschiedliche Studienlage bezüglich des Einflusses von OT auf die Gedächtnisleistung besteht, wurde in der vorgelegten Arbeit ein Prüfkonzept entwickelt, welches die verschiedenen Auswirkungen von neutralen und sozialen Stimuli berücksichtigt. Die verwendeten Materialien und Methoden werden in Kapitel 2 ausführlicher erörtert.

1.8 Fragestellung der Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit wird ein Lernexperiment mit 48 gesunden männlichen Probanden durchgeführt. Die Hälfte der Probanden erhält vor dem Experiment unter doppelter Verblindung das Nasenspray mit dem Wirkstoff OT, die andere Hälfte ein Placebonasenspray. Es werden den Probanden Lerninhalte vorgestellt, die sie mit Hilfe von Rückmeldungen erlernen sollen. Zunächst soll mit dem Lerntask untersucht werden, ob sich die deklarative Lernleistung der Personen unterscheidet, wenn sie neutrale, nicht-soziale oder sozial-emotionale

Rückmeldungen erhalten. Des Weiteren soll in dieser Untersuchung herausgefunden werden, ob sich die Gedächtnisleistung steigern lässt, wenn die Probanden das Hormon OT erhalten. Die Rückmeldungen des Lernexperiments werden bei dem neutralen, nicht-sozialen Feedback durch das Ampelschema vermittelt (grüner Kreis = richtige Antwort, roter Kreis = falsche Antwort), bei dem sozial-emotionalen Feedback wird die richtige bzw. falsche Lösungsangabe in Form von erfreuten bzw. verärgerten Gesichtsausdrücken beurteilt. Bei Verwendung der sozial-emotionalen Rückmeldungen kommen verschiedene Aspekte zum Tragen. Einerseits stellt der Gesichtsausdruck eine Art der zwischenmenschlichen Kommunikation dar. Die Emotionen „Ärger“ und „Fröhlichkeit“ gehören nach Blair zu Verstärkern, die ein bestimmtes Verhalten in der Zukunft modulieren (Blair, 2003). Der Lernprozess wird in diesem Experiment also durch das soziale Feedback positiv beeinflusst. Des Weiteren spielt das dopaminerge Belohnungs-/Bestrafungssystem durch die positiven/negativen Rückmeldungen eine verstärkende Rolle (Dreher et al., 2006; Yacubian et al., 2006; Marco-Pallarés et al., 2007). Zudem lösen Gesichtsausdrücke ein emotionales Arousal aus (Dimberg, 1982) und erleichtern durch die folgende Amygdalaaktivierung das Erlernen emotionaler Wissensinhalte (Cahill et al., 1995; Hariri et al., 2002; McGaugh, 2004; Richardson et al., 2004). Somit wird die Hypothese aufgestellt, dass die Probanden bei sozial-emotionaler Rückmeldung eine bessere Lernleistung erbringen, da der Verstärkungseffekt der Gesichter im Gegensatz zu einer neutralen Beurteilung eine operante Konditionierung erleichtert. Dieser Effekt konnte bereits in mehreren Studien dargestellt werden (Brand und Markowitsch, 2004; Schmidt et al., 2005; Wang et al., 2005; Williams et al., 2005; Adolphs und Spezio, 2006; Fitzgerald et al., 2006). Da das Nonapeptid OT für seine prosozialen Wirkungen bekannt ist (Baumgartner et al., 2008; Kosfeld et al., 2005) und ein Einfluss auf die Amygdalaaktivität durch OT nachgewiesen wurde (Huber et al., 2005), könnte durch die emotionalen Gesichtsausdrücke der Verstärkungseffekt der operanten Konditionierung durch OT weiter intensiviert und somit besser genutzt werden, als bei Probanden, die lediglich das Placebo erhalten. Ähnliche Ergebnisse konnten bereits in einer Studie von Rimmele demonstriert werden, bei der OT-Probanden ein signifikant erhöhtes Erinnerungsvermögen an verschiedene Gesichter im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten (Rimmele et al., 2009). Demgegenüber soll untersucht werden, ob unter OT-Einfluss auch bei neutraler Rückmeldungen eine Veränderung in der Lernleistung zu verzeichnen ist. Also wird auch in der OT-Gruppe der Lernerfolg bei neutraler und sozial-emotionaler Rückmeldung miteinander verglichen. Das Ergebnis wird zeigen, ob OT eine

Lernsteigerung bewirkt oder nicht. Sollte ein erhöhter Lernerfolg resultieren, wird man unterscheiden können, ob es zu einer generellen Lernsteigerung kommt oder ob diese nur unter sozial-emotionaler Rückmeldung zu verzeichnen ist.

Zusammenfassend soll die Durchführung des Lernexperiments folgende Fragen klären: bestätigt sich in der Placebogruppe die Hypothese, dass eine erhöhte Lernleistung bei sozial-emotionaler Rückmeldung im Vergleich zu einer neutralen, nicht-sozialen Feedbackstimulation resultiert? Welchen Einfluss nimmt OT in Bezug auf die Lernleistung? Gibt es innerhalb der OT-Gruppe Differenzen in der Lernleistung zwischen nicht-sozialem und sozial-emotionalem Feedback? Könnte eine bessere Leistung bei sozial-emotionaler Rückmeldung durch OT noch potenziert werden und wäre somit abhängig von einer OT-abhängigen Amygdalaaktivierung?

Im folgenden Kapitel werden Versuchsablauf und verwendete Materialien genauer erörtert.

2 Material und Methoden

Dieses Experiment wurde als eine randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt und stand in Einklang mit der Grundlage der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association) von 1964.

2.1 Probanden

Bei dem Experiment nahmen 48 rechtshändige Männer mit einem Durchschnittsalter von 25.2 ± 2.5 in der Placebogruppe ($n=24$) und 26.7 ± 2.2 der Wirkstoffgruppe ($n=24$) teil. Die Testpersonen wurden über Aushänge angeworben und erhielten für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung. Sie befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Studium oder in der Berufsausbildung.

Die Probanden wurden im Vorfeld schriftlich und mündlich über den Versuchsablauf, über OT und mögliche Nebenwirkungen des Hormons sowie über die bestehende Probandenversicherung aufgeklärt, was unterschriftlich bestätigt werden musste. Sie wurden darüber informiert, den Versuch jederzeit und ohne Begründung oder Konsequenz abbrechen zu können.

Frauen wurden aus dem Versuch ausgeschlossen, da OT bei einer bestehenden Schwangerschaft uteruswirksame Auswirkungen (siehe Kapitel 1.4) haben kann und eine Teilnahme somit ethisch nicht vertretbar ist.

Voraussetzung an der Teilnahme war eine psychische und physische Gesundheit (siehe Kapitel 2.2). Eine Erkältung könnte zu einer verminderten Aufnahme von OT durch das verwendete Nasenspray führen und chronische Krankheiten unbekanntem Einfluss auf die Effekte von OT nehmen. Eine psychische Gesundheit war notwendig, um den sozial-assoziierten Lerneffekt zu erfassen, welcher bei psychischen Krankheiten verändert sein kann.

Um Unterschiede im Umsetzungsstoffwechsel zu kontrollieren, mussten die Teilnehmer auf Zigaretten, koffeinhaltige Getränke und Alkohol 24 Stunden vor dem Experiment verzichten.

2.2 Pharmakologische Behandlung

Aufgrund der Medikamentengabe waren insbesondere Herzkreislaufkrankungen, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Durchblutungsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Oxytocin oder einem anderen Bestandteil wie Alkyl-4-hydroxybenzoaten, die als Konservierungsmittel z. B. in Arzneimitteln, Kosmetika und Nahrungsmitteln verwendet werden, sowie Malignome, neurologische oder psychiatrische Krankheiten Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie.

Bestand ein regelmäßiger Genuss von Stimulanzien und Drogen oder übermäßiger Alkohol- oder Zigarettenkonsum, mussten die Teilnehmer von vorne herein ausgeschlossen werden. Sie wurden hinsichtlich dieser Kriterien und bezüglich des aktuellen Gesundheitszustandes vor Versuchsbeginn nochmals befragt.

Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen von OT (siehe Kapitel 1.4) wurden Blutdruck und Puls vor und während des Versuchs überprüft und nach dem Befinden der Personen gefragt. Beim Überschreiten der WHO-gültigen Hypertonie- und Tachykardiegrenzen wäre der Proband ausgeschlossen worden. Dies war bei keinem der Probanden der Fall. Auch nach Applikation des OT-enthaltenden Nasensprays gab es keine signifikanten Erhöhungen der gemessenen Parameter.

Damit der Inhaltsstoff verhaltensrelevante Effekte auslösen konnte, war eine intranasale Applikationsweise nötig (Pietrowsky et al., 1996). Bei einer systemischen Gabe würden die Nebenwirkungen überwiegen, da vielfache Mengen benötigt werden, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Uvnäs-Moberg et al., 1998). OT gibt es als intravenöse, subcutane und intranasale Darreichungsform. In der Regel wird die intranasale Applikation therapeutisch zur Stimulation des Milcheinschusses genutzt, die kontinuierliche Infusion wird zur Einleitung und Verstärkung der Wehentätigkeit eingesetzt (Shyken und Petrie, 1995).

Bei intranasaler Applikation vermutete man einen direkten Transport von OT über den Nervus olfaktorius ins Gehirn (Sakane et al., 1991), da bei intranasaler Darreichung von verwandten Substanzen wie AVP eine Konzentrationserhöhung im Liquor nachgewiesen werden konnte (Riekkinen et al., 1987). Ebenso bestätigten Tierexperimente, dass die Dosis bei intranasaler Verabreichung etwa der einer direkten intracerebroventrikulären Applikation entsprach (Balin et al., 2004).

Bei jedem Sprühstoß wurden 4 IE OT aus der Sprühflasche freigesetzt. Die Probanden wurden

angewiesen, je drei Sprühstöße pro Nasenloch zu applizieren. So erhielten diese, in Anlehnung an bereits durchgeführte Studien mit OT (Kosfeld et al., 2005; Baumgartner et al., 2008; Guastella et al., 2008a,b; Rimmele et al., 2009) 24 IE des Syntocinon-Sprays bzw. des Placebos (siehe Kapitel 2.3). Bei dieser Dosis beobachtete man verhaltensrelevante Effekte, ohne die Konzentration von Adrenocorticotropin und Cortisol zu vermindern (siehe Kapitel 1.4.1). Es war wichtig, die OT-Dosieren so niedrig wie möglich zu halten, da die Ergebnisse sonst nicht ausschließlich auf den OT-Einfluss zurückgeführt werden konnten.

Die Wirkung des OT entfaltete sich nach Erfahrung in vorherigen Studien erst ca. 45 min nach intranasaler Applikation (Kosfeld et al., 2005; Baumgartner et al., 2008; Guastella et al., 2008a,b; Rimmele et al., 2009), da die OT-Rezeptoren zunächst internalisiert waren und aufreguliert werden mussten. Das Lernexperiment wurde zwischen der 45. und 80. min nach Einnahme durchgeführt, da das Hormon 80 min post applicationem wieder abgebaut wurde. Dies ging aus einer Studie hervor, die unter anderem die zeitlich abhängige Konzentration von intranasal verabreichtem Vasopressin im Liquor quantifizierte (Born et al., 2002).

Da bei jedem Probanden ein Lerntask und ein Empathietest durchgeführt wurde, mussten zwischen den Versuchen ein zweites Mal 24 IE nachgesprüht werden, da das OT zu schnell abgebaut wurde, um für beide Experimente behaviorale Effekte zu erzielen. Ob die Wirkung von OT beim Nachsprühen das gleiche Niveau erreichte, war derzeit noch nicht untersucht. Vermehrt unerwünschte Wirkungen wurden nicht erwartet, da in einer Studie eine Sofortdosis von 40 IE verwendet wurde, ohne dass bei den Probanden Nebenwirkungen aufgetreten waren (Zak et al., 2007). Aufgrund des zweiten Nachsprühens begannen wir bei der Hälfte der Probanden zuerst mit dem Lerntask, bei der zweiten mit dem MET-Test (Multifaceted Empathy Test). Nachdem die ersten 80 min. vorbei waren und einer der Teiltests durchgeführt wurde, wurden der Testperson weitere 24 I.E. OT bzw. Placebo verabreicht. Nach einer Dauer von 45 min. durchlief er den zweiten Test. Sollte es nach der zweiten Applikation zu einer Abschwächung des OT-Effekts gekommen sein, verteilte sich dieser sowohl auf die Untersuchung der Gedächtnisleistung als auch auf die Empathieforschung.

Die Zeit der Aufregulierungsphase der OTR wurde genutzt, um die Probanden auf kognitive Leistung in verschiedenen Gebieten zu testen. Bei signifikanten Unterschieden zwischen Placebo- und Wirkstoffgruppe könnten sonst keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden. Dazu wurden verschiedene neuropsychologische Tests verwendet, die in Kapitel 2.4 dargestellt werden.

2.3 Verum und Placebo

Von den 48 Teilnehmern wurden 24 mit dem Verum getestet, die andere Hälfte bekam das Placebo. Der Hersteller der verwendeten Substanzen ist Novartis Pharma GmbH in der Schweiz. Das Nasenspray mit OT wird mit dem Produktnamen Syntocinon verkauft. Die gelieferten Produkte wurden von den Pharmazeuten der Apotheke der Universität Bonn in identische braune 10ml Glasfläschchen umgefüllt und etikettiert. Aus hygienischen Gründen bekam jeder Teilnehmer ein eigenes Produkt, welches nach Verwendung entsorgt wurde. Jede Flasche war mit einem eigenen Code aus Buchstaben und Zahlen sowie dem Verfallsdatum gekennzeichnet. Die Codes waren auf einer Liste in einer Reihenfolge zur Applikation vorgegeben. Sowohl Verum als auch Placebo sind klare, durchsichtige Flüssigkeiten, die in einem Volumen von 5 ml in 10 ml-Flaschen abgefüllt wurden. Der Inhalt wurde über einen Sprühaufsatz intranasal appliziert, dabei wurden 4 IE pro Sprühstoß freigesetzt. Die Sprühflaschen mussten bei einer Temperatur von 2° bis 8° C im Kühlschrank und wegen der Empfindlichkeit lichtgeschützt in der Verpackung bzw. dunkel eingefärbten Glasflaschen gelagert werden.

