

Wirkung von Oxytocin auf emotionale und kognitive Empathie

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

Tobias Res Baumgartner
aus Bonn

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Maier
2. Gutachter: Prof. Dr. C. Helmstaedter

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.04.2012

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

“Und lernen wir besser uns freuen, so verlernen wir am besten, andern wehe zu tun und Wehes auszudenken.”

(Also sprach Zarathustra, Friedrich Nietzsche)

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	8
1.1.	Oxytocin	9
1.1.1.	Oxytocin: Geschichte, Aufbau, Evolution und Genetik	9
1.1.2.	Der Oxytocinrezeptor	12
1.1.3.	Oxytocin und Oxytocinrezeptorverteilung im ZNS	13
1.1.4.	Oxytocin und soziales Verhalten	14
1.1.4.1.	Angst und Stressreaktion	14
1.1.4.2.	Soziales Gedächtnis und soziale Wahrnehmung	16
1.1.4.3.	Soziale Bindung	18
1.2.	Empathie	20
1.2.1.	Die neuronalen Grundlagen der Empathie	21
1.3.	Oxytocin und Empathie	23
1.4.	Ziel der Untersuchung	25
2.	Methoden	27
2.1.	Probanden	27
2.2.	Neuropsychologische Tests	27
2.3.	Studienablauf	28
2.4.	Oxytocingabe	29
2.5.	Paradigma	30
2.5.1.	Multifaceted Empathy Test (MET-CORE)	30
2.5.1.1.	Kognitive Empathie	31
2.5.1.2.	Emotionale Empathie	32
2.6.	Auswertung	34
3.	Ergebnisse	36
3.1.	Neuropsychologische Testung	36
3.2.	Oxytocineffekt im MET-CORE	36

3.2.1.	Wirkung von Oxytocin auf kognitive Empathie	37
3.2.2.	Wirkung von Oxytocin auf direkte emotionale Empathie	38
3.2.3	Wirkung Von Oxytocin auf indirekte emotionale Empathie	39
3.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse	40
4.	Diskussion	41
5.	Zusammenfassung	47
6.	Literaturverzeichnis	49
7.	Danksagung	61
8.	Lebenslauf	62

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
DST	Digit Span Test
FEEST	Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test
G	Guanin
IGR	Intergenic region
fMRT	Funktionelle Magnet Resonanz Tomographie
kb	Kilo-Basenpaaren
LPS-4	Leistungsprüfsystem, Untertest 4
MET-CORE	Multifaceted Empathy Task
NMDA	3,4-Methylendioxyamphetamin
OXTR	Oxytocinrezeptor
RMET	Reading the Mind in the Eyes Test
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Oxytocin, ein Hormon aus dem Hypophysenhinterlappen, war lange ausschließlich für seine Wirkung auf den weiblichen Reproduktionstrakt bekannt (Dale, 1906; Ott und Scott, 1910). 1953 gelang es Vincent du Vigneaud Oxytocin, als erstes Polypeptid überhaupt, künstlich zu sequenzieren (du Vigneaud et al., 1953; 1954).

Erst in den letzten Jahren rückte Oxytocin zunehmend in den Blickpunkt sozialer Neurowissenschaft. Studien mit Nagetieren erbrachten Erkenntnisse über die Bedeutung von Oxytocin für soziales und reproduktives Verhalten (Pedersen et al., 1985; Winslow et al., 1993; Dulzen et al., 1998). Aktuell zeigen verschiedene Humanstudien Anhaltspunkte für die Rolle Oxytocins auf das soziale Verhalten des Menschen (Kosfeld et al., 2005; Zak et al., 2007; Baumgartner et al., 2008). Populärwissenschaftlich findet sich ein großes Interesse an Oxytocin, welches vielfach als „Liebeshormon“ oder „Bindungshormon“ bezeichnet wurde. Auch wenn diese Bezeichnungen einer wissenschaftlichen Betrachtungsweise nicht gerecht werden, sind prosoziale Effekte auf das menschliche Verhalten unumstritten (Baumgartner et al., 2008; Zak et al., 2007; Heinrichs et al., 2003).

Zunehmend wird das therapeutische Potential Oxytocins für verschiedene psychiatrische Erkrankungen wie Autismus, Schizophrenie oder Depressionen diskutiert (Heinrichs et al., 2009).

In der hier vorgelegten Studie möchten wir die in bereits mehreren Humanstudien erprobte intranasale Applikation von Oxytocin nutzen, um die Wirkung von Oxytocin auf Empathie zu untersuchen. Dabei gehen wir in Übereinstimmung mit Preston und de Waal (2002) (siehe auch Singer, 2006; Adolphs, 2009; Rogers et al., 2007) von einer Definition aus, welche emotionale und kognitive Empathie unterscheidet.

1.1. Oxytocin

1.1.1. Oxytocin: Geschichte, Aufbau, Evolution und Genetik

Oxytocin ist ein Nonapeptid mit der chemischen Formel $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ und einer molaren Masse von 1007,19 g/mol. Es ist ein Hormon des Hypophysenhinterlappens und besitzt eine Vielzahl zentraler und peripherer Wirkeigenschaften. Es ist benannt nach den griechischen Wörtern für „schnelle Geburt“ ($\omega kv\zeta = schnell$ und $tokox\zeta = Geburt$) auf Grund der bereits 1906 von Dale publizierten Wirkung Oxytocins, den Uterus zu kontrahieren. Kurze Zeit darauf wurde der Einfluss von Oxytocin auf die Milchejektion festgestellt (Ott und Scott, 1910). Vincent du Vigneaud gelang es 1953 Oxytocin, als erstes Polypeptid Hormon überhaupt, zu sequenzieren und künstlich zu synthetisieren (du Vigneaud et al., 1953; du Vigneaud et al., 1954). Dafür erhielt er 1955 den Nobelpreis für Chemie.

Oxytocin und das ihm verwandte Peptidhormon Vasopressin (auch: Antidiuretische Hormon (ADH)) werden hauptsächlich in magnozellulären Neuronen der supraoptischen und der paraventriculären Kerne des Hypothalamus synthetisiert und im Hypophysenhinterlappen, der Neurohypophyse, sezerniert. Beide Peptide bestehen aus neun Aminosäuren, welche sich nur an Position drei und acht unterscheiden (siehe *Abbildung 1.2.*). Ihre Seitenketten, die Aminosäurenreste, sind für die biochemischen Eigenschaften der Peptide verantwortlich. Beide neurohypophysären Hormone besitzen an Position eins und sechs einen Cystein-Rest. Diese bilden eine Disulfidbrücke aus. So entsteht ein Ring bestehend aus sechs Aminosäuren und ein Schwanz bestehend aus drei Aminosäuren. Diese zyklische Form ist essentiell für die Wirkung beider Hormone (du Vigneaud et al., 1953).

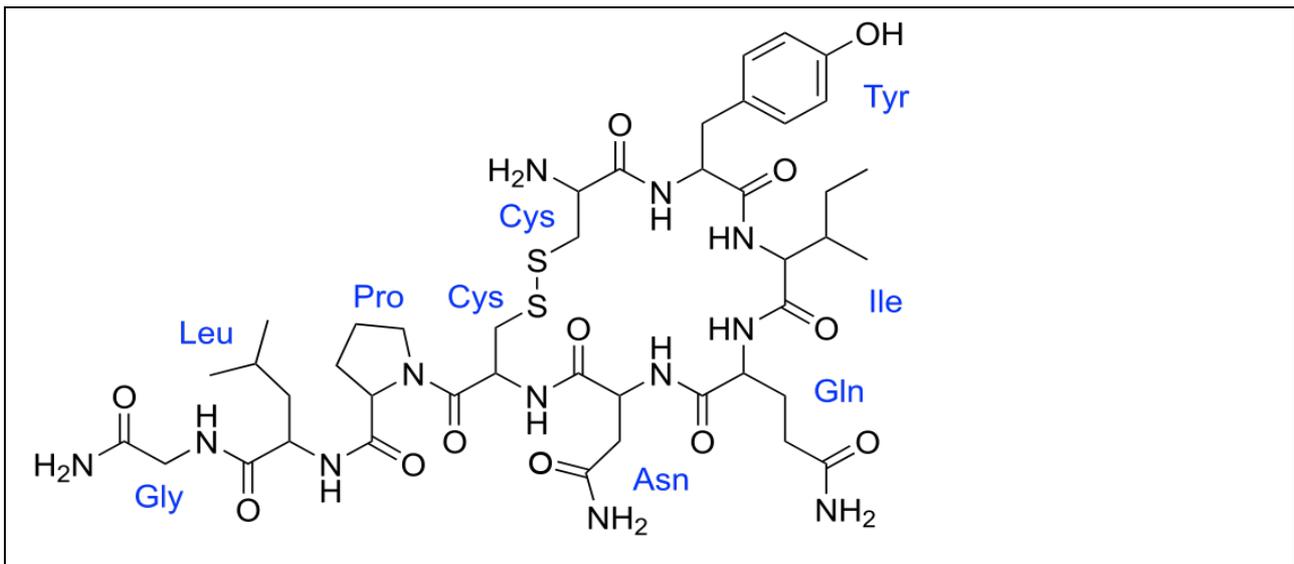


Abbildung 1: Strukturformel von Oxytocin: Die Ringstruktur, die sich zwischen beiden Cysteinresten ausbildet, ist zu erkennen.

Oxytocin: Cys – Tyr – **Ile** – Gln – Asn – Cys – Pro – **Leu** – Gly (NH₂)
 Vasotocin: Cys – Tyr – **Ile** – Gln – Asn – Cys – Pro – **Arg** – Gly (NH₂)
 Vasopressin: Cys – Tyr – **Phe** – Gln – Asn – Cys – Pro – **Arg** – Gly (NH₂)

Abbildung 2: Oxytocin, Vasotocin und Vasopressin mit ihren entsprechenden Aminosäuresequenzen (Cys = Cyst, Tyr = Tyrosin, Ile = Isoleucin, Phe = Phenylalanin, Gln = Glutamin, Asn = Asparagin, Pro = Prolin, Leu = Leucin, Arg = Arginin, Gly = Glycin)

Oxytocin und Vasopressin sind Teil einer Superfamilie von hoch konservierten Neuropeptiden, die sich in einer Vielzahl von Spezies finden. Nahezu alle Wirbeltiere besitzen sowohl ein oxytocinartiges Nonapeptid, welches mit reproduktiven Eigenschaften assoziiert ist, als auch ein vasopressinartiges, welches im Wasserhaushalt eine Rolle spielt. Im Gegensatz dazu findet sich in primitiven Lebensformen (z.B. Cyclostomata) nur ein einziges Nonapeptid: Vasotocin. Dieses Peptid unterscheidet sich in nur einer Aminosäure von Oxytocin und Vasopressin, wohingegen sich Oxytocin und Vasopressin in zwei Aminosäuren unterscheiden

(siehe *Abbildung 1.2.*). Es wird vermutet, dass eine Genduplikation des Urgens vor ca. 700 Millionen Jahren den Ursprung für beide Linien von Nonapeptiden gebildet hat, die sich durch Mutationen zum menschlichen Oxytocin und Vasopressin entwickelt haben. So findet sich im Knochenfisch Vasotocin und Isotocin. Mesotocin als evolutionäre Zwischenstufe zum Oxytocin findet sich in Amphibien, Reptilien, Lungenfischen und Vögeln. Der Austausch von Mesotocin gegen Oxytocin kann in verschiedenen Beuteltierarten beobachtet werden (siehe *Abbildung 1.3.*). Im nordamerikanischen Opossum und im australischen Nasenbeutler finden sich neben Vasopressin sowohl Oxytocin als auch Mesotocin, womit sie drei Nonapeptide aufweisen; ein vasopressinartiges und zwei oxytocinartige. Höhere Säugetiere bzw. Plazentatiere besitzen stets nur ein oxytocinartiges und ein vasopressinartiges Neuropeptid (Acher et al., 1995; Caldwell und Young, 2006; siehe auch Gimpl und Fahrenholz, 2001).