In dem Verum befanden sich außer dem Hauptwirkstoff Oxytocin folgende weitere Bestandteile: 0,2 mg Parahydroxybenzoesäurepropylester (E 216), 0,4 mg Parahydroxybenzoesäuremethylester (E 218), 2,5 mg Chlorbutanol, wasserfreies Dinatriumphosphat, wasserfreie Zitronensäure, Natriumchlorid, Sorbitol 70 %, Glycerin und gereinigtes Wasser (Novartis Pharma GmbH, Gebrauchsinformation vom 07/2006). Bei der Flüssigkeit im Placebofläschchen handelte es sich um dieselben Inhaltsstoffe wie bei dem Verum, lediglich ohne den Wirkstoff Oxytocin.

2.4 Neuropsychologische Tests

Um potentiell bedeutsame Störvariablen zu kontrollieren, wurden die Probanden auf psychopathologische Auffälligkeiten, kognitive Leistungsfähigkeit und die Fähigkeit der Emotionswahrnehmung und -interpretation getestet. Nur bei Ergebnissen im Normbereich kann von gleichen Voraussetzungen der Probanden und der Wirksamkeit des sozial-verstärkten Lernens ausgegangen werden.

Die Tests werden im Folgenden erörtert.

2.4.1 Psychopathologische Testung

2.4.1.1 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., german version 5.0.0)

Der M.I.N.I. ist ein Fragebogen, der die häufigsten psychischen Krankheiten nach Kriterien des DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) überblicksartig erfasst. Hierbei wird nach affektiven und somatoformen Störungen, nach Angststörungen sowie nach Depressivität und Psychosen gefragt (Ackenheil et al., 1999). Da bei psychisch erkrankten Personen der sozial-assoziierte Lerneffekt verändert sein kann, war die psychische Gesundheit eine Voraussetzung für das Lernexperiment der vorliegenden Arbeit.

2.4.1.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Der BDI-Fragebogen prüft mit 21 Fragen Vorliegen und Schweregrad einer depressiven Symptomatik. Zu den Fragen gibt es verschiedene Antworten, die je nach Depressivität unterschiedlich bewertet werden (Punkte 0-3). Durch den Summenwert kann der Befragte in den entsprechenden Schweregrad eingestuft werden (Hautzinger et al., 1995). Dieser Fragebogen kann eine Depression genauer erfassen als das M.I.N.I..

2.4.2 Prüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit

2.4.2.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT ist ein verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, welcher das explizite (deklarative) episodische Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis prüft. Es wird eine Liste mit 15 Wörtern vorgelesen, die vom Getesteten in beliebiger Reihenfolge wiedergegeben werden soll. Die Wörter werden insgesamt fünfmal vorgetragen und anschließend vom Probanden reproduziert. Dadurch wird das verbale Lernen des Probanden getestet. Danach wird eine Interferenzliste mit neuen 15 Wörtern einmalig vorgesprochen, die vom Probanden wiederholt werden soll. Ohne ein weiteres Vorsprechen der ersten Wortliste wird er unmittelbar danach sowie ei-

ne halbe Stunde später aufgefordert, die ursprünglichen Wörter zu nennen. In jeder Runde können maximal 15 Punkte erreicht werden. Die Wiedererkennung dieser Wörter wird nachfolgend geprüft, indem eine Reihe von Wörtern vorgelesen wird, die die Testperson in die ursprüngliche Liste, in die Interferenzliste oder als ein nichtgenanntes Wort einstufen muss. Die nichtgenannten Wörter sind semantisch ähnliche Vokabeln. Dadurch werden Abrufstörungen im verbalen Bereich erfasst (Helmstaedter et al., 2001).

2.4.2.2 Zahlennachsprechen; deutsche Version des Digit Span Test (DST)

Bei diesem Test wird die Arbeitsgedächtniskapazität in zwei Teilabschnitten getestet. Der DST ist ein Untertest des HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene). Im ersten Teil werden dem Probanden Zahlenreihen ansteigender Länge vorgetragen, welche unmittelbar nach dem Vorlesen in gleicher Reihenfolge von dem Probanden wiedergegeben werden müssen. Zunächst werden zwei Ziffern abgefragt, dann folgt ein zweiter Versuch mit anderen zwei Zahlen. Hat der Durchführende zumindest eine der zwei Zahlenreihen richtig nachgesprochen, wird der Test fortgeführt. Nach jeweils zwei Versuchen wird eine weitere Ziffer an die Reihe angehängt. Der Test wird abgebrochen, sobald der Proband beide Versuche einer Ziffernlänge nicht korrekt nachsprechen kann. Im zweiten Teil müssen die Zahlen rückwärts wiederholt werden (z.B. Vorgabe: 3-7-9-1, Proband: 1-9-7-3). Das Rückwärtsnachsprechen wird mit gleichem Verfahren wie das Vorwärtsnachsprechen getestet. Die Ziffernlänge wird so lange erweitert, bis der Proband zwei Reihen der gleichen Zifferanzahl nicht mehr korrekt nachsprechen kann.

Für jede richtige Runde wird ein Punkt vergeben, maximal können 28 Punkte erreicht werden (von Aster, 2006; Tewes, 1991). Die erreichten Punkte der Probanden mussten für die Teilnahme am Lernexperiment im Normbereich liegen.

2.4.2.3 Leistungsprüfsystem, Untertest 4 (Leistungsprüfsystem LPS-4)

Bei dem LPS-4 handelt es sich um abwechselnde Buchstaben- und Zahlenreihen, die nach einem logischen System angeordnet sind (z.B. a b a b a b a b a a a). Innerhalb der Reihe befindet sich ein Fehler, der nicht in das System passt und vom Probanden erkenntlich gemacht werden muss (z.B. durchstreichen). Das LPS basiert auf Thurstone's Primärfaktorenmodell und zielt auf schlussfolgendes Denken (Reasoning) ab. Der Proband hat acht Minuten Zeit, um 40 Zeilen in steigendem Schwierigkeitsgrad zu lösen. Er soll versuchen, so viele Zeilen wie möglich zu bearbeiten. Für jeden richtig erkannten Fehler gibt es einen Punkt. Zusammen mit anderen LPS-Aufgaben lässt sich mit der Summe der erreichten Punkte der Intelligenz-Quotient (IQ) ermitteln (Horn, 1983). Die Probanden sollten in diesem Test etwa die gleichen IQ-Tendenzen aufweisen, um für das Lernexperiment mit gleichen Voraussetzungen anzutreten.

2.4.3 Prüfung der Emotionswahrnehmung und -interpretation mit FEEST (Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test)

Der FEEST ist ein Test zur Beurteilung der Fähigkeit, menschliche Emotionen über ihre Gesichtsausdrücke zu differenzieren und ihre Stimmungen und Gefühle zu interpretieren. Die Stimuli beinhalten sechs verschiedene Basisemotionen aus der Ekman- und Friesen-Serie (Freude, Traurigkeit, Ekel, Angst, Ärger und Überraschung). Es wurden dem Probanden 48 Gesichter zur Einstufung in die sechs Emotionen vorgelegt. Jede Emotion ist in zufälliger Reihenfolge achtmal in verschiedenen Photographien in unterschiedlichen Schwierigkeitsstufen vertreten. Der Proband musste jeweils die Emotion des vorgelegten Gesichts erkennen und benennen.

Wäre die Fähigkeit der Emotionsdifferenzierung nicht vorhanden, wie z.B. bei einer Proso-pagnosie (siehe Kapitel 1.6), wäre die Voraussetzung für ein Lernen in Zusammenhang mit emotionalen Gesichtsausdrücken als Feedback von vorne herein nicht gegeben (Young et al., 2002).

2.5 Paradigma

2.5.1 Experimentelles Paradigma

Insgesamt wurden pro Proband vier verschiedene Runden gespielt, zwei neutral- und zwei emotional-assoziierte. Auf einem Computerbildschirm wurden in jedem Durchgang jeweils acht unterschiedliche dreistellige Zahlen präsentiert, in vier Runden also insgesamt 32 verschiedene Zahlen. Jede Zahl gehörte entweder zur Gruppe „A“ oder „B“. Zu jeder Gruppe ließen sich jeweils vier Zahlen zuordnen. Die Probanden wurden im Vorfeld darüber informiert, dass die Zuordnung der Zahlen zu den Gruppen A oder B keiner Regel unterlag. Da die Teilnehmer die festgelegte Zuordnung vorher nicht wussten, mussten sie in der ersten Runde raten und lagen statistisch gesehen zu 50 % richtig. Durch ein Feedback wussten sie sofort nach Lösungsangabe von A oder B, ob sie richtig lagen oder nicht. Die Probanden wurden angewiesen, für möglichst viele der acht Stimuli die Assoziation mit der richtigen Gruppe zu lernen und zu behalten. In jeder Runde erschien die Zahl sechsmal, allerdings in unterschiedlicher Reihenfolge. Grund der wechselnden Zahlenfolge war, dass die Probanden den Zusammenhang der Zahl mit der folgenden Reaktion erlernen sollten und nicht die Abfolge der Buchstaben A und B.

Wie in Abbildungen 2, 3, und 4 (siehe S. 44 - 45) dargestellt erschienen randomisierte dreistellige Zahlen in einheitlicher Größe in weißer Farbe vor schwarzem Hintergrund. Links und rechts daneben standen die Buchstaben A und B, die zwei Auswahlmöglichkeiten der Gruppenzugehörigkeit. Zur Einteilung in die jeweilige Gruppe mussten die Probanden die linke Maustaste für den Buchstaben der linken Seite betätigen, die rechte Taste für den rechten Buchstaben. Damit ausgeschlossen wurde, sich statt der Buchstaben nur linke oder rechte Maustaste zu merken (z.B. stets links für A), wurde von der stetigen Position der Buchstaben abgesehen und somit visiomotorisches Lernen vermieden (Wise und Murray, 1999). Zur Fixierung des Blickes erschien vor jedem neuen Stimulus ein weißes Kreuz im Bildschirnmittelpunkt. Die Teilnehmer mussten unmittelbar nach Erscheinen der neuen Zahl die rechte oder linke Maustaste betätigen, andernfalls sprang nach 1 s das Bild wieder zu dem weißen Kreuz und zum nächsten Stimulus. Der Abstand zwischen zwei Stimuli betrug durchschnittlich 5,5 s, wobei die Abstände zwischen 3 und 8 s variierten, um die Reaktionsbereitschaft zu fördern. Ein Trial dauerte 3 s; davon wurde der Bildstimulus 2 s eingeblendet und der Rück-

meldung 1 s eingeräumt. Durch die Betätigung der linken oder rechten Maustaste wurde die entsprechende Gruppe ausgewählt und durch ein fettgedrucktes Schriftbild hervorgehoben. Das Feedback wurde anschließend durch eine positive oder negative Rückmeldung ersetzt (siehe Kapitel 2.5.2).

2.5.2 Feedback

Die Probanden erhielten nach jeder Zuordnung eines Stimulus eine positive oder negative Rückmeldung über die Richtigkeit ihrer Wahl. In zwei Durchgängen wurden nicht-soziale Rückmeldungen verwendet, in den anderen zwei jeweils ein sozial-emotionales Feedback. Die verwendeten Feedback-Stimuli sind in den Abbildungen 2 - 4 (siehe S. 44 - 45) dargestellt. Bei den Durchgängen mit nicht-sozialem, neutralem Feedback erschien als neutrales Anfangsbild ein schwarzer Kreis. Dieser wurde bei einer richtigen Antwort, wie von der Ampel bekannt, grün. Wurde eine falsche Zuordnung gemacht, wurde diese mit einem roten Kreis signalisiert. Durch die neutralen Farbsignale wurde bei den Probanden kein emotionales Arousal erzeugt (siehe Kapitel 1.5.6), ein Lernerfolg kam somit nur durch die stete Wiederholung und durch das Lernen durch Rückmeldung zustande (Hebb, 1949; Strange et al., 2005; Ashby und O'Brien, 2007; Maddox et al., 2008).

In den sozial-emotionalen Runden wurde das Feedback über Gesichter vermittelt. Einmal mittels eines weiblichen, in dem anderen Durchgang mittels eines männlichen Gesichts, um eventuelle unterschiedliche emotionale Reaktionen auf die verschiedenen Geschlechter zu berücksichtigen. Der neutrale Gesichtsausdruck der Person wurde bei richtiger Antwort durch eine lächelnde Person ersetzt. Bei falscher erschien ein zorniges, verärgertes Gesicht. Durch die beurteilenden Gesichtsausdrücke beim sozialen Feedback wurde ein emotionales Arousal ausgelöst (Dimberg, 1982; Kensinger und Corkin, 2004). Durch die darauf folgende Amygdalaaktivierung sollte das deklarative Lernen erleichtert werden.

Die Reihenfolge dieser vier unterschiedlichen Lerntasks unterschied sich von Proband zu Proband, um darstellen zu können, dass bestimmte Lernunterschiede nicht mit einem generellen Lerneffekt im Laufe des Experiments oder Müdigkeitserscheinungen zusammenhing. So durchlief die eine Hälfte der Teilnehmer als erste Runde eine Abfolge der sozial-emotionalen Durchgängen, die andere Hälfte zuerst die nicht-sozialen.

Die Auswertung des Lernexperiments sollte über eine ANOVA (analysis of variance) mit

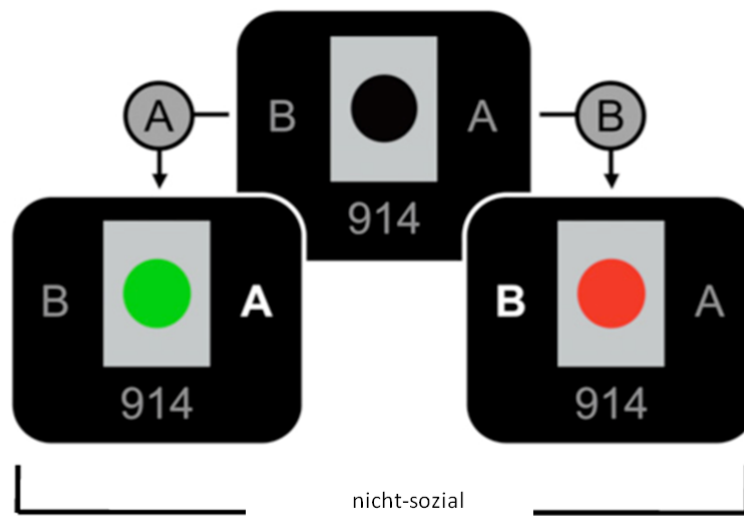


Abbildung 2: **Ablauf bei nicht-sozialem Feedback**

Der gewählte Buchstabe wird hervorgehoben und eine positive (grün) oder negative (rot) Rückmeldung gegeben.

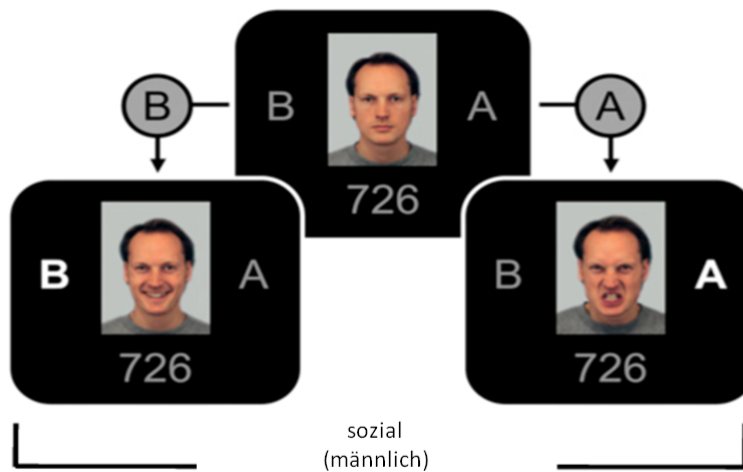


Abbildung 3: **Ablauf bei sozialem Feedback**

Der gewählte Buchstabe wird hervorgehoben und eine positive (lächelndes Gesicht) oder negative (zorniges Gesicht) Rückmeldung gegeben.

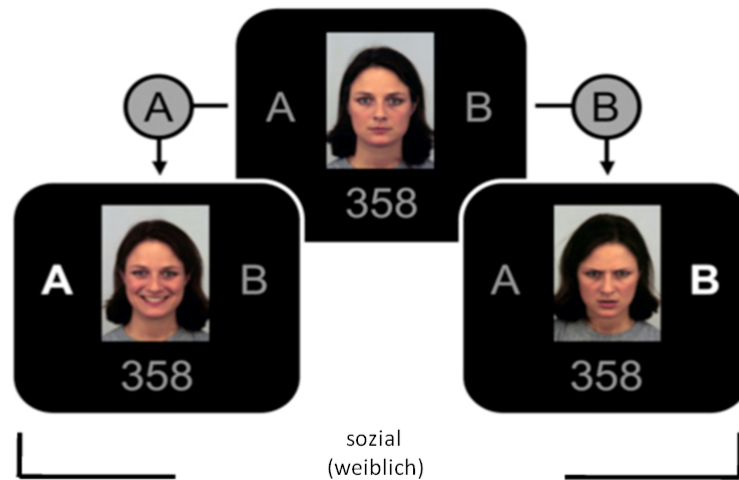


Abbildung 4: **Ablauf bei sozialem Feedback**

Der gewählte Buchstabe wird hervorgehoben und eine positive (lächelndes Gesicht) oder negative (zorniges Gesicht) Rückmeldung gegeben.

Messwiederholungen statistisch berechnet werden. Um spezifischere Aussagen über die signifikanten Ergebnisse der ANOVA zu erhalten, sollten anschließend Post-hoc-t-Tests durchgeführt werden. Hierbei wurde die Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche integriert. Zunächst sollte die Lernleistung unter sozial-emotionalem und nicht-sozialem Feedback in der Placebogruppe verglichen werden, dann die Lernleistung der Oxytocin- und Placebogruppe. Ferner sollten weitere Analysen hinsichtlich eines Zusammenhangs von OT- und Placebogruppe und der Reaktionszeit der Lösungsangabe erfolgen, sowie die Anzahl ermittelt werden, die von den Probanden während des Lerntasks nicht in die Gruppe A oder B zugeordnet wurden (Misses).

3 Ergebnisse

In den durchgeführten Vortests (siehe Kapitel 2.4) erzielten die Teilnehmer der Wirkstoff- und Placebogruppe ähnliche Ergebnisse, die alle im Normbereich lagen (siehe Tabelle 1). Es konnte daher von gleichen Voraussetzungen hinsichtlich des Intelligenzquotienten, des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, der psychischen Gesundheit und der Fähigkeit der Emotionsinterpretation ausgegangen werden. Diese Eigenschaften waren relevant zur korrekten Ausführung des Lernexperiments.

Vortest	Placebo, Mittelwert(SD)	Oxytocin, Mittelwert(SD)	p-Wert
VLMT			
Durchgang 1-5 ^a	55.50 (8.63)	56.88 (8.78)	0.587
Durchgang 5 ^b	13.29 (1.68)	13.79 (1.22)	0.244
Durchgang 6, Wdh. ^b	12.29 (2.26)	13.00 (1.84)	0.239
Durchgang 7, späte Wdh. ^b	12.25 (2.64)	12.42 (2.36)	0.819
DST ^c	17.21 (3.51)	16.42 (3.34)	0.427
LPS-4 ^d	32.96 (3.50)	31.71 (3.88)	0.247
FEEST			
Freude ^e	7.88 (0.34)	7.88 (0.34)	1.000
Traurigkeit ^e	5.79 (1.14)	5.75 (1.11)	0.899
Ekel ^e	4.17 (1.71)	4.42 (1.53)	0.596
Angst ^e	5.29 (1.49)	5.58 (1.64)	0.522
Ärger ^e	6.58 (1.02)	6.67 (0.82)	0.756
Überraschung ^e	6.63 (1.13)	6.83 (1.09)	0.520

Tabelle 1: **Ergebnisse der Vortests (Mittelwert, Standardabweichung (SD) und p-Wert)**

a: Maximal mögliche Punktzahl: 75

b: Maximal mögliche Punktzahl: 15

c: Maximal mögliche Punktzahl: 28

d: Maximal mögliche Punktzahl: 40;

ein Rohwert von 32 entspricht dem IQ von 115-120

e: Maximal mögliche Punktzahl: 8

In dieser Studie wurde die Gedächtnisleistung der Oxytocin- und der Placebogruppe verglichen und über eine ANOVA (analysis of variance) mit Messwiederholungen statistisch analysiert. Die Messwerte wurden mit dem Mauchly-Test auf Sphärizität geprüft und bei Bedarf eine Greenhouse-Geisser-Korrektur durchgeführt. Die Ergebnisse werden im Folgenden erläutert.

3.1 Vergleich der Lernleistungen zwischen sozial-emotionalem und nicht-sozialem Feedback

Zu Beginn wurde untersucht, ob sowohl in der sozial-emotionalen als auch in der nicht-sozialen Lernbedingung ein Lernerfolg zu verzeichnen ist, und ob dieser Lernerfolg sich in Abhängigkeit des Feedbacks unterscheidet. Hierzu wurde eine 2-Wege-ANOVA mit Messwiederholungen mit den Faktoren Bedingung (nicht-soziales vs. sozial-emotionales Feedback) und Wiederholungen der Zyklen in der Placebogruppe gerechnet. Diese Analyse war auf die Placebogruppe beschränkt, um generelle Aspekte des Lernparadigmas aufzuzeigen, und zwar unabhängig von der pharmakologischen Modulation.

Es zeigten sich dabei signifikante Ergebnisse sowohl für den Haupteffekt Bedingung ($F(1, 23) = 5.641$; $p = 0.026$) als auch für den Haupteffekt der Wiederholungen der Zyklen ($F(5, 115) = 40.352$; $p < 0.001$). Dadurch konnte eine deutlich bessere Lernleistung bei Verwendung einer sozialen Rückmeldung (20.3 ± 8.3 % über Zufallsniveau nach 6 Zyklen) als bei einer nicht-sozialen (14.0 ± 6.7 % über Zufallsniveau nach 6 Zyklen) Rückmeldung nachgewiesen werden.

3.2 Vergleich der Gruppen Oxytocin und Placebo

Um die Placebo- und OT-Gruppe miteinander zu vergleichen, wurde eine 3-Wege-Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated measures ANOVA) durchgeführt. Hierbei wurde die Gruppe (Placebo vs. OT) als Zwischensubjektfaktor eingebracht, während die Faktoren Bedingung (sozial-emotionales vs. nicht-soziales Feedback) und Wiederholungen gleich blieben. Diese Analyse sollte untersuchen, ob OT im Vergleich zu Placebo den Lernerfolg moduliert, und zwar in unterschiedlichem Maße für die beiden Lernbedingungen.

Es zeigten sich signifikante Haupteffekte für die Faktoren Gruppe ($F(1, 46) = 8.639$; $p = 0.005$), Bedingung ($F(1, 46) = 28.943$; $p < 0.001$) und Wiederholungen ($F(5, 230) = 94.506$; $p < 0.001$), sowie signifikante Interaktionseffekte für Bedingung x Gruppe ($F(1, 46) = 4.123$; $p = 0.048$) und Bedingung x Wiederholungen der Zyklen ($F(5, 230) = 3.524$; $p = 0.004$).

In beiden Gruppen konnte im Laufe der Zykluswiederholungen ein Lerneffekt erzielt werden.

Die Lernkurven verliefen für beide Gruppen unter der sozial-emotionalen Bedingung steiler als unter den nicht-sozialen Feedback-Bedingungen. Darüberhinaus erzielte die OT-Gruppe im sozialen Kontext signifikant bessere Lernerfolge als die Placebogruppe.

Die erhobenen Daten sind in den Abbildungen 5 und 6 graphisch dargestellt (siehe S. 51 - 52).

3.3 Vergleich der Reihenfolge Lernexperiment/ Multifaceted Empathy Test

In der durchgeführten OT-Studie führte die Hälfte der Probanden als erste Aufgabe das Lernexperiment und als zweite den Empathietest durch. Die andere Hälfte der Testpersonen trat in der umgekehrten Reihenfolge an. Da man bisher nicht feststellen konnte, ob das Nachsprühen von OT denselben Effekt wie die erstmalige Gabe des Wirkstoffes ergibt, wurden die Probanden nochmals unterteilt (siehe Kapitel 2.2). Um einen Unterschied in der Lernleistung durch die Reihenfolge der Tests festzustellen, wurde eine weitere ANOVA durchgeführt, die sowohl die Behandlung mit OT/Placebo als auch die Wiederholungen der Zyklen beinhielten. Hierbei zeigten sich keine nachteiligen Effekte beim Nachsprühen von OT, die Reihenfolge der Tests zeigte also keine Auswirkung und OT keinen Wirkverlust bei der zweiten Verabreichung. Die Wirkungen von Behandlung ($F(1,45) = 8.66$; $p = 0.005$) und Wiederholungen der Zyklen ($F(5,225) = 8.044$; $p < 0.001$), ebenso die Interaktion Bedingung x Behandlung blieben wie in vorherigen Varianzanalysen bestehen ($F(1,45) = 4.035$; $p = 0.051$).

3.4 Der Post-hoc-t-Test

Um spezifischere Aussagen über die signifikanten Ergebnisse der ANOVA zu erhalten, wurden im Anschluss Post-hoc-t-Tests berechnet. Hierbei wurde die Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche verwendet. Es wurde eine selektiv für OT erhöhte sozial verstärkte Lernleistung in den Wiederholungen 4 (+7.8 %; $t(46) = 3.498$; $p = 0.001$; $d = 1.03$), 5 (+6.5 %; $t(46) = 3.097$; $p = 0.001$; $d = 0.091$), und 6 (+7.0 %; $t(46) = 3.029$; $p = 0.004$; $d = 0.089$)

vorgefunden. Dies entsprach einer Steigerung von $27.3 \pm 7.8 \%$ nach 6 Zykluswiederholungen.

3.5 Nicht zugeordnete Zahlen (Misses)

Wurde nach Einblenden der Zahl und den Antwortmöglichkeiten keine Zuordnung zu der Gruppe A oder B vom Probanden durchgeführt, sprang das Bild nach 1s zu dem weißen Kreuz und zeigte die nächste Zahl an (siehe Kapitel 2.5.1). Die nicht zugeordnete Zahl wurde als Fehler gezählt. Da eine unterlassene Zuordnung eher auf Allgemeinschwierigkeiten beim Lösen der Aufgabe hindeutet, wurden die Misses separat ausgewertet. Die Anzahl der unbeantworteten Zuordnungen der eingeblendeten Zahl in Gruppe A bzw. B unterschied sich nicht signifikant zwischen OT- ($6.4 \pm 3.1 \%$) und Placebogruppe ($6.7 \pm 3.2 \%$) ($p > 0.05$) und war daher nicht von dem OT-Effekt betroffen. Die Misses traten vor allem zu Beginn des Experiments auf, da die Probanden vermutlich zunächst nicht einschätzen konnten, wie schnell die Antwort A oder B abgegeben werden musste, bevor das nächste Bild eingeblendet wurde.