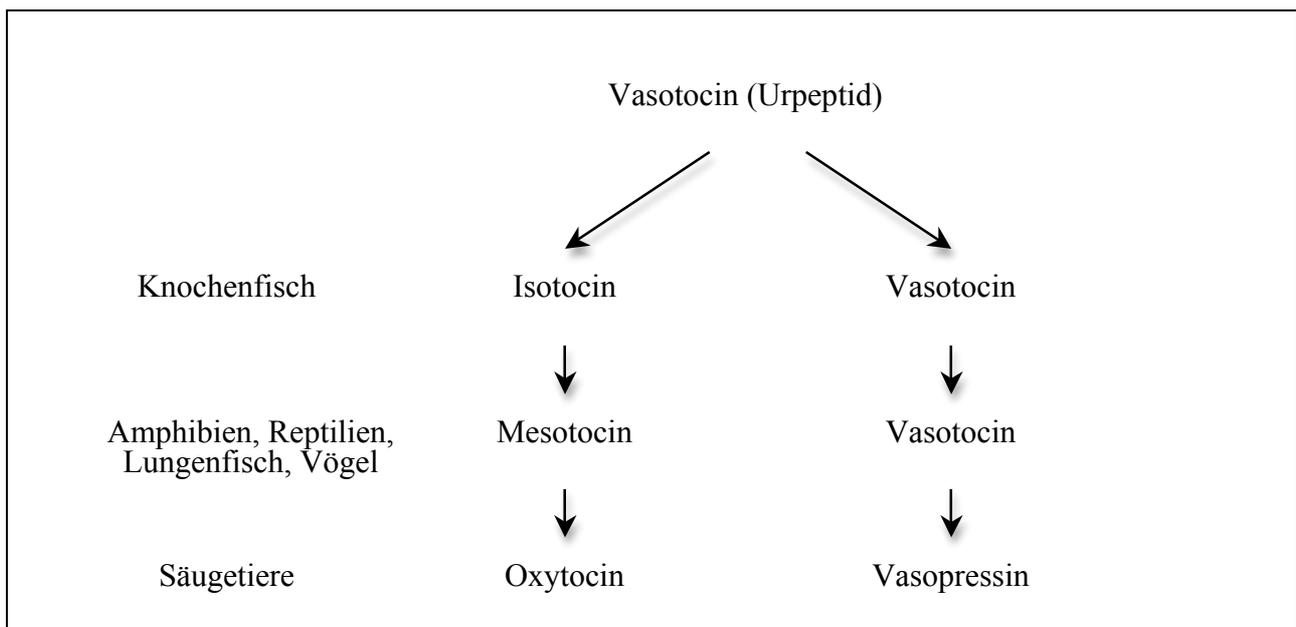


Abbildung 3: Evolution der Oxytocin / Vasopressin - Familie

Das Oxytocin- und das Vasopressingen weisen in ihrem Aufbau große Ähnlichkeiten auf und liegen in allen Spezies auf einem Chromosom, werden aber in entgegengesetzter Richtung transkribiert (Hara et al., 1990). Dies steht im Einklang mit der Theorie, dass Oxytocin und Vasopressin durch eine Genduplikation des Urgens entstanden sind (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Das Oxytocin- und das Vasopressingen sind beim Menschen auf Chromosom 20

lokalisiert. Bei Mäusen sind sie auf Chromosom 2 und bei Ratten auf Chromosom 3 lokalisiert (Dutil et al., 2001). Beide Gene bestehen aus drei Exons und sind durch eine DNA Sequenz, der sogenannten „intergenic region“ (IGR) voneinander getrennt. Die IGR ist in ihrer Länge von Spezies zu Spezies unterschiedlich. Beim Menschen und Ratten ist sie ca. 10-11 Kilo-Basenpaare (kb) lang und bei Mäusen ca. 3,6 kb lang (Gainer et al., 2001). Die nach Transkription und Entfernung der Introns entstehende mRNA codiert für das Prä-pro-Oxytocin. Das Prä-pro-Oxytocin besteht neben einem Signalpeptid aus zwei funktionellen Peptiden: Oxytocin und Neurophysin-1 (Ivell und Richter, 1984; Ruppert et al., 1984).

Die Hauptfunktion des Neurophysin-1 liegt wahrscheinlich im Verpacken und Lagern des Oxytocins in den sekretorischen Granula der Neurohypophyse, bis es in den Blutstrom abgegeben wird (Renaud und Bourque, 1991). Zudem dient es als Schutz vor dem proteolytischen Abbau (Breslow, 1979).

Es ist beeindruckend, dass ein hoch konserviertes Hormon wie Oxytocin, dessen Homologe sich bereits in den primitivsten Lebensformen finden, komplexe soziale und reproduktive Verhaltensformen im Menschen modulieren kann. Zwischen den Spezies weist seine Wirkung große Variabilität auf (Donaldson und Young, 2008).

1.1.2. Der Oxytocinrezeptor

Oxytocin besitzt im Gegensatz zu Vasopressin nur einen spezifischen Rezeptor; den Oxytocinrezeptor (OXTR). Das Gen des menschlichen Oxytocinrezeptors ist auf Chromosom 3 lokalisiert (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Es besteht aus drei Introns und vier Exons. Mehr als 30 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) sind bekannt, deren Großteil sich in den Introns des Gens befindet. In Intron 3 befindet sich ein SNP (rs53576), welches hemmenden Einfluss auf die Transkription des Oxytocinrezeptorgens zu haben scheint (Mizumoto et al., 1997).

Vasopressin hingegen weist drei spezifische Subtypen von Rezeptoren auf; V1a, V1b und V2 (Caldwell et al., 2008). Gemeinsam bilden sie eine Rezeptorsuperfamilie, die zur Klasse I der G-Protein-gekoppelten-Rezeptoren gehören, und die die typische heptahelicale Transmembrandomäne aufweisen. Der OXTR, der V1a und der V1b sind hauptsächlich Gq-Protein gekoppelt und aktivieren das Phospholipase-C-System. Hingegen ist der V2 ein Gs-Protein gekoppelter Rezeptor, welcher die Adenylcyclase aktiviert (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Es wurden verschiedene Antagonisten und Agonisten für den Oxytocinrezeptor entwickelt. Atosiban (deamino-[D-Tyr²-(O-ethyl)-Thr⁴-Orn⁸]vasotocin), ein kompetitiver Antagonist wird als Tokolytikum alternativ zu Fenoterol oder Nifedipin eingesetzt (Akerlund et al., 1985; Zingg und Laporte 2003). Neben der antagonistischen Wirkung am Oxytocinrezeptor besitzt Atosiban ebenfalls eine leichte antagonistische Wirkung am V1a-Rezeptor des Vasopressinsystems (Akerlund et al., 1999). Neu entwickelte Nicht-Peptid-Oxytocinrezeptor-Antagonisten weisen eine hohe Spezifität für den Oxytocinrezeptor auf (McCafferty et al., 2007). Synthetisch hergestelltes Oxytocin, bekannt als Pitocin, wird zum Einleiten von Geburten und zur Unterstützung der Milchproduktion therapeutisch eingesetzt (Hayes und Weinstein, 2008).

1.1.3. Oxytocin und Oxytocinrezeptorverteilung im ZNS

Die Bedeutung von Oxytocin auf den weiblichen Reproduktionstrakt ist seit langem bekannt (Dale, 1906; Ott und Scott, 1910). Nach heutigem Wissensstand spielt Oxytocin aber auch für die Funktion weiterer Organe, wie Pankreas, Niere, männliche Geschlechtsorgane, kardiovaskuläres System und das ZNS eine Rolle (Gimpl und Fahrenholz, 2001).

Besonders die Wirkung auf das ZNS wurde lange ignoriert, da man davon ausging, dass Oxytocin ein rein peripher wirkendes Hormon ist, welches einmal von der Neurohypophyse in den Blutkreislauf abgegeben, die Blut-Hirn-Schranke nicht wieder zurück ins ZNS überwinden kann. Der Großteil des Hormons, welches in den magnozellulären Neuronen der supraoptischen und der paraventriculären Kernen des Hypothalamus synthetisiert wird, wird über die Neurohypophyse sezerniert. Allerdings wurde in den paraventriculären Kernen neben den magnozellulären Neuronen noch eine zweite Oxytocin synthetisierende Zellpopulation entdeckt: die parvozellulären Neurone, die vor allem in den Hirnstamm und in das Rückenmark projizieren (Young und Gainer, 2003). Zudem wird Oxytocin auch in großer Menge von den Dendriten der magnozellulären Neurone zentral sezerniert. Diese Sekretion ist unabhängig von der axonalen Sekretion (Sabatier et al., 2003). Zusätzlich finden sich in einigen Spezies auch noch Oxytocin-produzierende Zellen im Bed Nucleus der stria terminalis, der medialen präoptischen Region und der lateralen Amygdala (Young und Gainer 2003).

Mittels Rezeptorautoradiographie wurde in verschiedenen Spezies die Oxytocinrezeptorverteilung im ZNS untersucht. In Ratten (Veinante und Freund-Mercier, 1997; van Leeuwen et al., 1985), Mäusen (Insel et al., 1991), Wühlmäusen (Insel und Shapiro, 1992) und Menschen (Loup et al., 1991; Loup et al., 1989) zeigten sich mittels Rezeptorautoradiographie große

Unterschied in der ZNS Rezeptorverteilung sowohl zwischen den Spezies als auch zwischen den Geschlechtern einer Spezies (Uhl-Bronner et al., 2005). Loup et al. (1991, 1989) beschrieben beim Menschen eine hohe Rezeptordichte besonders im Nucleus basalis (Meynert), im diagonalen Band nach Brocca, im ventralen Teil des Septumkerns, in der vorderen präoptischen Region und der hinteren Region des Hypothalamus, in der pars compacta der Substantia nigra, im Nucleus spinalis Nervi trigemini und im Hinterhorn des oberen Rückenmarks sowie in der mediodorsalen Region des Nucleus tractus solitarii. Bei Nagetieren sind unter anderem Bulbus olfaktorius, Neokortex, zentrale und laterale Amygdala, Nucleus accumbens und ventromedialer Hypothalamus Regionen mit hoher Oxytocinrezeptordichte (Veinante und Freund-Mercier, 1997; Insel et al., 1991).

In verschiedenen Arbeiten wurde die Wirkung von Steroidhormonen auf Oxytocin und den Oxytocinrezeptor behandelt. Der Estrogenrezeptor- β befindet sich auf den magnozellularären Neuronen der supraoptischen und der paraventriculären Kerne, die den Hauptsyntheseort für Oxytocin darstellen (Hrabovszky et al., 2005). An der Promotorregion des menschlichen Oxytocingens befindet sich ein „Estrogen Response Element“, welches durch Estrogen stimuliert werden kann und so die Transkription des Oxytocingens beeinflusst (Richard und Zingg, 1990). Zudem haben Estrogene einen positiven Einfluss auf die Oxytocinrezeptordichte des menschlichen Uterus (Richter et al., 2005), der Myoepithelzellen der Brustdrüsen (Soloff, 1982) und der Niere (Ostrowski et al., 1995). Breton und Zingg (1997) wiesen einen Anstieg der Oxytocinrezeptorexpression im Gehirn der Ratte unter Estrogenwirkung nach. Dieser Effekt scheint allerdings sehr speziesabhängig abhängig zu sein. So zeigten sich im Gehirn der Maus paradoxe Effekte auf die Oxytocinrezeptorexpression unter gonadaler Steroidgabe (Insel et al., 1993).

Diese Daten demonstrieren, dass nicht nur die Rezeptorverteilung im Gehirn, sondern auch die Rezeptorregulation zwischen den verschiedenen Spezies stark variiert. Diese Mechanismen könnten erklären, wie es zu den großen Unterschieden in der durch Oxytocin vermittelten Wirkung auf soziales Verhalten zwischen verschiedenen Spezies kommt.

1.1.4. Oxytocin und soziales Verhalten

1.1.4.1. Angst und Stressreaktion

Es liegen zahlreiche Studien aus Tiermodellen und zunehmend auch aus Humanstudien vor, die

einen angstlösenden und stressreduzierenden Effekt von Oxytocin nachweisen.

Die zentrale Oxytocingabe zeigte bei Ratten und Mäusen einen angstlösenden Effekt (Blume et al., 2008; Ring et al., 2006) und eine verminderte stressinduzierte Corticosteroidausschüttung (Windle et al., 1997). Studien mit weiblichen Oxytocin-Knockoutmäusen zeigten entsprechend ein erhöhtes Angstlevel (Mantella et al., 2003; Amico et al., 2004) und ein erhöhtes Corticosteroidlevel unter psychogenem Stress (Mantella et al., 2004). Oxytocin spielt eine zentrale Rolle in der Regulation von komplexen durch Stress induzierten physiologischen Reaktionen. So reduziert Oxytocin die Aktivität der Hypothalamus–Hypophysen–Nebennieren-Achse auf Stressreaktionen. Dies führt zu einem erniedrigten Corticosteroidlevel (Mantella et al., 2004; Neumann et al., 2000b).

Als Ort der anxiolytischen Wirkung von Oxytocin konnte bei Ratten die zentrale Amygdala und der paraventriculäre Nucleus des Hypothalamus lokalisiert werden (Blume et al., 2008; Bale et al., 2001; Neumann et al., 2000a). So hat eine Oxytocininfusion in die zentrale Amygdala einen angstlösenden Effekt auf weibliche Ratten (Bale et al., 2001). Huber et al. (2005) konnten in der zentralen Amygdala Neuronenpopulationen bestimmen, welche Einfluss auf das autonome Nervensystem besitzen und deren Aktivität durch Oxytocin gesenkt wurde. Oxytocin kann so einen Amygdala-vermittelten inhibitorischen Einfluss auf autonome Stressreaktionen nehmen.

Bei schwangeren und stillenden Müttern führt ein erhöhter Oxytocinspiegel zu einer abgeschwächten Reaktion auf Stress. Von diesem Effekt profitieren sowohl Säugling als auch Mutter (Neumann, 2008). Dies stellt einen evolutionären Vorteil dar. Oxytocin verstärkt zudem den angstlösenden Effekt, den Menschen durch soziale Unterstützung erfahren. So zeigte sich bei Probanden, die den „Trierer sozialen Stress Test“ durchführten, ein additiver Effekt von Oxytocin und sozialer Unterstützung (durch den besten Freund). Im Vergleich mit Probanden, die nur soziale Unterstützung oder nur Oxytocin erhielten, zeigte die Gruppe, die beides erhielt den niedrigsten Cortisolspiegel und das niedrigste Angstlevel (Heinrichs et al., 2003).

Typischerweise tritt eine erhöhte Amygdalaaktivität bei Patienten auf, die an sozialen Phobien leiden (Stein et al., 2002). Umgekehrt zeigen Personen mit einem bilateralen Amydalaschaden Schwierigkeiten in der Wahrnehmung von Furcht (Adolphs et al., 2005). In Übereinstimmung mit den zuvor erwähnten Tierversuchen (Blume et al., 2008; Bale et al., 2001; Neumann et al., 2000a) konnten Kirsch et al. (2005) auch in einer Humanstudie mittels fMRT auf die Rolle der Amygdala in der angstlösenden Wirkung von Oxytocin hinweisen. So zeigte sich eine reduzierte Amygdalaaktivität bei Probanden, die zuvor Oxytocin intranasal erhielten,

während der Betrachtung angstauslösender Bilder. Zudem war die Projektion von der Amygdala zu Hirnstammregionen, die eine Rolle in autonomen Stressreaktionen spielen, reduziert. Im Gegensatz dazu zeigten Domes et al. (2007b), dass Probanden unabhängig von der Emotion eines gezeigten Gesichtes (angstvoll, wütend, glücklich) eine Reduktion der Amygdalaaktivität nach intranasaler Oxytocingabe aufwiesen. In einer dritten Studie, die ein hochauflösendes fMRT nutzte, zeigte sich eine differenziertere Wirkung von Oxytocin auf die verschiedenen Emotionen von Gesichtern. So war die Aktivität der anterioren Amygdala auf angsteinflössende Gesichter reduziert, hingegen bei glücklichen Gesichtern gesteigert. Die Autoren dieser Studie vermuten, dass durch die Amygdalamodulation durch Oxytocin positive Stimuli mehr und negative Stimuli weniger Relevanz erhalten, und so pro-soziales Verhalten gesteigert wird (Gamer et al., 2010).

1.1.4.2. Soziales Gedächtnis und soziale Wahrnehmung

Das soziale Gedächtnis stellt die Grundlage für soziale Interaktion zwischen Artgenossen dar.

Verschiedene Tierstudien untersuchten die Effekte von Oxytocin auf das soziale Gedächtnis. Oxytocin fördert die soziale Wahrnehmung und das soziale Gedächtnis bei Ratten (Popik und van Ree, 1991; Engelmann et al., 1998). Dluzen et al. (1998) stellten unter Beweis, dass direkt in den Bulbus olfaktorius verabreichtes Oxytocin das soziale Gedächtnis verbessert. In diesem Sinne zeigten Oxytocin-Knockoutmäuse Mängel in sozialen Lern- und Gedächtnisfähigkeiten. Interessanterweise wiesen sie normale Fähigkeiten für nichtsoziales Lernen auf (Ferguson et al., 2000; Lee et al., 2008). Dies unterstreicht erneut die Abhängigkeit der Oxytocinwirkung von sozialer Interaktion. Der Mangel, den Oxytocin-Knockoutmäuse in sozialen Gedächtnisfähigkeiten aufwiesen, konnte durch Oxytocingabe in die mediale Amygdala aufgehoben werden (Ferguson et al., 2001). Choleris et al. (2007) konnten ebenfalls demonstrieren, dass die Wirkung von Oxytocin auf die Amygdala eine wichtige Rolle für das soziale Gedächtnis spielt. Es zeigte sich, dass die Wirkung von Oxytocin auf das soziale Gedächtnis eng mit dem Estrogensystem verknüpft ist. Choleris et al. (2003) verglichen die soziale Gedächtnisleistung und das Angstverhalten von Estrogenrezeptor-Knockoutmäusen und Oxytocin-Knockoutmäusen. Beide Arten von Knockoutmäusen zeigten ähnliche Defizite in ihrer sozialen Leistung und ihrem Angstverhalten im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Anhand des Bruce-Effekts lässt sich eindrücklich der Einfluss von Oxytocin auf das soziale Gedächtnis und die damit einhergehende Bedeutung für die Fortpflanzung von Mäusen demonstrieren. Der Bruce-Effekt beschreibt den Effekt, dass schwangere Mäuse (und andere

Nager) die Schwangerschaft abbrechen, wenn sie in Kontakt mit fremden männlichen Mäusen treten. Wenn sie in Kontakt zu dem Erzeuger treten, bleibt die Schwangerschaft bestehen (Bruce, 1959). Dieser Effekt wird über chemosensorische Signale vermittelt, die sich im Urin der fremden Männchen befinden (Brennan, 2003). Oxytocin-Knockoutmäuse brachen, nachdem sie in Kontakt mit einer fremden männlichen Maus gekommen waren, die Schwangerschaft ab. Dies entspricht dem Bruce-Effekt. Allerdings brachen sie ebenfalls die Schwangerschaft ab, nachdem sie erneut in Kontakt mit ihrem ehemaligen Partner gebracht wurden, wenn sie zuvor von diesem getrennt wurden. Dies spricht dafür, dass ihr soziales Gedächtnis durch den Mangel an Oxytocin so weit beeinträchtigt wurde, dass sie ihren Partner nicht mehr erkennen konnten (Wersinger et al., 2008).

Das soziale Gedächtnis wurde in verschiedenen Humanstudien untersucht. Es zeigten sich teilweise nicht eindeutige Ergebnisse. In einer Studie von Savaskan et al. (2008) wurden jungen gesunden Probanden männliche Gesichter mit verschiedenen Emotionen (fröhlich, wütende, neutral) präsentiert. Anschließend erhielten sie intranasal Oxytocin. 30 Minuten und 24 Stunden nach Oxytocingabe zeigten die Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte Fähigkeiten, wütende und neutrale aber nicht fröhliche Gesichter wiederzuerkennen. Im Gegensatz hierzu zeigten Guastella et al. (2008 a), dass Oxytocin die Erinnerung an zuvor gezeigte Gesichter erhöht, wenn diese fröhlich waren, wohingegen neutrale oder wütende Gesichter nicht besser erinnert wurden. In einer weiteren Studie (Rimmele et al., 2009) erhielten Probanden Oxytocin intranasal, bevor sie sowohl Gesichter als auch nicht soziale Stimuli (z.B. Landschaften, Häuserfronten, Skulpturen) präsentiert bekamen. Das Wiedererkennen der Gesichter bei einer erneuten Exposition verbesserte sich unter Oxytocin. Auf das Wiedererkennen der nicht sozialen Stimuli hatte Oxytocin keinen Einfluss. Auch wenn sich kein konsistenter Einfluss von Oxytocin auf das Wiedererkennen spezifischer emotionaler Gesichtsausdrücke findet, zeigt sich doch in allen Versuchen die Übereinstimmung, dass Oxytocin einen positiven Einfluss beim Menschen auf sein soziales Gedächtnis hat (Savaskan et al., 2008; Rimmele et al., 2009; Guastella et al., 2008 a).

Domes et al. (2007a) beschrieben zudem, dass sich nach intranasaler Oxytocingabe, die Fähigkeit den mentalen Status einer anderen Person an den Augen abzulesen, verbessert. Dies könnte durch eine Studie von Guastella et al. (2008 b) erklärt werden, die zeigte, dass Oxytocin die Dauer und die Anzahl der Blicke von Probanden in Richtung Augenregion von präsentierten Gesichtern erhöht. Zudem konnten Gamer et al. (2010) eine gesteigerte Aktivität der posterioren Amygdala und deren Verknüpfungen zum Colliculi superiores unter Oxytocin zeigen, was

wiederum den Reflex bahnt, in die Augen eines anderen zu schauen. Im Einklang mit diesen Befunden steht, dass Probanden, die an einer bilateralen Amygdalaläsion leiden und dadurch spezifische Einschränkungen in der emotionalen Wahrnehmung aufweisen, seltener die Augenregion fixieren (Adolphs et al., 1994; Adolphs et al., 2005). So scheint Oxytocin, über die Amygdala vermittelt, selektiv die Fähigkeit zu verbessern, die Emotionen anderer Personen an ihrer Augenregion abzulesen. Eine Fähigkeit, die notwendig ist, um komplexe soziale Verhaltensweisen zu entwickeln.

1.1.4.3. Soziale Bindung

Soziale Bindungen werden von diversen Spezies in unterschiedlicher Weise angestrebt, um sich fortzupflanzen, sich zu verteidigen und Gefahren zu reduzieren. Soziale Isolierung hingegen kann zu Stress und Angst bei Lebewesen führen. Soziale Bindungen wirken dem entgegen (Grippe et al., 2007). Oxytocin beeinflusst Paarbindungen, sexuelle Beziehungen und elterliche Fürsorge bei verschiedenen Spezies (Lee et al., 2009).

Zur genaueren Untersuchung der Oxytocinwirkung auf Paarbindungen und auf die zugrundeliegenden neuronalen Strukturen eignen sich besonders Wühlmäuse. Es existieren sowohl monogame (Präriewühlmäuse (*Microtus ochrogaster*)) als auch promiskuitive (Gebirgswühlmäuse (*Microtus montanus*)) Wühlmausarten. Diese weisen entsprechend eine unterschiedliche Oxytocinrezeptorverteilung im ZNS auf (Winslow et al., 1993). Bei monogamen Präriewühlmäusen konnte gezeigt werden, dass Oxytocin partnerpräferierendes Verhalten fördert und Oxytocinantagonisten hemmt (Cho et al., 1999). Ross et al. (2008) erhöhten mittels viralem Vektor-Genstransfer die Oxytocinrezeptordichte im Nucleus accumbens, um so den Einfluss der Oxytocinrezeptordichte dieser Struktur auf die Entwicklung von Partnerpräferenzen zu untersuchen. Es zeigte sich eine erhöhte Partnerpräferenz, aber keine Zunahme in anderen sozialen Bindungen (z.B. elterlichen Fürsorge) bei Präriewühlmäusen. Auf polygame Wühlmäuse hatte die Einführung von Oxytocinrezeptoren in den Nucleus accumbens keinen nachweisbaren Einfluss auf soziale Bindung. Neben zahlreichen Studien an Wühlmäusen konnte auch bei anderen Säugetieren eine Zunahme an sozialer Interaktion unter Oxytocin nachgewiesen werden (Witt et al., 1992; Razzoli et al., 2008; Winslow und Insel, 1991).

Bereits 1979 zeigten Pederson und Prange, dass zentral appliziertes Oxytocin unter hohen Estrogenspiegeln mütterliches Verhalten in nullipara Ratten induzieren kann. Entsprechend zeigten Ratten unter dem Einfluss von Oxytocinantagonisten verminderte mütterliche Fürsorge

(Pedersen et al., 1985). Ebenfalls bei Ratten konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die zentrale Oxytocinausschüttung (Landgraf et al., 1991) als auch die zentrale Oxytocinrezeptorexpression (Meddle et al., 2007) während der Schwangerschaft zunahm und so mütterliches Verhalten induzieren mag. In Humanstudien zeigte sich, dass hohe Oxytocinspiegel der Mutter während Schwangerschaft und Geburt mit einer späteren engeren Mutter-Kind-Bindung einhergehen im Vergleich zu Müttern mit einem niedrigen Oxytocinspiegel (Levine et al., 2007).

Die Wirkung von Oxytocin auf väterliche Fürsorge ist im Tiermodell durch den Mangel an Spezies, bei denen der Vater an der Aufzucht der Jungen beteiligt ist, schwieriger zu untersuchen. Die kalifornische Maus (*Peromyscus californicus*) gehört zu den Spezies in denen der Nachwuchs von beiden Elternteilen großgezogen wird. Männchen zeigten einen erhöhten Plasmaoxytocinspiegel während der Schwangerschaft der Partnerin. Die Entwicklung des väterlichen Fürsorgeverhaltens scheint oxytocinabhängig zu sein (Gubernick et al., 1995). Es zeigte sich eine Abnahme des väterlichen Verhaltens mit einer Zunahme an aggressivem Verhalten gegenüber Jungtieren nach Verabreichung von Vasopressin- und Oxytocinantagonisten (Bales et al., 2004).

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt der Oxytocinplasmaspiegel unter sexueller Erregung bis zum Orgasmus (Carmichael et al., 1987). In Studien mit verschiedenen Spezies (Kaninchen, Ratten, Mäusen) wurde gezeigt, dass Oxytocin sexuelles Verhalten auf verschiedenen Ebenen stimuliert (Melin und Kihlstrom, 1963; Arletti et al., 1985; Argiolas und Melis, 2005). Die Bereitschaft zum Akt wurde nach zentraler Oxytocingabe bei verschiedenen Säugetieren (Cushing und Carter, 1999; Whitman und Albers, 1995) verstärkt. Dieser Effekt ist allerdings estrogenabhängig (Caldwell et al., 1986).