3.6 Reaktionszeiten

Zur Auswertung der Reaktionszeiten wurde analog zu den Lerndaten eine 3-Wege-ANOVA durchgeführt. Hierfür wurden die Faktoren Bedingung (sozial-emotionales vs. nicht-soziales Feedback) und Zykluswiederholungen sowie der Zwischensubjektfaktor Gruppe (Placebo vs. OT) verwendet.

Im Verlauf des Experiments konnten sowohl in der Wirkstoff- als auch in der Placebogruppe verringerte Reaktionszeiten verzeichnet werden ($F(5, 230) = 62,573$; $p < 0.001$). Die Reaktionszeit der ersten Runde nahm niedrige Werte an, da hier jeweils geraten werden musste, welche Zahl zu Gruppe A und welche zu Gruppe B gehörte. In den folgenden Wiederholungen stieg die Reaktionszeit durch das Reproduzieren der gelernten Assoziation zwischen Zahl und Gruppe A oder B in Zykluswiederholung 2 an und sank in den laufenden Zykluswiederholungen durch den Lerneffekt kontinuierlich ab. Es zeigten sich aber weder bei der

sozial-emotionalen noch bei der nicht-sozialen Rückmeldung signifikante Unterschiede in den Reaktionszeiten zwischen Placebo- und Experimentalgruppe (alle $p > 0.05$). Somit ist die Reaktionszeit nicht mit OT oder einem sozial-emotionalen Feedback assoziiert.

Der Verlauf der Reaktionszeiten ist in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt (siehe S. 53 - 54).

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie konnte eine signifikant bessere deklarative Lernleistung der Oxytocingruppe im Vergleich zur Placebogruppe aufgezeigt werden. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur unter Verwendung des sozial-emotionalen Feedbacks. Es zeichnete sich ein enger Zusammenhang zwischen Belohnung und Bestrafung und der Lernleistung der Testpersonen ab, die durch sozial-emotionales Feedback entstand und von OT noch augmentiert wurde. Bei nicht-sozialer Rückmeldung unterschieden sich Verum- und Placebogruppe nicht im Bezug auf die Lernleistung.

Es zeigten sich aber weder bei sozial-emotionaler noch bei nicht-sozialer Rückmeldung signifikante Unterschiede in den Reaktionszeiten oder in der Anzahl nicht zugeordneter Zahlen zwischen Placebo- und OT-Gruppe. Somit sind die Reaktionszeit und die Anzahl der Misses nicht mit OT oder einem sozial-emotionalen Feedback assoziiert.

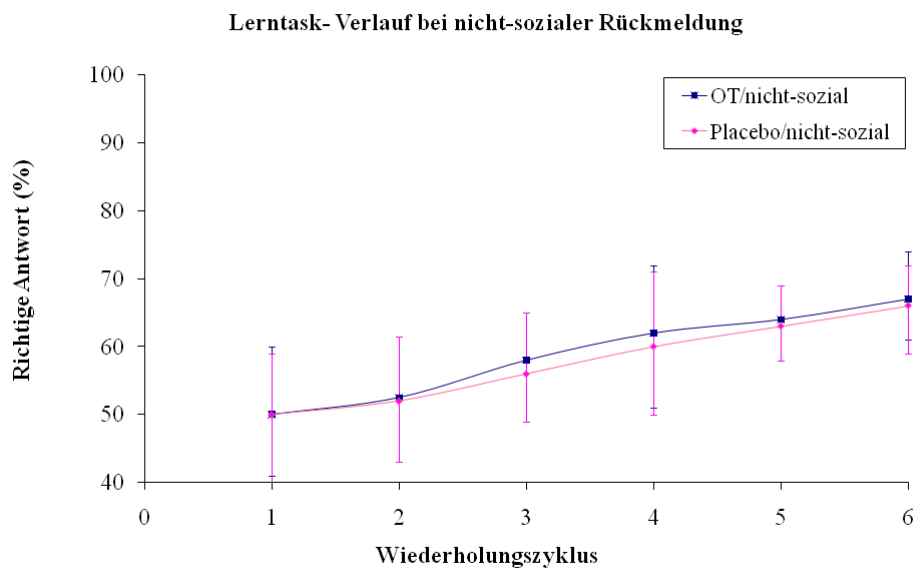


Abbildung 5: **Trefferquote der OT- bzw. Placebogruppe bei nicht-sozialer Rückmeldung in Prozent**

In beiden Gruppen konnte ein Lernerfolg im Laufe der Wiederholungszyklen festgestellt werden. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen OT- und Placebogruppe.

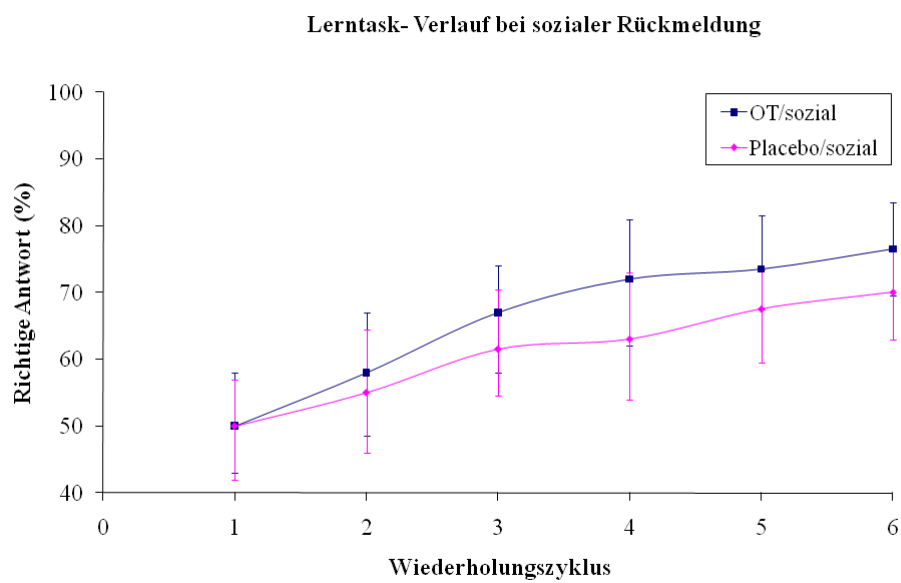


Abbildung 6: **Trefferquote der OT- bzw. Placebogruppe bei sozialer Rückmeldung in Prozent**

In beiden Gruppen konnte ein Lernerfolg im Laufe der Wiederholungszyklen festgestellt werden. Die Probanden lieferten bessere Ergebnisse als bei den Lerndurchgängen mit nicht-sozialer Rückmeldung. Die OT-Gruppe konnte bei sozial-emotionaler Rückmeldung zusätzlich signifikant bessere Lernerfolge erzielen als die Placebogruppe.

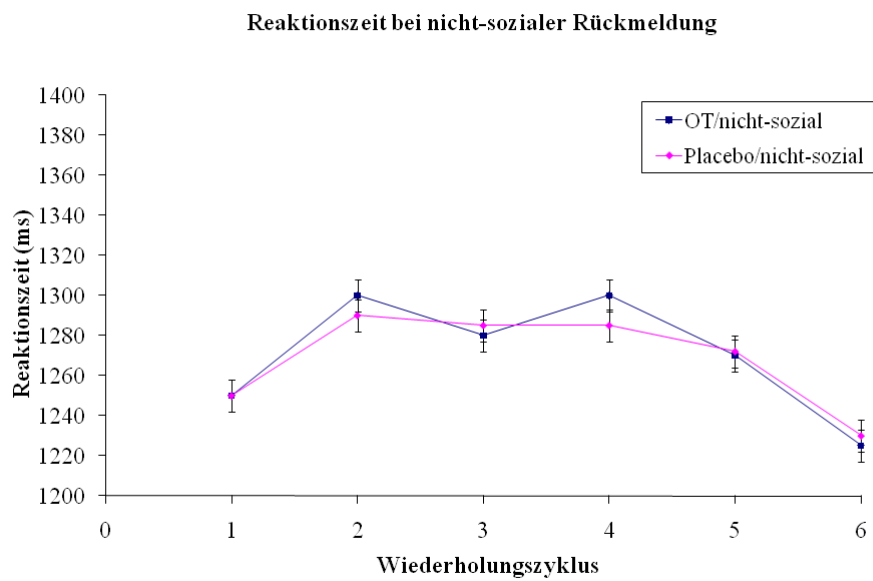


Abbildung 7: **Reaktionszeiten der OT- bzw. Placebogruppe bei nicht-sozialer Rückmeldung**

Nach der geratenen Lösungsangabe (Zykluswiederholung 1) stieg die Reaktionszeit zunächst an und fiel im Laufe der Zykluswiederholungen ab. Dabei konnten bei OT- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit festgestellt werden.

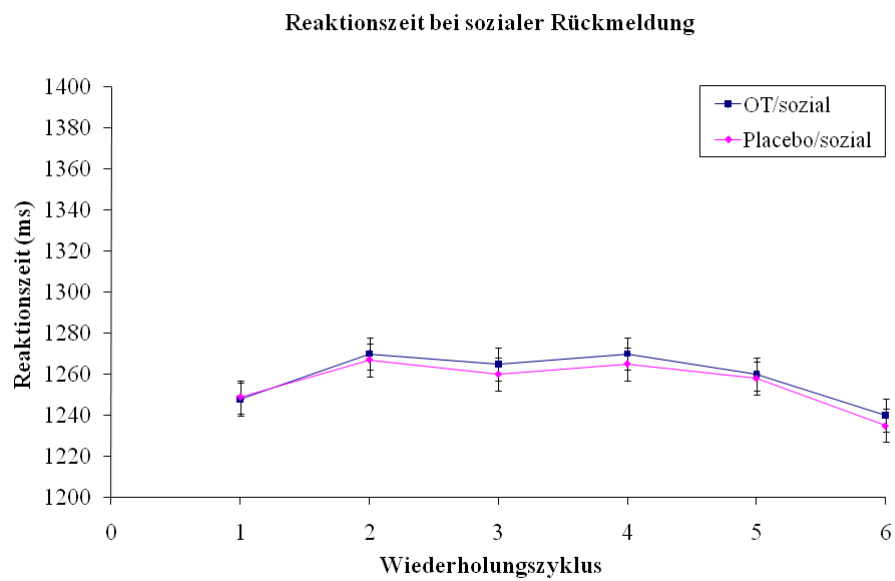


Abbildung 8: **Reaktionszeiten der OT- bzw. Placebogruppe bei sozialer Rückmeldung**

Nach der geratenen Lösungsangabe (Zykluswiederholung 1) stieg die Reaktionszeit zunächst an und fiel im Laufe der Zykluswiederholungen ab. Dabei konnten bei OT- und Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit festgestellt werden.

4 Diskussion

In dieser Studie konnte evidenzbasiert nachgewiesen werden, dass eine gesteigerte Gedächtnisleistung durch OT unter sozialen Verstärkungsbedingungen resultiert.

Auch andere Untersuchungen konnten bereits einen positiven Einfluss von OT auf die Lernleistung feststellen (Ferguson et al., 2001; Guastella et al., 2008b; Savaskan et al., 2008; Rimmel et al., 2009). Diese Ergebnisse sowie das Resultat der vorliegenden Arbeit stehen im Kontrast zu anderen Studien, die OT amnestische Effekte zuschrieben (De Wied, 1965; Ferrier et al., 1980; Fehm-Wolfsdorf et al., 1984; Bruins et al., 1992; Heinrichs et al., 2004; Wu und Yu, 2004; Petrovic et al., 2008). In den durchgeführten Studien über die Gedächtnisleistung, in denen OT als negativer Einflussfaktor in Verbindung gebracht wurde, unterlagen die Probanden oder Versuchstiere jedoch manchmal sehr aversiven und stressigen Experimentalbedingungen, außerdem fand teilweise keine Kopplung an einen sozialen Kontext statt, bei welchem die OT-Wirkung erst zum Tragen kommt (De Wied, 1965; Bruins et al., 1992; Wu und Yu, 2004; Petrovic et al., 2008). Beispielsweise wurde das Lernverhalten von Ratten untersucht, die in ein Wasserlabyrinth geworfen wurden und nach einer rettenden Platte suchen mussten (Wu und Yu, 2004), oder waren Operationen ausgesetzt, bei denen Teile der Hypophyse entfernt wurden (De Wied, 1965). Petrovic setzte Probanden Bildern sehr beängstigter Gesichter aus (Petrovic et al., 2008). In Stresssituationen kommt es zu einer Ausschüttung von Catecholaminen und Cortisol (Carter und Altemus, 1997) (siehe Kapitel 1.4.1). In mehreren Versuchen konnte aufgezeigt werden, dass diese Stresshormone mit OT interagieren. Eine hohe Konzentration des OT wirkte stressreduzierend und anxiolytisch (Uvnäs-Moberg et al., 1994; Heinrichs et al., 2003; Amico et al., 2004; Ditzen et al., 2007). Ebenso inhibierten wiederum erhöhte Konzentrationen der Stresshormone die OT-Effekte, wie beispielsweise die Milchejektion (Blum et al., 2009). Somit ist die negative Auswirkung des OT in den oben genannten Studien durch die Interaktionseffekte mit den Stresshormonen erklärbar. Durch die aversiven Studienbedingungen wurden die OT-Wirkungen unterbunden. Dadurch kann auch begründet werden, weshalb es zu einer herabgesetzten Amygdalaaktivität unter OT in den Versuchen kam, als Probanden verängstigte Gesichter betrachten mussten (Kirsch et al., 2005; Domes et al., 2007a). Deshalb kommt es vermutlich zu einer verstärkten Amygdalaaktivität unter positiv belegten Situationen oder empathischen, prosozialen Bedin-

gungen, während die neuronale Antwort unter aversiven und stressigen Bedingungen inhibiert und entsprechende Stimuli vermieden werden (De Wied, 1965; Wu und Yu, 2004; Petrovic et al., 2008). Folgend kann es durchaus vorkommen, dass Sachverhalte vergessen werden, bei denen die Lernbedingungen in einem sehr stressassoziierten und anstrengenden Kontext stehen, da die Amygdalaaktivität dadurch herabgesetzt wird. Man könnte auch an der vorliegenden OT-Studie bemängeln, dass durch die negative Rückmeldung über das verärgerte Gesicht eine ebenso verminderte Gedächtnisleistung resultieren müsste. Da das eingeblendete zornige Gesicht nach falscher Zuordnung der Zahl aber nur einen kurzen Moment aufgezeigt wurde, diente es lediglich als Information, ohne die Testperson einer großen Stresssituation auszusetzen. Von einer nachteiligen Auswirkung durch die negative Rückmeldung war also nicht auszugehen. Die Ergebnisse bewiesen eine höhere Lernleistung durch die sozialen Rückmeldungen, welche von OT noch verbessert wurden (siehe Kapitel 3).