Das beim Menschen vielfach beschriebene Phänomen von auftretender Müdigkeit und Wohlempfinden nach dem Akt, konnte von Waldherr und Neumann (2007) in einer ähnlichen Weise im Tiermodell gezeigt werden. Männliche Ratten wiesen nach der Paarung ein reduziertes Angstlevel und daraus resultierend eine erhöhte Risikobereitschaft auf, einhergehend mit erhöhter zentraler Oxytocinausschüttung. Die zentrale Gabe von Oxytocinantagonisten nach der Paarung konnte den angstlösenden Effekt aufheben (Waldherr und Neumann, 2007).

In Humanstudien gibt es Hinweise, dass Oxytocin Lustempfinden sowohl bei Männern (Buri et al., 2008) als auch bei Frauen (Salonia et al., 2005) steigert. Zudem wurde ein Fall beschrieben, in dem therapierefraktäre Anorgasmie erfolgreich mittels intranasaler Applikation von Oxytocin behandelt wurde (Ishak et al., 2008).

1.2. Empathie

Der Begriff Empathie wurde von Titchener (1909) begründet. Er ist eine Übersetzung des deutschen Begriffs „Einfühlung“ ins Altgriechische. Trotz des großen Interesses verschiedener Forschungsbereiche für das Thema Empathie gibt es bis heute keine eindeutige Definition dieses Begriffes.

Empathie scheint ein wichtiger Motivator für uneigennütziges und soziales Verhalten zu sein. Sie hindert uns jemand anderem Leid zuzufügen und fördert altruistisches Verhalten (Miller und Eisenberg, 1988). Die Abwesenheit von Empathie charakterisiert die Eigenschaften eines Psychopaths, der einer anderen Person Leid zufügt, ohne Schuld oder Reue zu verspüren (Blair, 2003). Empathie wird als Grundlage für verschiedene soziale Bindungen gesehen, die von Mutter-Kind-Beziehung zu Partnerschaften und sozialen Beziehungen in größeren Gruppen reichen. Menschen können Empathie für ein weites Spektrum von positiven und negativen Emotionen, die ein anderer erlebt, entwickeln: wie z.B. Angst, Traurigkeit, Freude, Verlegenheit, Scham, Liebe, Schuld (Singer, 2006).

Doch was ist Empathie? Aktuelle Theorien von Empathie befassen sich mit einem mehrdimensionalen Bild, welches zwei grundlegende Aspekte beinhaltet: Die kognitive und die emotionale Empathie (Preston und de Waal, 2002; Singer, 2006; Adolphs, 2009). Die kognitive Empathie ist die Fähigkeit, sich in die Perspektive eines anderen hineinzusetzen und seine Gefühle zu verstehen. Von einigen Autoren wird die kognitive Empathie mit der „Theory of mind“ synonym benutzt (Lawrence et al., 2004). Die emotionale Empathie beschreibt die eigene emotionale Reaktion (z.B. Mitgefühl) auf das Befinden (Traurigkeit, Schmerz) eines anderen, ohne zwangsläufig zu verstehen, warum diese Person leidet. Von verschiedenen Wissenschaftlern wird Empathie als eine kombinierte mehrdimensionale Fähigkeit angesehen, die diese beiden Aspekte beinhaltet (Decety und Jackson 2004; Hodges und Klein 2001; Rogers et al., 2007).

Darüber hinaus sieht Decety (2010) noch eine dritte Fähigkeit, die *Emotions Regulation*, als wichtigen Bestandteil für empathisches Verhalten. In ihr wird die Wahrnehmung von Empathie in Abhängigkeit von Motivation, Absichten und Einstellungen reguliert (Decety 2005). Es wurde gezeigt, dass Personen, die Emotionen besser regulieren können, empathischer und moralisch erwünschter handeln (Eisenberger et al., 1997).

Zunehmend erbringen neuere Daten Hinweise auf die neuronalen Mechanismen, die es uns ermöglichen, Gefühle, aber auch Körperwahrnehmungen wie Schmerz oder Berührung eines

anderen wahrzunehmen, ohne dass unser Körper selbst eine emotionale oder sensorische Stimulation erfährt. Im folgenden Abschnitt wird hierauf genauer eingegangen.

1.2.1. Die neuronalen Grundlagen der Empathie

Verschiedene neuronale Strukturen ermöglichen es uns, Emotionen (z.B. Freude, Furcht) aber auch physische Erlebnisse (Schmerzen, Berührung), welche ein anderer erlebt, zu verstehen und selbst zu empfinden. Hierfür werden die gleichen neuronalen Strukturen in Bezug gesetzt, die aktiviert werden, wenn wir selbst einer Emotion oder einem physischen Erlebnis ausgesetzt sind (Preston und de Waal, 2002; Decety und Jackson, 2004). Diese Mechanismen könnten Grundlage für die Entwicklung sozialen Verhaltens darstellen.

Erste Hinweise auf diese neuronalen Mechanismen wurden vor fast zwei Jahrzehnten zufällig entdeckt. Di Pellegrino et al. (1992) entdeckten, dass Neurone existieren, die unabhängig davon, ob ein Affe selbst eine zielgerichtete Bewegung ausführte oder ob er jemanden beobachtete, der die selbe zielgerichtete Bewegung ausführte, aktiviert werden. Diese Neurone wurden Spiegelneurone genannt und bildeten die ersten Hinweise für die neuronalen Grundlagen, wie Lernen durch Beobachten funktioniert (Rizzolatti und Craighero, 2004). Auch wenn das Spiegelneuronensystem vor allem die Motorik betrifft, erbrachte es doch erste Hinweise auf Mechanismen, die komplexere Verhaltensweisen wie Empathie erklären können.

Bildgebungsstudien der letzten Jahre untersuchten vor allem am Beispiel der empathischen Schmerzwahrnehmung die neuronalen Grundlagen (Aveanti et al., 2006; Singer et al., 2004; Jackson et al., 2006a; Morrison und Downing, 2007). Sie dient als exemplarisches Modell für die suggerierte Entstehung von Empathie. Die Inselrindenregion und das anteriore Cingulum (engl.: anterior cingulate Cortex (ACC)) sind in der Verarbeitung von negativen Emotionen (Hunger, Schmerz, Ekel) beteiligt (Phan et al., 2002). Entsprechend zeigte sich eine Aktivierung der Inselrinde und der ACC, wenn ein Proband einem Schmerzreiz ausgesetzt wurde, aber auch wenn er jemand Nahestehenden beobachtete, der Schmerzen empfand. Hingegen war eine Aktivierung der primären und sekundären sensorischen Rinde nur zu erkennen, wenn ein Proband direkt einen Schmerzreiz erhielt. Diese Regionen spielen eine Rolle in der objektiven Schmerzverarbeitung (Lokalisation, Intensität) (Singer et al., 2004). Die Inselrindenregion und die ACC sind hingegen an der emotionalen Schmerzverarbeitung beteiligt, die subjektiv den Schmerz beurteilt und die Reaktion auf Schmerz beeinflusst (Craig, 2002). Unabhängig von Schmerz zeigen auch andere

Emotionen, wie z.B. Ekel, den wir bei jemand anderem beobachten, eine Aktivierung in der Inselrindenregion entsprechend dem selbst erlebten Ekel (Wicker et al., 2003).

Zudem wiesen verschiedene Probanden eine unterschiedlich starke Aktivierung der Inselrindenregion und der ACC in der empathischen Schmerzwahrnehmung auf. Probanden, die eine hohe Aktivierung in diesen Regionen aufwiesen, erzielten eine höhere Punktzahl in standardisierten Empathietests (Singer et al., 2004). Interessanterweise wird bereits bei der bloßen Vorstellung einer schmerzhaften Situation die Inselrindenregion und die ACC aktiviert, unabhängig, ob man sich selbst oder jemand anderen in dieser Situation vorstellt (Jackson et al., 2006 a).

Allerdings zeigten Jackson et al. (2006 b), dass nicht exakt identische Bereiche in der Inselrinde aktiviert werden, abhängig davon, ob eine Person Schmerzen selbst erfährt oder jemanden beobachtet, der Schmerzen erfährt. Dieser Unterschied in der neuronalen Verarbeitung ist naheliegend und grundlegend, da es für die Entwicklung von Empathie notwendig ist, dass die eigene Wahrnehmung nicht mit den Gefühlen des anderen verschwimmt (Decety und Jackson, 2004). Die Amygdala spielt eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Angst und bei der Beurteilung von möglichen Gefahren (LeDoux, 2000). So zeigten Probanden, die sich selbst in einer unangenehmen Situation vorstellen sollten, eine starke Amygdalaaktivierung. Sollten sie sich jedoch jemand anderen in dieser Situation vorstellen, zeigte sich eine geringere Amygdalaaktivierung, was durch die potentiell als geringer empfundene Bedrohung erklärt werden kann (Lamm et. al., 2007). Eine weitere wichtige Rolle bei der Unterscheidung zwischen Selbstwahrnehmung und Reizen aus der Umgebung spielt der temporoparietale Übergang (Blakemore und Frith, 2003). So kann ein Schaden in dieser Region zu verschiedenen Selbstwahrnehmungsstörungen wie Anosognosie, Asomatognosie oder Somatoparaphrenie führen (Berlucchi und Aglioti, 1997). Der rechte temporoparietale Übergang zeigte sich in Bildgebungsstudien aktiviert bei der Vorstellung, wie sich jemand anderes in einer bestimmten sozialen Situation (Ruby und Decety, 2004) oder unter einem bestimmten Schmerzreiz fühlt (Jackson et al., 2006a), aber nicht bei der Vorstellung, wie man sich selbst in der entsprechenden Situation fühlt.

Empathie kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Erfahrungen, Alter, Geschlecht, eigene Stimmung und Art der Beziehung zu einer Person (Mutterkindbeziehung, Partnerschaft) wirken sich auf das Maß an Empathie aus, welches wir einer Person entgegenbringen (de Vignemont und Singer, 2006). Singer et al. (2006) demonstrierten, wie die Einstellung einer Person zu einer anderen Empathie beeinflusst und brachten Hinweise, welche

neuronalen Strukturen hier eine Rolle spielen könnten. Sie zeigten, dass Männer und Frauen eine erhöhte empathieassoziierte Aktivität in Gehirnarealen (Inselrinde und ACC) im fMRT aufwiesen, wenn sie eine Person, die sie als fair beurteilten, beobachteten, die einem Schmerzreiz ausgesetzt wurde. Wenn aber Männer eine schmerzerfahrende Person beobachteten, die sie für unfair hielten, zeigten sie eine verminderte Aktivierung in den oben genannten Arealen (Inselrinde und ACC) und eine erhöhte Aktivierung in Gebieten, die mit dem Belohnungssystem (Nucleus accumbens, ventrale Striatum) assoziiert sind (Singer et al., 2006). Zudem zeigten Batson et al. (2003), dass die Vorstellung sich selbst in einer angenehmeren Situation zu befinden, zu einem erhöhten empathischen Empfinden gegenüber anderen führt, die sich in einer schlechteren Situation befinden. Umgekehrt zeigten Probanden, die sich in einer ebenso unangenehmen Situation wie ihr Gegenüber befanden, eine verminderte Entwicklung von Empathie (Batson et al., 2003). Schließlich zeigten Lamm et al. (2007), dass die Aktivierung von Gehirnarealen, die mit der empathischen Schmerzverarbeitung assoziiert sind, weniger stark war, wenn Probanden davon ausgingen, dass die einem anderen zugeführten Schmerzen einer erfolgreichen therapeutischen Behandlung dienen, als wenn sie dies nicht taten (Lamm et al., 2007).

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse daraufhin, dass die Fähigkeit Empathie zu entwickeln, zumindest teilweise aus einem System auf dem Boden unserer eigenen Gefühle entwickelt wird und uns erlaubt, die Emotionen und die Konsequenzen einer Situation so für eine andere Person nachzuempfinden (Preston und de Waal, 2002).

1.3. Oxytocin und Empathie

Aktuelle Humanstudien zeigen einen Einfluss von Oxytocin auf soziales Verhalten. Auch wenn diese Studien keine eindeutigen Daten für die Wirkung von Oxytocin auf die Empathie liefern, ergeben sie doch erste Hinweise auf einen Zusammenhang. Der folgende Abschnitt fasst die wichtigsten Studien zusammen.