Das Lernexperiment der vorliegenden Arbeit berücksichtigte verschiedene Faktoren zum Feedback-abhängigen Lernen unter OT und lieferte folgende Ergebnisse:

Zum einen erzielten die Probanden unter Verwendung eines sozial-emotionalen Feedbacks bessere Lernerfolge als unter nicht-sozialen, neutralen Feedback-Bedingungen. Zum anderen konnte der Vorteil der sozial-emotionalen Rückmeldung bei der Aneignung deklarativer Wissensinhalte durch die intranasale Applikation von OT weiter potenziert werden. OT konnte nur im Rahmen eines sozialen Kontextes eine Verstärkung der Lernleistung bewirken, bei Verwendung neutraler Feedback-Bedingungen konnte kein lernsteigernder Effekt durch OT nachgewiesen werden.

In der vorgelegten Untersuchung kamen für den Lernerfolg folgende Faktoren in Betracht: zum einen das dopaminerge Belohnungssystem, welches vor allem in den Runden mit sozial-emotionaler Rückmeldung zum Tragen kam (Cahill et al., 1995; McGaugh, 2004; Richardson et al., 2004), zum anderen das emotionale Arousal, welches durch die beurteilenden Gesichtsausdrücke der sozialen Rückmeldungen ausgelöst wurde (Dimberg, 1982). Ferner trug die unterstützende Wirkung von OT bei der sozial-emotionalen Feedbackstimulation zu einer erhöhten Merkfähigkeit bei. Voraussetzung für einen Lernerfolg unter diesen Bedingungen ist eine intakte Amygdalafunktion (Cahill et al., 1995; Adolphs et al., 1998, 1994; Anderson und Phelps, 2001; Adolphs et al., 2005; Hurlemann et al., 2007). Diese Faktoren werden im Folgenden diskutiert.

Das verwendete Lernparadigma mit Feedback-System führte zu einer Verstärkung bzw. Ab-

schwächung der Lernleistung des Probanden. War eine Lösungsangabe (Zuordnung einer Zahl zu Gruppe A oder B) korrekt, bekam er eine positive Rückmeldung in Form von einem nicht-sozialen Symbol (grüner Kreis) oder einem lächelnden Gesicht. Dies führte zu einer Verstärkung und leichteren Assoziationsbildung, da das Belohnungssystem positive Gefühle auslöste. Diese werden durch einen Anstieg einer Dopaminkonzentration vermittelt (Schultz et al., 1997; Pan et al., 2005). Im Gegensatz dazu kommt es bei einer Bestrafung zu einer verminderten Aktivität von dopaminergen Neuronen (Schultz et al., 1997; Satoh et al., 2003). Die Wichtigkeit des dopaminergen Belohnungssystems wird deutlich, wenn man Untersuchungen mit Parkinson-Patienten, bei denen ein Untergang dopaminergener Neuronen vorherrscht, betrachtet (Dauer und Przedborski, 2003). Bei dem Erlernen kognitiver Fähigkeiten mit positiver und negativer Rückmeldung waren diese Patienten beeinträchtigt. Beim Lernen durch reine Beobachtung, bei der keine Rückmeldung verwendet wurde, lieferten die Patienten kaum schlechtere Ergebnisse als Gesunde. Dadurch konnte die Notwendigkeit eines intakten cortico-striatalen Systems für ein Feedback-abhängiges Lernen dargestellt werden (Shohamy et al., 2004; Smith und McDowall, 2006).

In weiteren Untersuchungen wurde der Zusammenhang zwischen dopaminergen Belohnungssystem und der Einfluss auf das Corpus amygdaloideum aufgezeigt. Hier wurde beispielsweise eine Verstärkung der klassischen Konditionierung bei Tieren durch gelösten Zucker beschrieben (Messier und White, 1984). Die von den Tieren gelernte Assoziation konnte durch die Belohnung besser eingeprägt werden. Das konnte in Untersuchungen belegt werden, in denen Dopaminagonisten in die Amygdalae von Ratten appliziert wurden und ein stärkerer Lerneffekt beobachtet wurde (Hitchcott et al., 1997). Im Einklang dazu standen die Ergebnisse, die eine verminderte konditionierte Angstreaktionen infolge der Verabreichung von Dopaminantagonisten demonstrierten (Lamont und Kokkinidis, 1998; Guarraci et al., 1999, 2000), welche ebenso wie der Prozess des emotional-assoziierten Lernens eine Amygdalaerregung voraussetzt (Davis und Whalen, 2001; Amaral et al., 2003).

Die Verbindung zwischen Dopamin und dem Mandelkern liegt in einer direkten anatomischen Verbindung zwischen basolateralem Kern der Amygdala und dopaminergen Faserverbindungen aus dem Mesencephalon begründet (Swanson, 1982; Brinley-Reed und McDonald, 1999). Durch den Einfluss des Dopamins können über die Amygdala modulierende Effekte auf die Gedächtnisleistung entstehen, die mit Belohnung oder Bestrafung in Zusammenhang stehen (Maren und Fanselow, 1996; Everitt et al., 1999; Koob, 1999).

Die Verwendung des sozial-emotionalen Feedbacks in Form von erfreuten und zornigen Gesichtsausdrücken löste bei den Probanden vermutlich auch eine dopaminvermittelte Belohnungs- bzw. Bestrafungsreaktion aus. Durch den Einfluss von Dopamin auf die Amygdala ist auch hier von einer stärkeren Einprägung der Assoziationen zwischen Zahl und Gruppe A oder B auszugehen.

Der Gesichtsausdruck stellt eine Art der zwischenmenschlichen Kommunikation dar. Blair erklärt die Emotionen anderer Menschen als Antwort auf ein Verhalten zu Verstärkern, die das bestimmte Verhalten in der Zukunft beeinflussen (Blair, 2003). Des Weiteren wird durch einen Gesichtsausdruck ein emotionales Arousal ausgelöst (Dimberg, 1982). Dieses emotionale Erregungsniveau kann durch die Amygdalafunktion einen modulierenden Einfluss auf das Gedächtnis nehmen und die Einprägung von Informationen erleichtern (Hariri et al., 2002; Richardson et al., 2004). Die Anwesenheit oder Beurteilung anderer kann sich positiv in einer Leistungssteigerung auswirken, ebenso kann sie auch zu einer Verschlechterung führen (Allport, 1920; Zajonc, 1965; Zajonc et al., 1969; Benedict et al., 1980).

Wie bereits beschrieben, stellt das Corpus amygdaloideum eine Schlüsselrolle bei der Wahrnehmung und Erinnerung von Gesichtern und Emotionen dar (Hariri et al., 2002; Guastella et al., 2008b; Savaskan et al., 2008; Rimmele et al., 2009). Die Relevanz einer intakten Amygdala für das emotional-assoziierte Lernen wurde in einem weiteren eindrucksvollen Versuch deutlich. In diesem wurden zwei Patientinnen, die an einer congenitalen Urbach-Wiethe-Erkrankung leiden, mit demselben Lerntask der vorgelegten Arbeit getestet. Bei der Mehrzahl der Betroffenen der Urbach-Wiethe-Erkrankung kommt es zu einer Funktionseinschränkung der Amygdala infolge einer progressiven selektiven bilateralen Verkalkungen dieser Struktur (Appenzeller et al., 2006). Häufig kommt es infolge der Funktionseinschränkung des Mandelkerns zu einer symptomatischen Epilepsie und zu kognitiven Defiziten, die sich in einer abgeschwächten Wahrnehmung angstvoller Gesichtsausdrücke, reduzierter Ängstlichkeit und fehlendem Aneignen von Angstantworten äußern (Adolphs et al., 1994, 1999, 2005; Appenzeller et al., 2006). Bei dem Lernexperiment erreichten die Urbach-Wiethe-Patientinnen in den Durchgängen mit neutralen, nicht-sozialen Rückmeldungen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mit gleichem Alter, IQ und Bildungsstand nur minimal schlechtere Ergebnisse. In den Runden mit sozial-emotionalem Feedback konnte bei den Urbach-Wiethe-Patientinnen allerdings kaum ein Lernerfolg verzeichnet werden, während die Kontrollgruppe in diesen Durchgängen eine bessere Merkfähigkeit als bei den neutralen Feedback-Runden vor-

weisen konnte. Die Reaktionszeit war unter den sozial-emotionalen Verstärkungsbedingungen bei den Urbach-Wiethe-Patientinnen deutlich verlängert, ebenso konnten mehr Misses (nicht zugeordnete Zahlen) verzeichnet werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine bilaterale Amygdalenschädigung das Lernen mit sozial-emotionalen Rückmeldungen verhindert, während ein Lernen mit nicht-sozialem Feedback möglich ist (Hurlemann et al., 2007, 2009, 2010a). Durch die Amygdalaläsionen waren die Patientinnen zwar in der Lage, die Emotionen der Gesichtsausdrücke zu identifizieren. Aber es war ihnen nicht möglich, die emotionale Rückmeldung zu verarbeiten und entsprechend auf die emotionale Konsequenz zu reagieren. Der Mandelkern ist somit ein essentieller Bestandteil in der Neuronenverbindung, die ein sozial-verstärktes Lernen ermöglicht.

Die Ergebnisse vorangegangener Untersuchungen hoben die prosoziale Wirkung von OT hervor. Das Hormon wirkt angstlösend, erleichtert eine soziale Annäherung und fördert zwischenmenschliches Vertrauen (Heinrichs, 2000; Heinrichs et al., 2003; Kosfeld et al., 2005; Ditzen et al., 2007; Baumgartner et al., 2008). Auch im Tierreich spielt OT eine tragende Rolle in dem Treue- und Fortpflanzungsverhalten (Insel und Shapiro, 1992; Winslow und Insel, 2002). Dass ein Zusammenhang zwischen sozialer Wahrnehmung, Gedächtnis und OT-Einfluss besteht, wurde bereits in einigen Studien dargestellt. In einem Tierexperiment konnte eine deutliche Verbesserung der sozialen Wahrnehmung und Wiedererkennung bei OT-knock-out-Mäusen festgestellt werden, wenn diese eine OT-Applikation erhielten (Ferguson et al., 2001). Auch bei Menschen konnte eine bessere Gedächtnisleistung nach OT-Einnahme erzielt werden, wenn sie in einem emotionalen Kontext standen (Guastella et al., 2008b; Savaskan et al., 2008; Rimmele et al., 2009). Das Lernexperiment der vorliegenden Arbeit nutzte das prosoziale Potential von OT und bewirkte unter der Verwendung der bewertenden Gesichtsausdrücke des sozial-emotionalen Feedbacks eine erhöhte Merkfähigkeit. Durch das Hormon konnte die Assoziation zwischen Zahl und Gruppe A oder B leichter eingepägt werden. Da OT eine Amygdalaaktivierung auslöst (Huber et al., 2005), ist Ursache der erhöhten Merkfähigkeit unter OT-Einnahme ist vermutlich der modulierende Einfluss der aktivierten Amygdala auf die Gedächtnisbildung. Die Aktivierung des Mandelkerns wurde in diesem Experiment also durch ein emotionales Arousal, durch die dopaminergen Neurone und durch die OT-Wirkung hervorgerufen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Untersuchung untermauern die Hypothese, dass ein besserer Lernerfolg durch emotionale Rückmeldung im Vergleich zu einem neutralen Feedback

resultiert. Bereits während der Erziehung eines Kindes ist die erhöhte Lernfähigkeit durch sozial-emotionales Feedback von großer Bedeutung. Ein Kind ist gerade in den ersten Lebensmonaten und Lebensjahren auf Reaktionen Anderer angewiesen, um sich zurecht zu finden und die Wirkung des eigenen Verhaltens auf Andere zu erfahren. Solange es noch nicht seinen eigenen Charakter entwickelt hat, bleibt ihm als Kontrolle oder Vorbild nur die Antwort Anderer, insbesondere von Autoritätspersonen wie der Eltern oder der Lehrer. Dieses Feedback wird zum einen über die inhaltliche Sprache, den Ton, aber vor allem auch über die Mimik und Gestik einer anderen Person kommuniziert. Letzteres ist für das kleine Kind, welches die Sprache noch nicht beherrscht, von großer Wichtigkeit. Macht es einen Fortschritt und führt eine Handlung richtig durch, erfährt es eine positive Rückmeldung, welche ihm Anreiz gibt, es in dieser Form zu wiederholen oder es gar besser zu machen. Es kommt zu einer operanten Konditionierung, der Lerneffekt wird also durch die Belohnung bzw. Bestrafung verstärkt (Staddon und Cerutti, 2003). Die Zuwendung und emotionale Beurteilung der Eltern ist somit eine Voraussetzung für das Erlernen neuer Fähigkeiten und der Modifikation des Verhaltens in der gesunden Entwicklung eines Kindes. Das durchgeführte Lernexperiment demonstrierte, dass der beste Lernerfolg durch sozial-emotionales Feedback und der zusätzlichen Einnahme von OT resultiert. Diesen Vorteil könnte man nutzen, indem beispielsweise die Eltern ihr Kind bei einer richtig durchgeführten Handlung durch Lob und zusätzlich mit körperlicher Zuneigung wie einer Umarmung honorieren. Das durch den Körperkontakt ausgeschüttete OT (Gimpl et al., 2008) könnte den Lerneffekt weiter verstärken. Weist ein Kind Lernschwierigkeiten oder Lernschwächen auf, könnte man in Zukunft eine therapeutische Behandlung mit intranasalem OT in Aussicht stellen. Der Einsatz von OT ist zu erwägen, wenn ein Benefit bei Kindern mit Lernschwäche zu erwarten wäre. Voraussetzung wäre dabei aber eine simultane soziale Rückmeldung während des Lernprozesses z.B. von den Eltern, weil nur dann eine Lernverstärkung zum Tragen kommen würde. Bei diesem Einsatz wäre vorher der Beweis eines langfristigen Effekts von OT auf die Merkfähigkeit nötig, um von den besseren Lernfortschritten auch zukünftig profitieren zu können.