Verschiedene Studien untersuchten anhand spieltheoretischer Modelle die Wirkung Oxytocins auf verschiedene Entscheidungssituationen (Kosfeld et al., 2005; Zak et al., 2007; Baumgartner et al., 2008). Kosfeld et al. (2005) machten sich ein Investorspiel zu Nutze, um einen Effekt von Oxytocin auf Vertrauen zu untersuchen. Bei dem Investorspiel hat ein Investor die Möglichkeit, eine unterschiedliche Menge Geld an einen Verwalter zu übergeben. Der Verwalter erhält den Betrag plus einen Gewinn und hat nun die Möglichkeit, einen beliebigen Betrag an den Investor zurückzuzahlen. So liegt das gesamte Risiko beim Investor. Wenn der

Investor 50 min vor Spielbeginn intranasal Oxytocin erhielt, war er bereit, einen größeren Betrag zu übergeben, als derjenige Investor, der ein Placebo erhielt. Interessanterweise erhöhte sich der investierte Betrag unter Oxytocin nicht, wenn der Investor das Geld statt an einen Verwalter an ein Projekt übergeben sollte, indem das Risiko durch den Zufall bestimmt war. Dies zeigte, dass Oxytocin selektiv das Vertrauen in sozialen Situationen erhöht, aber in einem nichtsozialen Kontext keinen Einfluss auf die Risikobereitschaft hat (Kosfeld et al., 2005). Baumgartner et al. (2008) demonstrierten in einer ähnlichen Studie, dass ein Investor, der intranasal Oxytocin erhielt, selbst an seinem Vertrauen festhielt, wenn dieses mehrfach von einer Person missbraucht wurde. Im Gegensatz dazu sank in der Kontrollgruppe das Vertrauen des Investors, wenn er mehrfach betrogen wurde. Im fMRT zeigte sich, dass der Unterschied in der Adaption von Vertrauen assoziiert war mit einer Reduktion der Amygdala- und Mittelhirnaktivierung der Probanden unter Oxytocin. Diese Regionen scheinen eine Rolle in der Oxytocinwirkung auf Vertrauen zu spielen (Baumgartner et al., 2008).

Neben dem Einfluss von Oxytocin auf Vertrauen wurde auch der Einfluss von Oxytocin auf Großzügigkeit und Altruismus untersucht. Zak et al. (2007) erforschten dies mit Hilfe des Diktator- und des Ultimatumspiels. Im Ultimatumspiel konnte Proband 1 (P1) einen beliebigen Anteil seines Vermögens an Proband 2 (P2) übergeben. P2 konnte diesen Betrag akzeptieren oder ablehnen. Dieses Modell sollte Großzügigkeit modulieren. Unter Oxytocin waren die Probanden deutlich großzügiger (um 80%) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Diktatorspiel hatte P1 die Möglichkeit, einen beliebigen Anteil seines Vermögens an P2 zu übergeben. P2 musste den Betrag akzeptieren. Also erhielt P 1 kein Feedback. In diesem Modell sollte sich Altruismus zeigen. Hier war kein Einfluss von Oxytocin nachweisbar. Zak et al. (2007) stellen die Hypothese auf, dass die Probanden unter Oxytocin im Ultimatumspiel versuchten, die negativen Emotionen des Gegenüber zu reduzieren. Sie sehen dies als Hinweis für einen positiven Einfluss von Oxytocin auf Empathie.

Singer et al. (2008) untersuchten den Einfluss von Oxytocin auf Empathie. Dabei wurden Probanden und ihre Partner abwechselnd einem schmerzhaften Stimulus ausgesetzt. Es zeigte sich allerdings keine Zunahme in der Aktivierung der Hirnregionen, die mit empathischer Schmerzverarbeitung assoziiert sind unter intranasaler Oxytocingabe. Hingegen zeigte sich eine Abnahme der Amygdalaaktivierung unter Oxytocin, wenn die Probanden selbst dem schmerzhaften Stimulus ausgesetzt waren. Dieser Effekt war nur bei Probanden nachweisbar, die zuvor als egoistisch eingestuft wurden.

Zudem erbrachten molekulargenetische Studien den Beweis, dass soziales Verhalten von Oxytocinrezeptorgenvariationen beeinflusst werden kann. Es zeigte sich, dass ein Einzelnukleotid Polymorphismus (engl.: Single Nucleotide Polymorphism (SNP)) von Adenin (A) oder Guanin (G) auf dem Oxytocinrezeptorgen (rs 53576) mit dem Auftreten von Autismus und dem Grad mütterlicher Fürsorge, die eine Mutter ihrem Kind entgegenbringt, assoziiert ist (siehe Kapitel 1.1.2.). So zeigten Probanden, die eine oder zwei Kopien des A-Allels (AG oder AA) auf diesem SNP aufwiesen, zum einen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Autismus (Wu et al., 2005) und zum anderen weniger mütterliche Zuneigung (Bakermans-Kranenburg und van Ijzendoorn, 2008) im Vergleich zu Probanden, die homozygote G-Allel Träger waren.

Rodriguez et al. (2009) zeigten, dass Probanden, die homozygot für das G-Allel in diesem SNP (rs 53576) waren, besser Emotionen in den Gesichtern anderer erkennen konnten und höhere Werte in einem selbstberichteten Empathietest erzielten, als Probanden, die Träger eines oder zweier A-Allel waren. Zudem zeigten die homozygoten G-Allel-Träger eine verminderte physiologische und selbstberichtete Stressreaktion (Rodriguez et al., 2009). Diese Daten stehen im Einklang mit den Befunden von Domes et al. (2007a) (siehe Kapitel 1.1.4.2.) und Kirsch et al. (2005) (siehe Kapitel 1.1.4.1). Die Fähigkeit, Emotionen in Gesichtern zu erkennen, ist eine Fähigkeit, die eng mit kognitiver Empathie korreliert und unter dem Einfluss des Oxytocinsystems zu stehen scheint (Domes et al., 2007a; Guastella et al., 2008 b; Rodriguez et al., 2009). Doch sollte beachtet werden, dass beide Studien den „Reading the Mind in the Eyes Test“ (RMET) nutzten und kognitive Empathie eine komplexe Fähigkeit beschreibt, die nicht ganz vom RMET erfasst werden kann.

In einer Tierstudie zeigte sich, dass 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA, Extasy), eine Substanz, die im Menschen Gefühle von Liebe und Verbundenheit auslöst, zentral Oxytocin ausschüttet und pro-soziales Verhalten bei Ratten fördert. Oxytocinantagonisten verhindern die durch MDMA ausgelöste pro-soziale Wirkung (Thompson et al., 2007).

1.4. Ziel der Untersuchung

Die Rolle von Oxytocin für das soziale Verhalten gewinnt in der wissenschaftlichen Betrachtung zunehmend an Bedeutung. Verschiedene Tierstudien konnten in der Vergangenheit die vielfältigen Effekte von Oxytocin auf soziale Interaktionen zeigen (siehe Kapitel 1.1.4.). Aktuelle Humanstudien tragen zunehmend dazu bei, die verhaltensmodulatorischen Eigenschaften von Oxytocin auf den Menschen zu entschlüsseln (Kosfeld et al., 2005; Zak et al., 2007; Baumgartner

et al., 2008; Singer et al., 2008). So konnten Studien den positiven Einfluss von Oxytocin auf Mutter-Kind-Bindung (Levine et al., 2007), Vertrauen (Kosfeld et al., 2005) und Großzügigkeit (Zack et al., 2007) nachweisen. Die stressreduzierende und angstlösende Wirkung von Oxytocin konnte ebenfalls bestätigt werden (Mantella et al., 2004; Neumann et al., 2000b). Die Amygdala gerät zunehmend in den Blickpunkt der Oxytocinforschung. Die Aktivierung der Amygdala steht unter dem Einfluss von Oxytocin und sie scheint eine zentrale Rolle für die Oxytocinwirkung zu spielen (Gamer et al., 2010; Huber et al., 2005).

Vertrauen, Großzügigkeit sowie soziale Bindung sind Fähigkeiten, die mit Empathie assoziiert sind. Zur Zeit ist die Datenlage zum Einfluss von Oxytocin auf Empathie weder eindeutig noch ausreichend. Zak et al. (2007) sehen den positiven Einfluss von Oxytocin auf Großzügigkeit als Hinweis auf eine Zunahme von Empathie. Singer et al. (2008) konnten jedoch in ihrem Paradigma keinen Einfluss von Oxytocin auf Empathie nachweisen. Erkrankungen, die durch eine Störung im Sozialverhalten charakterisiert sind, werden von vielen Autoren als mögliches Therapiespektrum von Oxytocinagonisten angesehen (Heinrichs et al., 2009). In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die Bedeutung von Oxytocin auf Empathie zu verstehen (Dziobek et al., 2008; Ritter et al., 2010). Ein gängiges Modell von Empathie unterscheidet emotionale und kognitive Empathie (Rogers et al., 2007; Adolphs et al., 2009).

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss von Oxytocin auf emotionale und kognitive Empathie zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurde eine placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 48 Probanden durchgeführt.

2. Methoden

Das Experiment wurde auf Grundlage der letzten Änderung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association) von 1964 durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Es wurde als randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt.

2.1. Probanden

An dieser Studie nahmen 48 gesunde, rechtshändige, männliche Probanden teil, die unter doppelblinden Bedingungen in zwei homogene Gruppen zu je 24 Probanden aufgeteilt wurden. Das Durchschnittsalter betrug in der Placebogruppe (n=24) $25,2 \pm 2,5$ und in der Wirkstoffgruppe (n=24) $26,7 \pm 2,2$ Jahre. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Durchschnittsalter. Die Probanden wurden über Aushänge angeworben. Sie wurden im Vorfeld über die Untersuchung, mögliche Nebenwirkung sowie über die bestehende Probandenversicherung aufgeklärt. Sie bestätigten die erfolgte Aufklärung und die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme durch ihre Unterschrift. Für ihre Mitwirkung erhielten sie eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Keiner der Probanden litt zum Zeitpunkt der Untersuchung oder zu einem früheren Zeitpunkt an neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, entsprechend den Diagnosekriterien eines strukturierten klinischen Interviews auf Basis des DSM – IV (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders). Schwere internistische Erkrankungen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Es bestanden weder Hinweise auf Drogen- oder Alkoholmissbrauch, noch wurde die Einnahme von psychoaktiven Substanzen berichtet. Alle Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Studium, in der Schul- oder in der Berufsausbildung.

Um sicherzustellen, dass alle Probanden über ähnliche kognitive Fähigkeiten verfügten, wurden die im folgenden erklärten neuropsychologischen Tests durchgeführt bevor die Probanden in das Experiment aufgenommen wurden. Hierzu wurde der LPS-4, der VLMT, der DST und der FEEST durchgeführt.

2.2. Neuropsychologische Tests

Der „Facial Expressions of Emotion: Stimuli and Test“ (FEEST) ist ein Test zur Überprüfung der

kognitiven Fähigkeit, Emotionen in Gesichtern zu erkennen. Sechs Basisemotionen (Freude, Trauer, Ekel, Angst, Ärger und Überraschung) werden auf jeweils 8 Fotoaufnahmen von Gesichtern in unterschiedlicher Intensität den Probanden präsentiert. Die Gesichter müssen den entsprechenden Emotionen richtig zugeordnet werden (Young et al., 2002).

Der „Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest“ (VLMT) dient der Überprüfung spezifischer Gedächtnisleistungen. Der VLMT ist eine Weiterentwicklung und Übersetzung ins Deutsche des RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) (Rey, 1941; Rey, 1961; Helmstaedter et al. 1981). Er misst verschiedene Aspekte des deklarativen Verbalgedächtnisses. Es resultieren Parameter für die Gesamtlernleistung, für die Abrufleistung aus dem Langzeitgedächtnis und für die Wiedererkennungslleistung.

Der Untertest „Zahlennachsprechen aus dem Hamburger-Wechsler-Intelligenz-Test“ (HAWIE-R) ist eine Adaption ins Deutsche des „WAIS-R“ (Wechsler Intelligence Test for Adults-Revised) (Wechsler, 1981; Tewes, 1991). In ihm werden sowohl Kurzzeitgedächtnis als auch Arbeitsgedächtnis untersucht. Es müssen Zahlenreihen nachgesprochen werden, deren Länge im Verlauf zunimmt.

„Subtest 4“ (LPS-4) ist Teil des Nonverbalen IQ Tests „Leistungsprüfsystem“ (LPS) (Horn, 1983). Die Probanden bearbeiteten nur den Subtest 4 (LPS-4). Dieser prüft das schlussfolgernde Denken durch Erkennen von Unregelmäßigkeiten in Zahlen- oder Buchstabenreihen.

2.3. Studienablauf

Die Probanden wurden mindestens 24 Stunden vor dem Experiment hinsichtlich des Vorliegens möglicher Ausschlusskriterien für die Oxytocingabe befragt und über mögliche Nebenwirkungen des Medikamentes sowie Hintergrund und Ablauf der Studie aufgeklärt. Sie sollten 24 Stunden vor Beginn des Experimentes möglichst kein Nikotin, Alkohol oder Kaffee zu sich nehmen und 2 Stunden vor Beginn nichts essen oder trinken außer Wasser. Die Probanden hatten die Möglichkeit, das Experiment zu jedem Zeitpunkt abzubrechen.

Im Rahmen der Datenerhebung nahmen die Probanden an zwei Studien teil, die die Wirkung von Oxytocin auf Empathie und soziales Lernen untersuchten. Alle Teilnehmer führten so zwei Paradigmen durch: eine soziale Lernaufgabe (dem Lerntask) und einen Empathietest. Im Rahmen dieser Dissertation werden nur die Ergebnisse des Empathietests berichtet.

Zunächst führten die Probanden die oben aufgeführten neuropsychologischen Tests durch, um die Eignung zur Teilnahme zu überprüfen. Vor der Medikamentengabe wurden Blutdruck

und Herzfrequenz gemessen, um kreislaufrelevante Nebenwirkungen auszuschließen.

Unter doppelblinden randomisierten Bedingungen wurden die 48 Probanden in zwei gleichgroße Gruppen aufgeteilt. Die Probanden erhielten 45 min vor Beginn des Experiments intranasal Oxytocin (24 IU; Syntocinon-Spray, Novartis) oder sie erhielten unter den gleichen Bedingungen ein Placebo. Die Hälfte der Probanden begann mit dem Empathietest, die andere Hälfte begann mit der Lerntask. So konnte ein Reihenfolgeeffekt der Experimente mit Auswirkung auf die Testergebnisse beurteilt werden.

45 Minuten nach der Einnahme des Wirkstoffes bzw. Placebos wurde die erste Aufgabe am Computer gestartet. Die Durchführung des Lerntasks dauerte ca. 35 Minuten an. Der Empathietest dauerte je nach Proband zwischen 35 bis 45 Minuten. Ca. zwei Stunden nach der ersten Applikation, wurde die zweite Dosis Oxytocin bzw. Placebo verabreicht. Erneut wurde 45 Minuten gewartet, bis die zweite Aufgabe am Computer gestartet werden konnte.

2.4. Oxytocingabe

Wir verabreichten den Probanden eine Einzeldosis von 24 IU Oxytocin. Diese Dosis wurde entsprechend voriger Studien gewählt, in denen ein Verhaltenseffekt dieser Dosierung nachgewiesen werden konnte (Heinrichs et al., 2003; Kosfeld et al., 2005; Baumgartner et al., 2008; Rimmele et al., 2009). Jeder Proband erhielt drei Hübe pro Nasenloch mit je 4 IU Oxytocin. Die intranasale Gabe ermöglicht es Neuropeptide, wie Oxytocin, im ZNS anzureichern und gleichzeitig einen nur geringen Anstieg dieser Peptide in der peripheren Blutbahn zu erzielen (Sakane et al., 1991; Born et al., 2002). Systemische Nebenwirkungen bleiben so gering.

In Übereinstimmung mit früheren Studien gingen wir davon aus, dass 45 Minuten nach intranasaler Applikation die zentrale Wirkung von Oxytocin eintritt (Heinrichs et al., 2003; Kosfeld et al., 2005; Baumgartner et al., 2008; Rimmele et al., 2009). Die Entscheidung Oxytocin vor jedem Experiment erneut zu geben, wurde aufgrund der nicht exakt bekannten Zeitspanne, in der Oxytocin im Liquor erhöht ist, getroffen. So konnten Born et al. (2002) einen Anstieg für Neuropeptide im Liquor für nur 80 Minuten bestätigen und Kendrick et al. (1991) zeigten in einer Tierstudie, dass die Oxytocinkonzentration im Liquor bereits zwei Stunden nach einem starken Anstieg während der Geburt fiel. Aus diesem Grund wurde Oxytocin 45 Minuten vor Beginn des ersten Experimentes verabreicht und erneut ca. zwei Stunden nach der ersten Einnahme. Ob die zweimalige Applikation Einfluss auf die Wirkung von Oxytocin nimmt, wurde zuvor in keiner Studie untersucht. Trotz der höheren Gesamtdosis von 48 IU Oxytocin gingen wir nicht von

unerwarteten Nebenwirkungen aus, da bereits ähnlich hohe Mengen als Einzeldosis verabreicht wurden, ohne dass Nebenwirkung aufgetreten sind (Zak et al., 2007). Um eventuelle Medikamenten-Nebenwirkungen zu erfassen, wurde im Verlauf des Experiments mehrfach der Blutdruck und die Herzfrequenz bestimmt. Es ergab sich kein signifikanter Effekt von Oxytocin auf Blutdruck und Herzfrequenz.

Sowohl Verum als auch Placebo befanden sich in identischen Glasfläschchen. Jedes Fläschchen wurde mit einem Code gekennzeichnet, der den Probanden der Reihenfolge nach zugeordnet wurde. Es war weder für die untersuchende noch für die untersuchte Person ersichtlich, ob es sich um Oxytocin oder Placebo handelte. Sie wurden lichtgeschützt in einem Kühlschrank bei 2°C bis 8°C gelagert.

Neben dem Hauptwirkstoff Oxytocin befanden sich im Verum folgende Inhaltsstoffe: 0,2 mg Parahydroxybenzoesäurepropylester (E 216), 0,4 mg Parahydroxybenzoesäure-methylester (E 218), 2,5 mg Chlorbutanol, wasserfreies Dinatriumphosphat, wasserfreie Zitronensäure, Natriumchlorid, Sorbitol 70 %, Glycerin und gereinigtes Wasser (Novartis Pharma GmbH, Gebrauchsinformation vom 07/2006). Das Placebo enthielt dieselben Inhaltsstoffe in gleicher Konzentration ohne den Wirkstoff Oxytocin.

2.5. Paradigma

2.5.1. Multifaceted Empathy Test (MET-CORE)

In unserem Experiment benutzen wir den „Multifaceted Empathy Test“ (MET-CORE). Ziel des Tests ist es sowohl kognitive als auch emotionale Empathie zu messen.

Der MET-CORE ist ein computerunterstützter, auf Fotos basierender Test. Bei dem MET-CORE handelt es sich um eine überarbeitete Version des METs (Dziobek et al., 2008). Ziel der Überarbeitung war es, die emotionalen Qualitäten zu erweitern und die Intensität der Emotionen der dargebotenen Stimuli zu verstärken. Im Gegensatz zu anderen Empathie-Tests, welche nur Stimuli mit negativen Affekten beinhalten, bietet der MET-CORE die Möglichkeit, die Wirkung von sowohl positiven als auch negativen Stimuli (Stimuli verschiedener Valenz) zu bewerten (Edele et al., 2008).

Den Probanden werden 40 verschiedene Stimuli, Fotos von Personen in natürlicher Umgebung, präsentiert, die je dreimal mit verschiedenen Fragen wiederholt werden. So werden jedem Probanden insgesamt 120 Stimuli präsentiert. Die Fotos zeigen Personen in verschiedenen

emotionalen Befindlichkeiten, wobei die Anzahl der präsentierten positiven und negativen Emotionen ausgeglichen ist. Die Emotionen werden über Gesichtsausdruck, Körpersprache und über den Kontext (Hintergrund), in dem sie sich befinden, transportiert. Die ausgewählten Stimuli variieren untereinander in Geschlecht, Alter und Ethnie der Personen. Die drei Fragen, die den Probanden zu jedem Foto gestellt werden, erfassen die verschiedenen Dimensionen, die der Test misst – kognitive Empathie (K), direkte emotionale Empathie (ED) und indirekte emotionale Empathie (EI). Alle Dimensionen werden zudem in positive und negative Wertigkeit unterteilt (K+, K-, ED+, ED-, EI+ und EI-), abhängig von der Valenz, die die Stimuli zeigen. Zudem wird für jede Dimension ein kombinierter Wert gebildet, der sich aus beiden Valenzen einer Dimension zusammensetzt (K, ED und EI). Es werden den Probanden je 10 Stimuli einer Dimension präsentiert, bevor eine neue Frage und somit eine neue Dimension abgefragt wird. Die Probanden konnten die Dauer der Präsentation selbstständig steuern. Die durchschnittliche Testdauer betrug ca. 40 Minuten.

2.5.1.1. *Kognitive Empathie*

Zur Erfassung der kognitiven Empathie wird den Probanden im MET-CORE die Frage gestellt: „Wie fühlt sich diese Person?“

Es werden vier Antwortmöglichkeiten im Multiple-Choice Stil dargeboten. Dabei sind drei Antworten falsch, und eine Antwort entspricht der emotionalen Befindlichkeit der gezeigten Person und ist somit richtig. Wie zuvor berichtet, werden sowohl Bilder mit positiver emotionaler Wertigkeit (siehe *Abbildung 2.1.*) wie auch mit negativer emotionaler Wertigkeit (siehe *Abbildung 2.2.*) dargeboten. So erlaubt uns der Test, die kognitive Empathie der Probanden abhängig von der Wertigkeit des Stimulus zu betrachten. Es ergeben sich somit für jeden Probanden drei Werte für kognitive Empathie, einen für positive Valenzen (K+), einen für negative Valenzen (K-) und einen für den kombinierten Wert aus positiven und negativen Valenzen (K). Die Probanden konnten so für jede Valenz bei 20 dargebotenen Stimuli maximal 20 richtige Antworten geben.



Abbildung 4: Kognitive Empathie, positive Wertigkeit (K+)



Abbildung 5: Kognitive Empathie, negative Wertigkeit (K-)

2.5.1.2. Emotionale Empathie

Die emotionale Empathie wird in direkte und indirekte emotionale Empathie unterteilt.

Die direkte emotionale Empathie wird gemessen, indem den Probanden auf einer neunfach abgestuften Ratingskala von 1 (*gar nicht*) – 9 (*sehr stark*) die Möglichkeit gegeben wird, auf die Frage „Wie sehr fühlen sie mit dieser Person?“ selbstständig zu antworten. Es werden Bilder mit positiven und negativen Emotionen präsentiert (siehe Abbildung 2.3 und 2.4.). So ergeben sich 20 Einzelwerte für die Bilder mit positiven und 20 Einzelwerte für die Bilder mit negativen Emotionen. Aus diesen werden die entsprechenden Mittelwerte berechnet. Die Mittelwerte

nehmen folglich Werte zwischen eins und neun an. Zusätzlich wird der kombinierte Mittelwert aus beiden Valenzen ermittelt. Es ergeben sich die drei Werte: ED+, ED- und EI.



Abbildung 6: Direkte Emotionale Empathie, positive Wertigkeit (ED+)



Abbildung 7: Direkte Emotionale Empathie, negative Wertigkeit (ED-)

Die indirekte emotionale Empathie misst Empathie indirekt über selbst berichtete Erregung, die ebenfalls auf einer neunfach abgestuften Ratingskala von 1 (*gar nicht*) – 9 (*sehr stark*) von den Probanden angegeben wird auf die Frage „Wie sehr erregt sie diese Bild?“. Analog zur direkten emotionalen Empathie ergeben sich drei Werte: EI+, EI- und EI (siehe Abbildung 2.5. und 2.6.).

Die indirekte Fragestellung soll von den Probanden nicht so leicht als Mitgefühl, eine sozial erwünschte Fähigkeit, gedeutet werden können und soll so verhindern, dass die Probanden in sozial erwünschten Verhaltensmustern antworten.



Abbildung 8: Indirekte Emotionale Empathie, positive Wertigkeit (EI+)



Abbildung 9: Indirekte Emotionale Empathie, negative Wertigkeit (EI-)

2.6. Auswertung

Um den Effekt Oxytocins auf Empathie zu untersuchen, wurden separate zweifaktorielle ANOVAs mit Behandlung und Reihenfolge der Experimente als unabhängige Variablen und

kognitive, direkte emotionale und indirekte emotionale Empathie als abhängige Variablen durchgeführt. Für jede Dimension von Empathie, die im MET-CORE gemessen wird (K+, K-, ED+, ED-, EI+ und EI-), wurde eine ANOVA gerechnet. Darüber hinaus wurden auch die kombinierten Ergebnisse bestehend aus positiver und negativer Valenz einer Dimension (K, ED, EI) bestimmt.

Zudem wurde untersucht, ob die Reihenfolge der durchgeführten Experimente (MET-CORE und Lerntask) einen Effekt auf die Ergebnisse hatte und ob ein Unterschied der Wirkung von Oxytocin auf den MET-CORE in Abhängigkeit der Anzahl der Applikationen (1. Applikation bzw. 2. Applikation) besteht.

3. Ergebnisse

3.1. Neuropsychologische Testung

Zunächst wurde überprüft, ob sich die Oxytocin- und die Placebogruppe in den neuropsychologischen Tests unterscheiden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in den neuropsychologischen Tests gefunden werden. Die genauen Resultate finden sich in *Tabelle 3.1.* Da sich die Gruppen in den neuropsychologischen Tests nicht unterschieden, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse des MET-CORE auf die Oxytocin-Behandlung und nicht auf kognitive Unterschiede in den randomisierten Gruppen zurückzuführen sind.

VORTEST	PLACEBO	OXYTOCIN	P-WERT
	(n=24) Rohwert (Standardabweichung)	(n=24) Rohwert (Standardabweichung)	
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 ^b	12,29 (2,26)	13,00 (1,84)	0,239
Durchgang 7 Verspätete Wiederholung ^b	12,25 (2,64)	12,42 (2,36)	0,819
LPS-4^c	32,96 (3,50)	31,71 (3,88)	0,427
Zahlennachsprechen^d	17,21 (3,51)	16,42 (3,34)	0,247
FEEST			
Freude ^e	7,88 (0,34)	7,88 (0,34)	1
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 (1,53)	0,522
Ärger ^e	6,58 (1,02)	6,67 (0,82)	0,756
Überraschung ^e	6,63 (1,13)	6,83 (1,09)	0,52

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: 40; ein Rohwert von 32 entspricht dem IQ von 115-120

d: Maximal mögliche Punktzahl: 28

e: Maximal mögliche Punktzahl: 8

3.2. Oxytocineffekt im MET-CORE

Um den Effekt von Oxytocin auf Empathie zu untersuchen, wurden separate zweifaktorielle

ANOVAs mit Behandlung (Oxytocin vs. Placebo) und Reihenfolge der Experimente (MET-CORE als 1. Test vs. MET-CORE als 2. Test) als unabhängige Variablen und kognitive, direkte emotionale und indirekte emotionale Empathie als abhängige Variablen durchgeführt.