Da bei einer emotional-assoziierten Lernsituation das neu erlangte Wissen viel zügiger und nachhaltiger als in einem neutralen Kontext eingeprägt wird (Abrisqueta-Gomez et al., 2002; Bradley et al., 1992; Brand und Markowitsch, 2004; Schmidt et al., 2005), hat vermutlich auch das Lernen unter OT nicht nur einen kurzzeitigen Effekt. Die Hypothese, dass OT Einfluss auf das Langzeitgedächtnis hat, muss allerdings in der Zukunft durch weitere Untersuchun-

gen gestützt werden. Zusätzlich intranasal verabreichtes OT oder OT-Analoga könnten dann auch bei Erwachsenen eine Effektivitätssteigerung in der Gedächtniskonsolidierung bewirken. Ein Einsatz zur Leistungssteigerung bei Gesunden wäre umstritten, bei Demenz-Erkrankten jedoch ein möglicher potentieller Therapieeinsatz (siehe unten).

In den kommenden Jahren und Jahrzehnten wird die Anzahl demenzerkrankter, pflegebedürftiger Patienten steigen. Eine Studie prognostizierte eine Verdopplung der Betroffenen alle 20 Jahre, im Jahre 2050 soll jede 85. Person auf der Welt an Alzheimer-Demenz erkrankt sein (Ferri et al., 2006; Brookmeyer et al., 2007). Dies hänge vor allem auch mit der steigenden Lebenserwartung in den westlichen Industrieländern zusammen. Die Pathogenese der Alzheimer-Demenz wurde auch mit OT in Zusammenhang gebracht (siehe Kapitel 1.4.3 und 1.7). Diese Hypothese basierte auf postmortem Untersuchungen erkrankter Patienten, bei denen im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte OT-Konzentrationen im hippocampalen Bereich und temporalen Cortex gefunden wurde (Mazurek et al., 1987). Unklar bleibt allerdings, ob die erhöhte Konzentration von OT nicht Ursache, sondern Folge der Krankheit ist. Ein anderer Erklärungsversuch für die Konzentrationserhöhung des Hormons könnte eine kompensatorische Ausschüttung des Nonapeptids darstellen. Wäre OT nicht in erhöhtem Spiegel vorhanden, würde die Alzheimer-Demenz womöglich schneller progredient voranschreiten. OT wäre ein protektiver Faktor und würde vielleicht die letzten Reserven mobilisieren, um die kognitive Leistungsfähigkeit trotz Nervenzelldegeneration so lange wie möglich aufrecht zu erhalten. Die alleinige Konzentrationserhöhung des OT ist jedenfalls noch kein Beweis für einen begünstigenden Faktor zur Pathogenese. Weitere Studien werden nötig sein, um den genauen Zusammenhang zwischen OT und den Morbus Alzheimer zu verstehen. Eindeutige Studienergebnisse könnten eventuell die Therapieoption einer OT-Substitution in Ausblick stellen und zu einem langsameren Fortschreiten der Krankheit führen. Auch hier wäre die Förderung der kognitiven Leistungsfähigkeit der Erkrankten elementar. Die Gedächtnisleistung der Patienten wird am effizientesten durch Lernstimulation und durch emotionales Feedback trainiert (Spector et al., 2003; Knapp et al., 2006; Woods et al., 2006).

Wie in vielen vorherigen Studien ist in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von OT aus ethischen Gründen nur an männlichen Teilnehmern getestet worden (siehe Kapitel 1.4 und 2.1). Die Auswirkung von OT auf die Gedächtnisleistung der Frauen lässt sich deshalb nur vermuten. Bei Frauen beobachtete man selbst unter aversiven sozialen Bedingungen eine erhöhte Amygdalaaktivität (Domes et al., 2010), was auch auf einen größeren Einflussbereich auf

die Lernleistung hindeuten könnte.

Sicherlich werden weitere Ausführungen verschiedener Lernexperimente nötig sein, in denen die soziale Verstärkungskomponente in Zusammenhang mit OT wie in diesem Experiment getestet wird. Dabei sollten beide Geschlechter auf Unterschiede geprüft und die Verwendung einer funktionellen Bildgebung (fMRI) für die genaue Lokalisation der Abläufe und Auswirkungen von OT hinzugezogen werden. Zusätzlich ist die Untersuchung der Langzeitwirkung von OT ein wichtiger Faktor, um zukünftig einen therapeutischen Einsatz rechtfertigen zu können.

Wenn OT zur Steigerung der Merkfähigkeit eingesetzt werden sollte, darf das Hormon nur als Zusatz zu einer sozialen Unterstützung verwendet werden. Durch die lernfördernde Wirkung besteht die Möglichkeit, die Effektivität des schon bestehenden Vorteils der sozialunterstützten Merkfähigkeit durch OT zu augmentieren. Dabei ist es wichtig, die Person zu fordern, aber nicht zu bedrohen oder in eine starke Stresssituation zu bringen, da der positive Lerneffekt durch eine inhibierte Amygdalaaktivität ausbleiben könnte (De Wied, 1965; Wu und Yu, 2004; Petrovic et al., 2008).

5 Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit konnte in einer Lernstudie an 48 gesunden Männern evidenzbasiert nachgewiesen werden, dass intranasal verabreichtes Oxytocin signifikant die deklarative Gedächtnisleistung steigert, wenn diese in einem sozial-verstärkten Kontext steht.

Frühere Studien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Bedeutung von Oxytocin auf die Lernleistung und den Einfluss auf das Corpus amygdaloideum. Während manche Untersuchungsergebnisse eine positive Auswirkung im sozialen Zusammenhang auf die Merkfähigkeit beschrieben, wurde Oxytocin in anderen Studien mit einem negativen Effekt auf die Lernleistung in Verbindung gebracht.

Oxytocin wurde oftmals als prosoziales Hormon beschrieben. Das Hormon wirkt angstlösend, erleichtert eine soziale Annäherung und fördert zwischenmenschliches Vertrauen. Aufbauend auf diese Erkenntnisse vermuteten wir eine erhöhte Lernleistung unter Oxytocin-Einfluss, wenn eine soziale Unterstützung während des Lernprozesses erfolgt. Die soziale Unterstützung sollte hier in Form von sozial-emotionalen Gesichtsausdrücken als Rückmeldung in einem Lernexperiment Anwendung finden.

Bei der Verwendung des sozial-emotionalen Feedbacks kommen folgende Effekte zum Tragen: zu einem lösen emotionale Gesichtsausdrücke ein emotionales Arousal aus, welches zu einer vermehrten Aktivierung des Corpus amygdaloideum führt. Dadurch werden Informationen, welche mit emotionaler Erregung einhergehen, besser eingepägt. Zum anderen können emotionale Gesichtsausdrücke über dopaminerge Mechanismen belohnend oder bestrafend wirken, und so zu einer verstärkten Amygdalaaktivierung und einer besseren Lernleistung führen. Durch den hormonellen Einfluss von Oxytocin könnte ein weiterer positiver Einfluss auf die Lernleistung in sozialen Situationen entstehen. Dieser könnte ebenso durch eine Amygdalaaktivierung durch Oxytocin vermittelt werden.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob die Verwendung sozial-emotionaler Gesichtsausdrücke als Rückmeldung in einem Lernexperiment im Vergleich zu einem neutralen Feedback eine steigernde Wirkung auf die Gedächtnisleistung hat und ob dieser verstärkende Effekt von dem prosozialen Hormon Oxytocin noch potenziert werden könnte.

Unter doppelter Verblindung erhielt die Hälfte der Probanden den Wirkstoff Oxytocin, die andere ein Placebo. Anschließend bearbeiteten die Versuchspersonen eine Lernaufgabe. In die-

ser sollten die Probanden die Zuordnung unterschiedlicher Zahlen in zwei Gruppen (A oder B) lernen. Dabei wurden die Zuordnungen insgesamt sechsmal in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Es wurden in jeweils zwei Durchgängen neutrale, nicht-soziale Feedbackstimuli (grünen/roten Kreise), sowie in jeweils zwei Durchgängen ein sozial-emotionales Feedback (lächelnde/zornige Gesichtsausdrücke) eingesetzt. Der Lernerfolg der Probanden wurde mit Hilfe von multiplen Varianzanalysen für Messwiederholungen (repeated measures ANOVA) statistisch analysiert.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigten bei Verwendung von neutralen Rückmeldungen keine signifikanten Unterschiede in der Lernleistung zwischen Oxytocin- und Placebogruppe. Bei einem sozialen Feedback lieferten beide Gruppen bessere Ergebnisse als unter den neutralen Feedbackbedingungen. Zusätzlich erbrachte die Oxytocin-Gruppe bei sozial-emotionalem Feedback signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zu den Kontrollpersonen.

In diesem Experiment konnte eine positive Auswirkung von Oxytocin auf die deklarative Lernleistung aufgezeigt werden, als der Lernprozess in einem sozialen Kontext stand. Die Studienergebnisse vorheriger Untersuchungen, in denen Oxytocin eine negative Auswirkung auf die Merkfähigkeit hatte, könnten damit erklärt werden, dass die gewählten Studienbedingungen zu aversiv waren oder der soziale Verstärkungseffekt von Oxytocin nicht berücksichtigt wurde.

Aufgrund der hier gezeigten positiven Effekte von Oxytocin in sozial-emotionalen Lernsituationen könnte eine therapeutische Anwendung mit intranasal verabreichten Oxytocin bei Kindern mit Lernschwierigkeiten in Aussicht gestellt werden. Als Voraussetzung müsste hierbei eine begleitende soziale Unterstützung während des Lernprozesses erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

- Abrisqueta-Gomez J, Bueno O, Oliveira M, Bertolucci P. Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 51–54
- Ackenheil M, Stotz G, Dietz-Bauer R, Vossen A. In: Deutsche Fassung des Mini-International Neuropsychiatric Interview. München: Psychiatrische Universitätsklinik München 1999;
- Adolphs R, Sears L, Piven J. Impaired Recognition of Emotion in Facial Expressions Following Bilateral Damage to the Human Amygdala. *Nature* 1994; 372: 669–672
- Adolphs R, Spezio M. Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Prog Brain Res* 2006; 156: 363–378
- Adolphs R, Tranel D, Buchanan T. Amygdala damage impairs emotional memory for gist but not details of complex stimuli. *Nat neurosci* 2005; 8: 512–518
- Adolphs R, Tranel D, Damasio A. The human amygdala in social judgment. *Nature* 1998; 393: 470–474
- Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young A, Calder A, Phelps E, Anderson A, Lee G, Damasio A. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 1999; 37: 1111–1117
- Allport F. The influence of the group upon association and thought. *J Exp Psychol Learn* 1920; 3: 159–182
- Altemus M, Jacobson K, Debellis M, Kling M, Pigott T, Murphy D, Gold P. Normal CSF oxytocin and NPY levels in OCD. *Biol Psychiat* 1999; 45: 931–933
- Amaral D, Behniea H, Kelly J. Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience* 2003; 118: 1099–1120
- Amico J, Mantella R, Vollmer R, Li X. Anxiety and stress responses in female oxytocin deficient mice. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 319–324

- Anderberg U, Uvnäs-Moberg K. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2000; 59: 373–379
- Anderson A, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani D, Glover G, Gabrieli J, Sobel N. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat neurosci* 2003; 6: 196–202
- Anderson A, Phelps E. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001; 411: 305–309
- Anderson Llana S. Oxytocinrezeptoren und sexualhormonbindendes Globulin im schizophrenen und gesunden menschlichen Hypothalamus. Jena: Doktorarbeit 2005;
- Appenzeller S, Chaloult E, Velho P, de Souza E, Araújo V, Cendes F, Li L. Amygdalae calcifications associated with disease duration in lipid proteinosis. *J neuroimag* 2006; 16: 154–156
- Ashby F, Maddox W, Bohil C. Observational versus feedback training in rule-based and information-integration category learning. *Mem Cognit* 2002; 30: 666
- Ashby F, O'Brien J. The effects of positive versus negative feedback on information-integration category learning. *Percept Psychophys* 2007; 69: 865
- Balin B, Broadwell R, Salcman M, El-Kalliny M. Avenues for entry of peripherally administered protein to the central nervous system in mouse, rat, and squirrel monkey. *J Comp Neurol* 2004; 251: 260–280
- Barberis C, Tribollet E. Vasopressin and oxytocin receptors in the central nervous system. *Crit Rev Neurobiol* 1996; 10: 119
- Bargmann W, Scharer E. The site of origin of the hormones of the posterior pituitary. *Am Sci* 1951; 39: 255–259
- Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron* 2008; 58: 639–650
- Beckmann H, Lang R, Gattaz W. Vasopressin-oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic

- patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 1985; 10: 187–191
- Benedict J, Cofer J, Cole M. A study of Zajonc's theory of social facilitation using a wheel-turn Sidman avoidance response in rats. *Bull Psychon Soc* 1980; 15: 236–238
- Blair R. Facial expressions, their communicatory functions and neurocognitive substrates. *Philos T Roy Soc B* 2003; 358: 561
- Blanco E, Pilgrim C, Vazquez R, Jirikowski G. Plasticity of the interface between oxytocin neurons and the vasculature in late pregnant rats: an ultrastructural morphometric study. *Acta Histochem* 1991; 91: 165
- Blum J, Schams D, Bruckmaier R. Catecholamines, oxytocin and milk removal in dairy cows. *J Dairy Res* 2009; 56: 167–177
- Born J, Lange T, Kern W, McGregor G, Bickel U, Fehm H. Sniffing neuropeptides: a trans-nasal approach to the human brain. *Nat neurosci* 2002; 5: 514–516
- Boso M, Emanuele E, Politi P, Pace A, Arra M, Ucelli di Nemi S, Barale F. Reduced plasma apelin levels in patients with autistic spectrum disorder. *Arch Med Res* 2007; 38: 70–74
- Bradley M, Greenwald M, Petry M, Lang P. Remembering pictures: Pleasure and arousal in memory. *J Exp Psychol Learn* 1992; 18: 379–390
- Brand M, Markowitsch H. Lernen und Gedächtnis. *Praxis der Naturwissenschaften* 2004; 7: 1–7
- Breiter H, Etcoff N, Whalen P, Kennedy W, Rauch S, Buckner R, Strauss M, Hyman S, Rosen B. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 1996; 17: 875–887
- Breslow E. Chemistry and biology of the neurophysins. *Annu Rev Biochem* 1979; 48: 251
- Brinley-Reed M, McDonald A. Evidence that dopaminergic axons provide a dense innervation of specific neuronal subpopulations in the rat basolateral amygdala. *Brain res* 1999; 850: 127–135
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi H. Forecasting the global burden of

- Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 186–191
- Brownstein M, Russell J, Gainer H. Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science (New York, NY)* 1980; 207: 373
- Bruins J, Hijman R, Van Ree J. Effect of a single dose of des-glycinamide-[Arg8] vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. *Peptides* 1992; 13: 461–468
- Cahill L, Haier R, Fallon J, Alkire M, Tang C, Keator D, Wu J, McGaugh J. Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *P Natl Acad Sci USA* 1995; 93: 8016
- Caldeyro-Barcia R, Poseiro J. Oxytocin And Contractility Of The Pregnant Human Uterus. *Ann NY Acad Sci* 1959; 75: 813–830
- Carter C, Altemus M. In: *The integrative neurobiology of affiliation* New York: New York Academy of Sciences 1997; 18: 164–174
- Chou C, DiGiovanni S, Luther A, Lolait S, Knepper M. Oxytocin as an antidiuretic hormone. II. Role of V2 vasopressin receptor. *Am J Physiol-Renal* 1995; 269: 78
- Dale H. On some physiological actions of ergot. *J Physiol-London* 1906; 34: 163
- Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease:: Mechanisms and Models. *Neuron* 2003; 39: 889–909
- Davis M, Whalen P. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatr* 2001; 6: 13–34
- De Renzi E, di Pellegrino G. Prosopagnosia and alexia without object agnosia. *Cortex* 1998; 34: 403–415
- De Wied D. The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Int J Neuropharmacol* 1965; 4: 157–167
- De Wied D, Diamant M, Fodor M. Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides. *Front Neuroendocrin* 1993; 14: 251–302

- Demitrack M, Gold P. Oxytocin: Neurobiologic considerations and their implications for affective illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12: 23–51
- Demitrack M, Lesem M, Listwak S, Brandt H, Jimerson D, Gold P. CSF oxytocin in anorexia nervosa and bulimia nervosa: clinical and pathophysiologic considerations. *Am J Psychiat* 1990; 147: 882
- Dimberg U. Facial reactions to facial expressions. *Psychophysiology* 1982; 19: 643–647
- Ditzen B, Neumann I, Bodenmann G, von Dawans B, Turner R, Ehlert U, Heinrichs M. Effects of different kinds of couple interaction on cortisol and heart rate responses to stress in women. *Psychoneuroendocrino* 2007; 32: 565–574
- Dolcos F, LaBar K, Cabeza R. Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2004; 23: 64–74
- Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus D, Herpertz S. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiat* 2007a; 62: 1187–1190
- Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz S. Oxytocin Improves „mind-reading“ in humans. *Biol Psychiat* 2007b; 61: 731–733
- Domes G, Schulze L, Böttger M, Grossmann A, Hauenstein K, Wirtz P, Heinrichs M, Herpertz S. The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 758–769
- Donaldson Z, Young L. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008; 322: 900
- Douglas W, Nagasawa J, Schulz R. Electron microscopic studies on the mechanism of secretion of posterior pituitary hormones and significance of microvesicles („synaptic vesicles“): evidence of secretion by exocytosis and formation of microvesicles as a by-product of this process. *Mem Soc Endocrinol* 1971; 19: 353–378
- Dreher J, Kohn P, Berman K. Neural coding of distinct statistical properties of reward

- information in humans. *Cereb Cortex* 2006; 16: 561
- du Vigneaud V, Ressler C, Swan J, Roberts C, Katsoyannis P. The Synthesis of Oxytocin. *J Am Chem Soc* 1954; 76: 3115–3121
- Everitt B, Parkinson J, Olmstead M, Arroyo M, Robledo P, Robbins T. Associative processes in addiction and reward the role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann NY Acad Sci* 1999; 877: 412–438
- Fehm-Wolfsdorf G, Born J, Voigt K, Fehm H. Human memory and neurohypophyseal hormones: opposite effects of vasopressin and oxytocin. *Psychoneuroendocrino* 1984; 9: 285–292
- Ferguson J, Aldag J, Insel T, Young L. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 2001; 21: 8278
- Ferri C, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet* 2006; 366: 2112–2117
- Ferrier B, Kennet D, Devlin M. Influence of oxytocin on human memory processes. *Life Sci* 1980; 27: 2311–2317
- Fitzgerald D, Angstadt M, Jelsone L, Nathan P, Phan K. Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage* 2006; 30: 1441–1448
- Frank G, Kaye W, Altemus M, Greeno C. CSF oxytocin and vasopressin levels after recovery from bulimia nervosa and anorexia nervosa, bulimic subtype. *Biol Psychiat* 2000; 48: 315–318
- Frasch A, Zetsche T, Steiger A, Jirikowski G. Reduction of plasma oxytocin levels in patients suffering from major depression. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395: 257
- Fried I, Cameron K, Yashar S, Fong R, Morrow J. Inhibitory and excitatory responses of single neurons in the human medial temporal lobe during recognition of faces and objects. *Cereb Cortex* 2002; 12: 575
- Fuxe K, Agnati L. Two principal modes of electrochemical communication in the brain:

- volume versus wiring transmission. Volume transmission in the brain: Novel mechanisms for neural transmission 1991; : 1–9
- Gainer H, Sarne Y, Brownstein M. Biosynthesis and axonal transport of rat neurohypophysial proteins and peptides. *J Cell Biol* 1977; 73: 366
- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629
- Gimpl G, Reitz J, Brauer S, Trossen C. Oxytocin receptors: ligand binding, signalling and cholesterol dependence. *Prog Brain Res* 2008; : 193–204
- Glovinsky D, Kalogeras K, Kirch D, Suddath R, Wyatt R. Cerebrospinal fluid oxytocin concentration in schizophrenic patients does not differ from control subjects and is not changed by neuroleptic medication. *Schizophr Res* 1994; 11: 273–276
- Green L, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M. Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biol Psychiat* 2001; 50: 609–613
- Guarraci F, Frohardt R, Falls W, Kapp B. The effects of intra-amygdaloid infusions of a D2 dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. *Behav Neurosci* 2000; 114: 647–651
- Guarraci F, Frohardt R, Young S, Kapp B. A Functional Role for Dopamine Transmission in the Amygdala during Conditioned Fear. *Ann NY Acad Sci* 1999; 877: 732–736
- Guastella A, Mitchell P, Dadds M. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiat* 2008a; 63: 3–5
- Guastella A, Mitchell P, Mathews F. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiat* 2008b; 64: 256–258
- Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, McCann S. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research-Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 625–633
- Hariri A, Tessitore A, Mattay V, Fera F, Weinberger D. The amygdala response to emotional

- stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage* 2002; 17: 317–323
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. In: *BDI: Beck-Depressions-Inventar, Testhandbuch*, 2. überarbeitete Auflage. Bern, Switzerland: Verlag Hans Huber 1995;
- Haxby J, Hoffman E, Gobbini M. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 223–232
- Haxby J, Hoffman E, Gobbini M. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiat* 2002; 51: 59–67
- Hebb D. In: *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*, New York: Wiley 1949
- Heinrichs M. In: *Oxytocin and behavior: psychobiological effects of oxytocin on human cognitive performance and stress reactivity*, Hrsg Göttingen: Cuvillier 2000;
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiat* 2003; 54: 1389–1398
- Heinrichs M, Meinlschmidt G, Wippich W, Ehlert U, Hellhammer D. Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiol Behav* 2004; 83: 31–38
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S, et al. In: *Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest (VLMT)*. Hrsg, Göttingen, Hogrefe 2001;
- Hitchcott P, Bonardi C, Phillips G. Enhanced stimulus-reward learning by intra-amygdala administration of a D3 dopamine receptor agonist. *Psychopharmacology* 1997; 133: 240–248
- Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiat* 2007; 61: 498–503
- Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria C, Aronowitz B, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders.

- Neuropsychopharmacol 2003; 28: 193–198
- Horn W. Leistungsprüfsystem LPS. Verl. für Psychologie CJ Hogrefe 1983
- Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 2005; 308: 245
- Hurlemann R, Patin A, Onur O, Cohen M, Baumgartner T, Metzler S, Dziobek I, Gallinat J, Wagner M, Maier W, et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 2010a; 30: 4999
- Hurlemann R, Rehme A, Diessel M, Kukulja J, Maier W, Walter H, Cohen M. Segregating intra-amygdalar responses to dynamic facial emotion with cytoarchitectonic maximum probability maps. *J neurosci methods* 2008; 172: 13–20
- Hurlemann R, Schlaepfer T, Matusch A, Reich H, Shah N, Zilles K, Maier W, Bauer A. Reduced 5-HT_{2A} receptor signaling following selective bilateral amygdala damage. *Soc Cogn Affect Neur* 2009; 4: 79
- Hurlemann R, Wagner M, Hawellek B, Reich H, Pieperhoff P, Amunts K, Oros-Peusquens A, Shah N, Maier W, Dolan R. Amygdala control of emotion-induced forgetting and remembering: evidence from Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia* 2007; 45: 877–884
- Hurlemann R, Walter H, Rehme A, Kukulja J, Santoro S, Schmidt C, Schnell K, Muss-hoff F, Keysers C, Maier W, et al. Human amygdala reactivity is diminished by the β -noradrenergic antagonist propranolol. *Psychol Med* 2010b; : 1–10
- Insel T, O'Brien D, Leckman J. Oxytocin, vasopressin, and autism: is there a connection? *Biol Psychiat* 1999; 45: 145–157
- Insel T, Shapiro L. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *P Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5981
- Israel S, Lerer E, Shalev I, Uzefovsky F, Reibold M, Bachner-Melman R, Granot R, Bornstein G, Knafo A, Yirmiya N, et al. Molecular genetic studies of the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) and the oxytocin receptor (OXTR) in human behaviour: from autism to altruism with some notes in between. *Prog Brain Res* 2008; 170: 435–449

- Ivell R, Russell J. Oxytocin: cellular and molecular approaches in medicine and research. *Reprod* 1996; 1: 13
- Izawa C. Function of test trials in paired-associate learning. *J Exp Psychol Learn* 1967; 75: 194–209
- Jones P, Robinson I. Differential clearance of neurophysin and neurohypophysial peptides from the cerebrospinal fluid in conscious guinea pigs. *Neuroendocrinology* 1982; 34: 297–302
- Kanmera T, Chaiken I. Molecular properties of the oxytocin/bovine neurophysin biosynthetic precursor. Studies using a semisynthetic precursor. *J Biol Chem* 1985; 260: 8474
- Karnath H, Thier P. In: *Neuropsychologie*. Springer 2006
- Kendrick K, Keverne E, Hinton M, Goode J. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of oxytocin and vasopressin during parturition and vaginocervical stimulation in the sheep. *Brain Res Bull* 1991; 26: 803–807
- Kensinger E. Remembering emotional experiences: The contribution of valence and arousal. *Rev Neuroscience* 2004; 15: 241–252
- Kensinger E, Corkin S. Two routes to emotional memory: Distinct neural processes for valence and arousal. *P Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 3310
- Kimura T, Saji F, Nishimori K, Ogita K, Nakamura H, Koyama M, Murata Y. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *J Mol Endocrinol* 2003; 30: 109
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay V, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005; 25: 11489
- Klein D, Skrobala A, Garfinkel R. Preliminary look at the effects of pregnancy on the course of panic disorder. *Anxiety* 1994; 1: 227
- Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, Spector A, Hallam A, Woods B, Orrell M. Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis. *Brit J Psychiat* 2006; 188: 574

- Koob G. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Ann NY Acad Sci* 1999; 877: 445–460
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak P, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005; 435: 673–676
- Kow L, Pfaff D. Neuromodulatory actions of peptides. *Annu Rev Pharmacol* 1988; 28: 163–188
- Kress T, Daum I. Wenn Gesichter bedeutungslos sind. In: Hrsg Forschungsmagazin der Ruhr-Universität Bochum: RUBIN 2003; 1: 9–12
- LaBar K, Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 54–64
- Lamont E, Kokkinidis L. Infusion of the dopamine D1 receptor antagonist SCH 23390 into the amygdala blocks fear expression in a potentiated startle paradigm. *Brain res* 1998; 795: 128–136
- Landgraf R, Neumann I. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrin* 2004; 25: 150–176
- Landis T, Cummings J, Christen L, Bogen J, Imhof H. Are unilateral right posterior cerebral lesions sufficient to cause prosopagnosia? Clinical and radiological findings in six additional patients. *Cortex* 1986; 22: 243–252
- Lang P, Greenwald M, Bradley M, Hamm A. Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 1993; 30: 261–273
- Leckman J, Goodman W, North W, Chappell P, Price L, Pauls D, Anderson G, Riddle M, McSwiggan-Hardin M, McDougle C, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of oxytocin in obsessive-compulsive disorder: comparison with Tourette's syndrome and healthy controls. *Arch Gen Psychiat* 1994; 51: 782
- Lee H, Macbeth A, Pagani J. Oxytocin: The great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 127–151