3.2.1. *Wirkung von Oxytocin auf kognitive Empathie*

Es zeigte sich kein Oxytocinbehandlungseffekt auf die kombinierte kognitive Empathie (K, $F_{(1,46)} = 0,059$; $p = 0,809$). Ebenso konnte weder auf die negative Komponente der kognitiven Empathie (K-, $F_{(1,46)} = 0,286$; $p = 0,595$) noch auf die positive Komponente ein Effekt des Oxytocins festgestellt werden (K+, $F_{(1,46)} = 0,088$, $p = 0,768$). Diese Ergebnisse sind in *Abbildung 3.1.* dargestellt. Für die Oxytocin-Gruppe ergaben sich die folgenden Mittelwerte (Standardabweichungen in Klammern) für die kognitive Empathie: K: 12,56 (1,94); K-: 12,25 (2,51); K+: 12,88 (2,05). Für die Placebo-Gruppe ergaben sich folgende Mittelwerte (Standardabweichung in Klammern) K: 12,69 (1,75); K-: 12,67 (2,9); K+: 12,71 (1,97).

Die Reihenfolge, in der die Experimente durchgeführt wurden (MET-CORE oder Lerntask zu erst), hatte keinen Einfluss auf diese Resultate. Es ergab sich auch kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Reihenfolge und Behandlung.

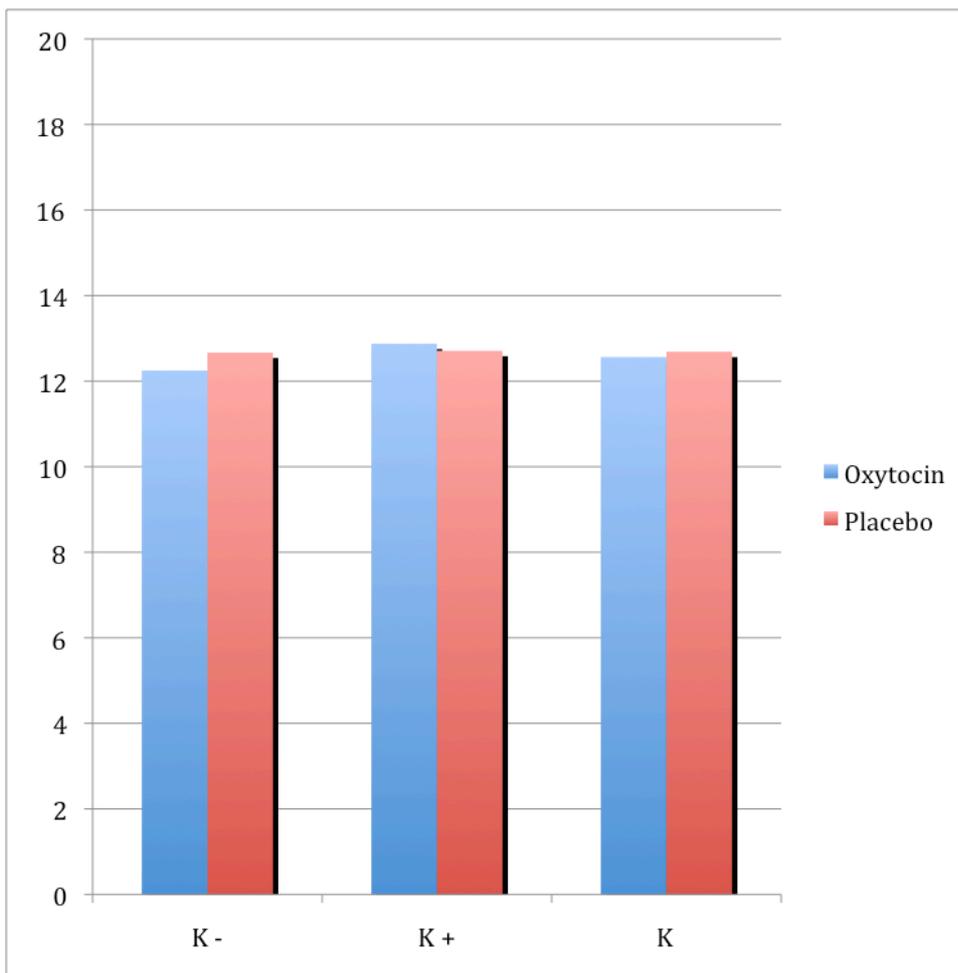


Abbildung 10: Ergebnisse für kognitive Empathie (K = kombinierte kognitive Empathie, K- = negative Valenz, K+ = positive Valenz). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Oxytocin- und Placebogruppe

3.2.2 Wirkung von Oxytocin auf direkte emotionale Empathie

Für die kombinierte direkte emotionale Empathie ergab sich ein signifikanter Oxytocinbehandlungseffekt (ED, $F_{(1,46)} = 14,46$; $p < 0,0001$). Dieser Effekt zeigte sich sowohl für die negative (ED-, $F_{(1,46)} = 7,123$; $p = 0,011$) als auch für die positive (ED+, $F_{(1,46)} = 14,672$; $p < 0,0001$) Valenz. Für die Oxytocingruppe ergaben sich folgende Mittelwerte (Standardabweichung in Klammern) ED: 5,44 (1,15); ED-: 5,43 (1,34); ED+: 5,45 (1,31). Für die Placebogruppe ergaben sich folgende Mittelwerte (Standardabweichung in Klammern) ED: 4,23 (1,21); ED-: 4,5 (1,2); ED+: 3,98 (1,48). Siehe auch *Abbildung 3.2.*

Die Reihenfolge, in der die Experimente durchgeführt wurden, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Interaktionseffekt von

Behandlung und Reihenfolgen (ED, $F_{(1,46)} = 9.734$; $p = 0.003$) sowohl für die negative (ED-, $F_{(1,46)} = 8.065$; $p = 0.007$) als auch für die positive (ED+, $F_{(1,46)} = 6.539$; $p = 0.014$) Valenz. Dies deutet darauf hin, dass der Effekt von Oxytocin vermindert war, wenn Probanden ein zweites Mal Oxytocin vor dem MET-CORE erhielten.

3.2.3 Wirkung von Oxytocin auf indirekte emotionale Empathie

Auch für die kombinierte indirekte emotionale Empathie zeigte sich ein Oxytocinbehandlungseffekt (EI, $F_{(1,46)} = 11,01$; $p = 0,002$). Dieser Effekt zeigte sich sowohl für die negative (EI-, $F_{(1,46)} = 7,945$; $p = 0,007$) als auch für die positive (EI+, $F_{(1,46)} = 9,93$; $p = 0,003$) Valenz. Für die Oxytocin-Gruppe ergaben sich folgende Mittelwerte (Standardabweichung in Klammern) EI: 4,98 (1,18); EI-: 5,15 (1,28); EI+: 4,80 (1,35). Für die Placebogruppe ergaben sich folgende Mittelwerte (Standardabweichung in Klammern) EI: 3,86 (1,21); EI-: 4,15 (1,25); EI+: 3,58 (1,38). Siehe *Abbildung 3.2.*

Es war kein signifikanter Reihenfolgen-Effekt nachweisbar, aber es zeigte sich ein Trend zum signifikanten Interaktionseffekt von Behandlung und Reihenfolge (EI, $F_{(1,46)} = 3.775$; $p = 0.058$; EI-, $F_{(1,46)} = 3.868$; $p = 0.056$; EI+, $F_{(1,46)} = 2.415$; $p = 0.127$).

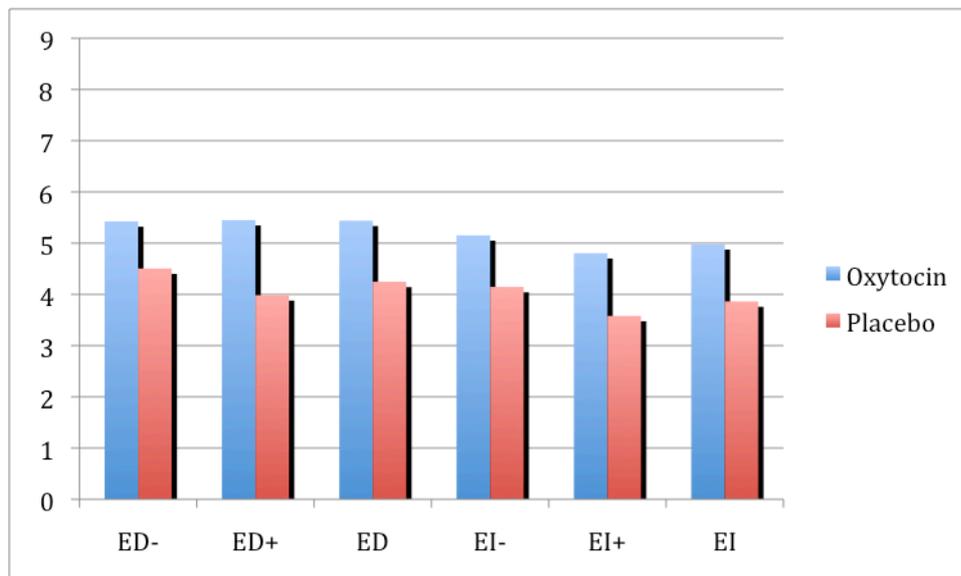


Abbildung 11: Ergebnisse für direkte und indirekte emotionale Empathie (ED = kombinierte direkte emotionale, ED- = negative Valenz, ED+ = positive Valenz; EI = kombinierte indirekte emotionale Empathie, EI- = negative Valenz, ED+ = positive Valenz). Es zeigte sich ein signifikanter Effekt von Oxytocin auf direkte und indirekte emotionale Empathie unabhängig der Valenz verglichen mit der Placebogruppe.

3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

In unserer Studie konnte ein signifikanter Unterschied in der emotionalen Empathie zwischen Oxytocin- und Placebogruppe nachgewiesen werden. Unabhängig davon ob emotionale Empathie direkt oder indirekt gemessen wurde und unabhängig von der Valenz der Stimuli war dieser Effekt nachweisbar. Oxytocin erhöhte in allen Dimensionen die selbstberichteten emotionalen Empathiewerte.

Es zeigte sich kein signifikanter Effekt von Oxytocin auf die kognitive Empathie. Es war auch kein Effekt in den Einzelkomponenten der kognitiven Empathie nachweisbar.

Die Reihenfolge, in der die beiden Experimente (Lerntask und MET-CORE) durchgeführt wurden, hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Allerdings zeigte sich in der direkten emotionalen Empathie (für beide Valenzen) ein signifikanter Interaktionseffekt von Reihenfolge und Behandlung. So zeigte sich ein abgeschwächter Effekt von Oxytocin auf direkte emotionale Empathie, wenn Oxytocin ein zweites Mal verabreicht wurde, bevor die Probanden den MET-CORE durchführten. Dieser Effekt war in der indirekten emotionalen Empathie (für beide Valenzen) jedoch nur mit einem Trend zum signifikanten nachweisbar.

4. Diskussion

Die hier vorliegende Studie untersucht den Einfluss von Oxytocin auf emotionale und kognitive Empathie. Oxytocin ist ein Mitglied einer hochkonservierten Familie von Neuropeptiden, welches die Fortpflanzung auf vielen Ebenen von der Geburt bis zu komplexen sozialen Interaktionen (Liebe, Partnerschaft) fördert. Empathie ist eine Fähigkeit, die grundlegend für das soziale Miteinander von Bedeutung ist. Sie fördert soziale Beziehungen, indem sie es uns ermöglicht, uns in jemand anderen hineinzusetzen und so Mitgefühl zu entwickeln. Aktuelle Ergebnisse aus Humanstudien wiesen die Bedeutung von Oxytocin für komplexe pro-soziale Verhaltensweisen nach. Die positive Wirkung von Oxytocin auf Empathie wurde jedoch bis heute nicht eindeutig bestätigt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass Oxytocin emotionale Empathie, unabhängig von der Valenz (positive oder negative Emotion) der dargebotenen Stimuli, im MET-CORE verstärkt. Einen Einfluss von Oxytocin auf die kognitive Empathie konnten wir in der durchgeführten Studie nicht nachweisen.