- Liang K, Juler R, McGaugh J. Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res* 1986; 368: 125–133
- Lim M, Young L. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm Behav* 2006; 50: 506–517
- Lloyd S, Pickford M. The action of posterior pituitary hormones and oestrogens on the vascular system of the rat. *J Physiol-London* 1961; 155: 161
- Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss J. Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain res* 1991; 555: 220–232
- Maddox W, Love B, Glass B, Filoteo J. When more is less: Feedback effects in perceptual category learning. *Cognition* 2008; 108: 578–589
- Marco-Pallarés J, Müller S, Münte T. Learning by doing: an fMRI study of feedback-related brain activations. *Neuroreport* 2007; 18: 1423
- Maren S, Fanselow M. The amygdala and fear conditioning: has the nut been cracked? *Neuron* 1996; 16: 237–240
- Markowitsch H, Welzer H. In: *Das autobiographische Gedächtnis*, Stuttgart: Klett-Cotta 2005;
- Matthews G, Wells A. The cognitive science of attention and emotion. In: *Handbook of cognition and emotion*, Wiley Online Library 1999; 1: 171–192
- Mayes A, Montaldi D, Migo E. Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 126–135
- Mazurek M, Beal M, Bird E, Martin J. Oxytocin in Alzheimer's disease: postmortem brain levels. *Neurology* 1987; 37: 1001
- McCarthy M, Altemus M. Central nervous system actions of oxytocin and modulation of behavior in humans. *Mol Med Today* 1997; 3: 269–275
- McGaugh J. Memory: A century of consolidation. *Science* 2000; 287: 248–251

- McGaugh J. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 2004;
- McGaugh J, Cahill L, Roozendaal B. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *P Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13508
- McGaugh J, McIntyre C, Power A. Amygdala Modulation of Memory Consolidation: Interaction with Other Brain Systems. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78: 539–552
- Messier C, White N. Contingent and non-contingent actions of sucrose and saccharin reinforcers: effects on taste preference and memory. *Physiol Behav* 1984; 32: 195–203
- Mezey E, Kiss J. Coexpression of vasopressin and oxytocin in hypothalamic supraoptic neurons of lactating rats. *Endocrinology* 1991; 129: 1814
- Mihov Y, Mayer S, Musshoff F, Maier W, Kendrick K, Hurlemann R. Facilitation of learning by social-emotional feedback in humans is beta-noradrenergic-dependent. *Neuropsychologia* 2010;
- Mineka S, Cook M. Mechanisms involved in the observational conditioning of fear. *J Exp Psychol Gen* 1993; 122: 23–38
- Mineka S, Davidson M, Cook M, Keir R. Observational conditioning of snake fear in rhesus monkeys. *J Abnorm Psychol* 1984; 93: 355–372
- Mitchell B, Fang X, Wong S. Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition? *Reprod* 1998; 3: 113
- Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, Levin H. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiat* 1998; 43: 270–277
- Momeni N, Nordström B, Horstmann V, Avarseji H, Sivberg B. Alterations of prolyl endopeptidase activity in the plasma of children with autistic spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 27
- Morris J, Frith C, Perrett D, Rowland D, Young A, Calder A, Dolan R. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 1996; 383:

812–815

- Morton J, Johnson M. CONSPEC and CONLERN: A two-process theory of infant face recognition. *Psychol Rev* 1991; 98: 164–181
- North W, Harbaugh R, Reeder T. An evaluation of human neurophysin production in Alzheimer's disease: preliminary observations. *Neurobiol aging* 1992; 13: 261–265
- Pan W, Schmidt R, Wickens J, Hyland B. Dopamine cells respond to predicted events during classical conditioning: evidence for eligibility traces in the reward-learning network. *J Neurosci* 2005; 25: 6235
- Perrett D, Oram M, Ashbridge E. Evidence accumulation in cell populations responsive to faces: an account of generalisation of recognition without mental transformations. *Cognition* 1998; 67: 111–145
- Perrett D, Smith P, Potter D, Mistlin A, Head A, Milner A, Jeeves M. Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction. *P Roy Soc Lond B Bio* 1985; 223: 293–317
- Petrovic P, Kalisch R, Singer T, Dolan R. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J Neurosci* 2008; 28: 6607
- Phelps E, LeDoux J. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48: 175–187
- Phillips M, Young A, Scott S, Calder A, Andrew C, Giampietro V, Williams S, Bullmore E, Brammer M, Gray J. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *P Roy Soc Lond B Bio* 1998; 265: 1809
- Phillips M, Young A, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder A, Bullmore E, Perrett D, Rowland D, Williams S, et al. A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 1997; 389: 495–498
- Pietrowsky R, Thiemann A, Kern W, Fehm H, Born J. A nose-brain pathway for psychotropic peptides: evidence from a brain evoked potential study with cholecystokinin. *Psychoneuroendocrino* 1996; 21: 559–572

- Pinel P. In: *Biopsychologie*, Heidelberg: Springer 2007
- Rall T, Schleifer L. Oxytocin, prostaglandins, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytic agents. In: Gilrnan Ag, Rail Tw, Neis As, Taylor P, Hrsg Goodman and Oilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* New York: New York Pergamon Press 1978; 935
- Reber A, Millward R. Event observation in probability learning. *J Exp Psychol Learn* 1968; 77: 317–327
- Reiche D. In: *Roche Lexikon Medizin*, Elsevier, München: Urban & Fischer 2003;
- Richardson M, Strange B, Dolan R. Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat neurosci* 2004; 7: 278–285
- Riekkinen P, Legros J, Sennef C, Jolkkonen J, Smitz S, Soininen H. Penetration of DGAVP (Org 5667) across the blood-brain barrier in human subjects. *Peptides* 1987; 8: 261–265
- Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 2009; 29: 38
- Riphagen C, Pittman Q. Arginine vasopressin as a central neurotransmitter. In: *Federation proceedings* 1986; 45: 2318
- Ritchey M, Dolcos F, Cabeza R. Role of amygdala connectivity in the persistence of emotional memories over time: An event-related fMRI investigation. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2494
- Russell J. A circumplex model of affect. *J Pers Soc Psychol* 1980; 39: 1161–1178
- Russell J, Bachorowski J, Fernández-Dols J. Facial and vocal expressions of emotion. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 329–349
- Ryden G, Sjöholm I. Half-Life of Oxytocin in Blood of Pregnant and Non-Pregnant Woman. *Acta Obstet Gyn Scan* 1969; 48: 139–140
- Sakane T, Akizuki M, Yoshida S, et al. Direct drug transport from the rat nasal cavity to the cerebrospinal fluid: the relation to the lipophilicity of the drug. *Chem Pharm Bull* 1991; 39: 2456–2458

- Satoh T, Nakai S, Sato T, Kimura M. Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 9913
- Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schächinger H. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrino* 2008; 33: 368–374
- Schmidt R, Lang F, Thews G. In: *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*, Berlin: Springer. Springer 2005
- Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36: 241–263
- Schultz W, Dayan P, Montague P. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593
- Scoville W, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsych Clin N* 2000; 12: 103–13
- Shohamy D, Myers C, Grossman S, Sage J, Gluck M, Poldrack R. Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain* 2004; 127: 851
- Shyken J, Petrie R. Oxytocin to induce labor. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 232
- Singer T, Snozzi R, Bird G, Petrovic P, Silani G, Heinrichs M, Dolan R. Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotion* 2008; 8: 781–791
- Skinner B. In: *The behavior of organisms: An experimental analysis*. New York: Appleton-Century-Crofts 1938
- Small D, Gregory M, Mak Y, Gitelman D, Mesulam M, Parrish T. Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* 2003; 39: 701–711
- Smith J, McDowall J. When artificial grammar acquisition in Parkinson's disease is impaired: The case of learning via trial-by-trial feedback. *Brain Res* 2006; 1067: 216–228
- Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, Orrell M. Efficacy

- of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Brit J Psychiat* 2003; 183: 248
- Staddon J, Cerutti D. Operant conditioning. *Annu Rev Psychol* 2003; 54: 115
- Strange B, Hurlmann R, Duggins A, Heinze H, Dolan R. Dissociating intentional learning from relative novelty responses in the medial temporal lobe. *Neuroimage* 2005; 25: 51–62
- Swanson L. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Res Bull* 1982; 9: 321–353
- Swedo S, Leonard H, Kruesi M, Rettew D, Listwak S, Berrettini W, Stipetic M, Hamburger S, Gold P, Potter W, et al. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiat* 1992; 49: 29
- Tewes U. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Rev 1991. In: *Handbuch und Testanweisung* Bern: Verlag Hans Huber 1991;
- Theodosis D, Montagnese C, Rodriguez F, Vincent J, Poulain D. Oxytocin induces morphological plasticity in the adult hypothalamo-neurohypophysial system. *Nature* 1986;
- Thompson M, Callaghan P, Hunt G, Cornish J, McGregor I. A role for oxytocin and 5-HT1A receptors in the prosocial effects of 3, 4 methylenedioxymethamphetamine. *Neuroscience* 2007; 146: 509–514
- Tranel D, Damasio A. Knowledge without awareness: An autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. *Science* 1985; 228: 1453
- Trepel M. In: *Neuroanatomie*. Stuttgart: Elsevier, Urban&FischerVerlag 2008
- Uvnäs-Moberg K, Ahlenius S, Hillegaard V, Alster P. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacol Biochem Be* 1994; 49: 101–106
- Uvnäs-Moberg K, Alster P, Petersson M, Sohlström A, Björkstrand E. Postnatal oxytocin injections cause sustained weight gain and increased nociceptive thresholds in male and

- female rats. *Pediatr Res* 1998; 43: 344
- Van Zwieten E, Ravid R, Swaab D. Differential vasopressin and oxytocin innervation of the human parabrachial nucleus: no changes in Alzheimer's disease. *Brain res* 1996; 711: 146–152
- Veinante P, Freund-Mercier M. Distribution of oxytocin-and vasopressin-binding sites in the rat extended amygdala: a histoautoradiographic study. *J Comp Neurol* 1998; 383: 305–325
- von Aster M. In: *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene: Wie; Übersetzung und Adaption der Wais-III*, Bern: Huber 2006
- Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2007; 45: 174–194
- Wakerley J, Clarke G, Summerlee A. Milk ejection and its control. *The physiology of reproduction* 1994; 2: 1131–1177
- Wang L, McCarthy G, Song A, LaBar K. Amygdala activation to sad pictures during high-field (4 tesla) functional magnetic resonance imaging. *Emotion* 2005; 5: 12–22
- Whalen P, Rauch S, Etcoff N, McInerney S, Lee M, Jenike M. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998; 18: 411
- Williams M, McGlone F, Abbott D, Mattingley J. Differential amygdala responses to happy and fearful facial expressions depend on selective attention. *Neuroimage* 2005; 24: 417–425
- Winslow J, Insel T. The social deficits of the oxytocin knockout mouse. *Neuropeptides* 2002; 36: 221–229
- Wise S, Murray E. Role of the hippocampal system in conditional motor learning: mapping antecedents to action. *Hippocampus* 1999; 9: 101–117
- Woods B, Thorgrimsen L, Spector A, Royan L, Orrell M. Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Ment Health* 2006; 10: 219–226
- Wu W, Yu L. Roles of oxytocin in spatial learning and memory in the nucleus basalis of

- Meynert in rats. *Regul Peptides* 2004; 120: 119–125
- Yacubian J, Glascher J, Schroeder K, Sommer T, Braus D, Buchel C. Dissociable systems for gain-and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci* 2006; 26: 9530
- Yoshimura R, Kiyama H, Kimura T, Araki T, Maeno H, Tanizawa O, Tohyama M. Localization of oxytocin receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain. *Endocrinology* 1993; 133: 1239
- Young A, Perrett D, Calder A, Sprengelmeyer R, Ekman P. In: *Facial expressions of emotion: Stimuli and tests (FEEST)*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company 2002;
- Zajonc R. Social facilitation. *Science* 1965; 149: 269–274
- Zajonc R, Heingartner A, Herman E. Social enhancement and impairment of performance in the cockroach. *J Pers Soc Psychol* 1969; 13: 83–92
- Zak P, Stanton A, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS One* 2007; 2

7 Danksagung

Herrn Dr. Dr. Hurlemann danke ich für die Freundlichkeit und Geduld, die er bei Fragen hatte. Ich bedanke mich für die Möglichkeit, einen Einblick in die Forschung der Neurowissenschaften bekommen zu haben.

Dr. Onur und Dr. Becker danke ich für die Hilfe zur Vorbereitung des Experiments, Einführung in die Versuchsdurchführung sowie der konstruktiven Kritik zur Niederschrift dieser Dissertation.

Tobias Baumgartner danke ich für die gute Zusammenarbeit in der Probandenrekrutierung und der gemeinsamen Durchführung des Oxytocinprojekts.

Dr. Wagner danke ich für die freundliche Beratung und Bereitstellung der neuropsychologischen Tests.

Herrn Prof. Dr. Maier danke ich für die Bereitstellung der Institutseinrichtungen und die Möglichkeit, diese Doktorarbeit durchzuführen.

Allen Probanden dieser Studie danke ich für ihre Teilnahme.

Meiner Familie danke ich herzlichst für die telefonische Unterstützung und gutes Zureden. Ohne sie wäre ich nicht dort, wo ich heute bin.

Christoph, Anne, Martin und Simon danke ich für ihre herausragende Unterstützung und hilfreichen Ratschlägen. Ihr seid großartig.