Ein positiver Einfluss von Oxytocin auf Empathie wurde bereits von anderen Autoren vermutet (Zak et al., 2007; Singer et al., 2008). Singer et al (2008) konnten allerdings in einer früheren Studie keinen Einfluss von Oxytocin auf Empathie nachweisen (Singer et al., 2008). Zak et al. (2007) zeigten anhand eines Spielexperimentes, dass Oxytocin das Maß an Großzügigkeit einer Person deutlich erhöht. Sie erklären dies dadurch, dass Oxytocin selektiv die Fähigkeit verbessert, sich in die negative emotionale Situation eines anderen zu versetzen und die Motivation steigert, den negativen Stimulus, dem dieser andere ausgesetzt ist, zu reduzieren. Dies entspricht weitgehend dem Begriff der Empathie (Zak et al., 2007). Zudem konnte demonstriert werden, dass Oxytocin sowohl Vertrauen (Kosfeld et al., 2007) als auch die Adaption von Vertrauen (Baumgartner et al., 2008) in sozialen Interaktionen positiv beeinflusst. Probanden unter Oxytocin hielten an ihrem Vertrauen fest, auch wenn es mehrfach gebrochen wurde (Baumgartner et al., 2008). Kosfeld et al. (2005) konnten beweisen, dass die Zunahme an Vertrauen nicht auf einer bloßen Zunahme der Risikobereitschaft beruht. So zeigte sich, dass Oxytocin keinen Einfluss auf die Risikobereitschaft in einem Risikospiele unter nicht sozialen Konditionen hatte (Kosfeld et al., 2005). Alle Experimente (Zak et al., 2007; Baumgartner et al., 2008; Kosfeld et al., 2005) unterstrichen, dass die Oxytocinwirkung abhängig von sozialer Interaktion ist. Die in diesen Studien berichteten Ergebnisse könnten auf die positive Wirkung

von Oxytocin auf Empathie zurückgeführt werden. Allerdings fehlt ein eindeutiger Nachweis, dass Oxytocin Empathie fördert.

Im Kontrast zu unseren Ergebnissen und der Hypothese von Zak et al. (2007) stehen die Ergebnisse von Singer et al. (2008). Hier konnte kein Einfluss von Oxytocin auf Empathie festgestellt werden. Es sollte anhand einer fMRT-Studie die Aktivierung von zerebralen Regionen (Inselrindenregion und ACC), die in der empathischen Schmerzverarbeitung beteiligt sind, unter dem Einfluss von Oxytocin untersucht werden. Es zeigte sich keine Zunahme der Aktivität unter Oxytocin in diesen Regionen (Inselrindenregion und ACC). Aktuelle Studien sehen die Amygdala in einer zentralen Rolle bei der Oxytocinwirkung auf Verhalten (Baumgartner et al., 2008; Kirsch et al., 2005; Domes et al., 2007). Da die empathische Schmerzverarbeitung scheinbar unabhängig von der Amygdala moduliert wird (Singer et al., 2004; 2006), könnte dies den mangelnden Einfluss von Oxytocin in diesem Paradigma erklären.

Einen weiteren Unterschied zwischen unserem Paradigma und dem Paradigma von Singer et al. (2008) stellt die Intensität der präsentierten Stimuli dar. Zu beobachten, wie eine nahestehende Person Schmerzen erfährt, ist für den Betrachter deutlich belastender als lediglich Bilder von fremden Gesichtern mit verschiedenen Affekten zu betrachten, wie sie im MET-CORE dargeboten wurden. Dies könnte die unterschiedlichen Ergebnisse in Bezug auf die Oxytocinwirkung erklären. Zusammenfassend ist nicht eindeutig zu klären, ob der Unterschied in der Oxytocinwirkung zwischen unserer Studie und der von Singer et al. (2008) eher auf die unterschiedliche Intensität der Stimuli oder auf eine unterschiedliche Beteiligung der Amygdala an verschiedenen Empathieformen zurückzuführen ist.

In unserer Studie konnte kein Einfluss von Oxytocin auf die kognitive Empathie demonstriert werden. Dies steht im Kontrast zu Ergebnissen, die zeigten, dass Oxytocin die Leistung im „Reading the Mind in the Eye Test“ (RMET) verbesserte (Domes et al., 2007a). Dieser Test untersucht die Fähigkeit, das emotionale Befinden anhand feiner Unterschiede in präsentierten Augenregionen zu erkennen. Guastella et al. (2008b) zeigten, dass Oxytocin die Zeitspanne und die Anzahl erhöht, in welcher der Blick eines Probanden auf die Augenregion eines präsentierten Gesichtes gerichtet ist. Dieser Effekt könnte die besseren Ergebnisse im RMET unter Oxytocin erklären. Im Gegensatz zum RMET ist die Augenregion in dem von uns genutzten MET-CORE nur Teil des Stimulus. Zusätzlich enthält der präsentierte Stimulus Gesichtsausdruck, Hintergrund und Körperhaltung. So scheint in unserem Paradigma ein positiver Effekt von Oxytocin, die Emotionen eines anderen in dessen Augenregion abzulesen, nicht auszureichen, um die kognitive Empathie zu erhöhen.

Ein direkter Nachweis für den neuronalen Wirkmechanismus Oxytocins auf Empathie ist in der hier vorgelegten Studie nicht möglich. Zukünftige Studien könnten diese mittels funktioneller Bildgebung genauer untersuchen. Frühere Studien demonstrierten, dass die Amygdala eine zentrale Rolle in der Wirkung von Oxytocin auf soziales Verhalten spielt. Unter Oxytocin zeigte sich eine verminderte Amygdalaaktivität sowohl auf angsteinflößende Stimuli (Kirsch et al., 2005) als auch auf Gesichter unabhängig von ihrer Emotion (Domes et al., 2007). Zudem konnten Baumgartner et al. (2008) einen Zusammenhang zwischen gesteigertem Vertrauen und reduzierter Amygdalaaktivität unter Oxytocin demonstrieren. Die Amygdala ist beteiligt an der Verarbeitung von sozialem Stress (Phelps, 2006; Adolphs und Spezio, 2006). So geht eine erhöhte Amygdalaaktivität beim Betrachten emotionaler Stimuli mit einem erhöhten Cortisollevel einher (van Stegeren et al., 2008). Unter Oxytocin zeigt sich entsprechend ein verminderter Cortisolspiegel unter sozialem Stress (Heinrichs et al., 2003). Es ist eine naheliegende Hypothese, dass eine Abnahme der Amygdalaaktivität unter Oxytocin und somit eine Abnahme der Aktivierung von Hirnstammregionen, die an der Stressverarbeitung beteiligt sind, pro-soziales Verhalten und Bindungen fördern (Domes et al., 2007).

Aktuelle Befunde von Gamer et al. (2010), die mit Hilfe eines hochauflösenden fMRT erhoben wurden, zeigen eine differenziertere Wirkung von Oxytocin auf die Amygdala. Wie bereits von Guastella et al. (2008b) gezeigt, konnte auch in dieser Studie eine Zunahme der Blicke in die Augenregion von präsentierten Stimuli unter Oxytocin demonstriert werden. Dieser Effekt war mit einer Zunahme der Aktivierung in der posterioren Amygdala und deren funktioneller Verknüpfung zu den Colliculi superiores assoziiert. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die modulierende Wirkung von Oxytocin beim Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke durch die von der posterioren Amygdala vermittelte Zunahme der Fokussierung der Augenregion vermittelt werden könnte. Gleichzeitig zeigte sich unter Oxytocin eine Veränderung der Aktivierung in der anterioren Amygdala in Abhängigkeit von der Emotion des präsentierten Stimulus. Angstvolle Gesichter zeigten eine Abnahme der Aktivierung, fröhliche Gesichter eine Zunahme der Aktivierung unter Oxytocin. Gamer et al. (2010) nehmen an, dass dieser modulatorische Effekt von Oxytocin pro-soziales Verhalten fördert. So gehen sie davon aus, dass negative Stimuli weniger und positive Stimuli mehr Relevanz unter Oxytocin erhalten. Unklar bleibt, ob dieser Effekt auch Einfluss auf Empathie hat.

Singer et al. (2006) bewiesen, dass die Entwicklung von Empathie von der persönlichen Einstellung, die wir zu einer Person haben, abhängig ist. So zeigten Männer, die sich von einer anderen Person betrogen fühlten, weniger Empathie für diese als für Personen, von denen kein

Betrug ausging. Wenn wir davon ausgehen, dass die Reduktion der Amygdalaaktivität Angst in sozialen Interaktionen löst und Vertrauen fördert (Baumgartner et al., 2008), ist es naheliegend, dass dieser Mechanismus auch Empathie fördern könnte.

Folgende Hypothese kann unter Berücksichtigung der oben genannten Studien aufgestellt werden: Oxytocin könnte, während der Präsentation der emotional aufgeladenen Stimuli, zu einer reduzierten Aktivierung spezifischer Amygdalaregionen und gleichzeitig zu einem reduzierten Stresslevel bei den Probanden geführt haben. Dieser reduzierte Stresslevel führte zu einer Zunahme an Mitgefühl den präsentierten Personen gegenüber ohne die kognitiven Fähigkeiten zu beeinflussen. Dies steht im Einklang mit den Befunden von Batson et al. (2003), die zeigten, dass Probanden, die sich in einer angenehmen Situation befanden, mehr Empathie gegenüber anderen aufbrachten.

Der MET-CORE wurde ebenfalls von zwei Probanden durchgeführt, die an dem autosomal rezessiven Urbach-Wiethe Syndrom leiden (Hurlemann et al., 2010). Diese Patienten wiesen eine isolierte beidseitige vollständige Kalzifizierung der Amygdala auf. Die kognitive Empathie zeigte sich bei beiden Probanden im MET-CORE nicht beeinträchtigt, wohingegen die emotionale Empathie eingeschränkt war. So scheint eine defekte Amygdala zu einer Reduktion der Entwicklung emotionaler Empathie zu führen. Diese Befunde deuten eine entscheidende Rolle der Amygdala im neuronalen Netzwerk, welches der emotionalen Empathie zugrunde liegt, an. Da emotionale Empathie durch Oxytocin positiv beeinflusst wird, kann vermutet werden, dass die Amygdala direkt oder indirekt durch Oxytocin moduliert werden kann.

In unserer Studie zeigte sich eine signifikant abgeschwächte Wirkung von Oxytocin auf direkte emotionale Empathie, wenn der MET-CORE als zweites Experimente (erst Lerntask dann MET-CORE) im Rahmen der Datenerhebung durchgeführt wurde (siehe Kapitel 2.3.). In diesem Fall erhielten die Probanden zweimal Oxytocin mit einem Abstand von zwei Stunden bevor sie den MET-CORE durchführten. Die abgeschwächte Wirkung kann durch verschiedene Mechanismen erklärt werden. So weisen Oxytocinrezeptoren in Myometriuszellen des Uterus eine rasche Toleranzentwicklung auf (Balki et al., 2010). Dieses Phänomen könnte auch an den zentralen Rezeptoren eine Rolle spielen und so zu dem abgeschwächten Effekt in unserem Experiment geführt haben. Es ist nicht bekannt, welche Konzentration an Oxytocin zwei Stunden nach intranasaler Applikation im Liquor vorhanden ist (Born et al., 2002). Auch wenn wir davon ausgingen, dass sich zwei Stunden nach Applikation der Oxytocinspiegel wieder normalisiert hatte, kann es zu einem additiven Effekt und so zu einem erhöhten Oxytocinspiegel nach der zweiten Applikation gekommen sein. Es ist nicht auszuschließen, dass dieser höhere Spiegel die

Entwicklung von emotionaler Empathie in einer ungünstigen Weise beeinflusst. Dies würde bedeuten, dass die pro-soziale Wirkung von Oxytocin dosisabhängig ist und eine Steigerung des Oxytocinspiegels nur bis zu einem bestimmten Spiegel emotionale Empathie fördert.

Eine Vielzahl von psychiatrischen Störungen wie Psychopathie, Autismus-Spektrum-Störungen (Gillberg, 1992) oder narzisstische Persönlichkeitsstörung (Ritter et al., 2010) werden durch einen Mangel an Empathie charakterisiert. In den Definitionen dieser Erkrankungen wird der Mangel an Empathie nicht genauer differenziert. Es wird also nicht genauer zwischen kognitiver und emotionaler Empathie unterschieden (Dziobek et al., 2008). Dziobek et al. (2008) gelang es mit Hilfe des METs zu demonstrieren, dass Patienten mit Asperger Syndrom eine eingeschränkte kognitive Empathie bei normaler emotionaler Empathie aufweisen. Ebenfalls unter Nutzung des METs konnte bei Patienten mit narzisstischer Persönlichkeitsstörung ein Mangel an emotionaler bei weitgehend erhaltener kognitiver Empathie demonstriert werden (Ritter et al., 2010). Diese Ergebnisse weisen auf die Notwendigkeit einer genaueren Differenzierung zwischen emotionaler und kognitiver Empathie hin. Dies hat besondere Bedeutung auf die Beurteilung möglicher Therapien bei psychiatrischen Erkrankungen. Aus diesem Grund entschieden wir uns für den MET-CORE, der es uns ermöglicht den Einfluss von Oxytocin auf die emotionalen und kognitiven Facetten der Empathie zu untersuchen.

Verschiedene Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen Autismus-Spektrum-Störungen und einem Defekt im Oxytocinsystem. So wurde eine Assoziation zwischen Autismus und bestimmten „Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP) im Oxytocinrezeptorgen nachgewiesen (Wu et al., 2005; Jacob et al., 2007; Lerer et al., 2008). Hollander et al. (2003) zeigten, dass Oxytocin typische repetitive Verhaltensformen in Autismus-Spektrum-Störungen reduzieren kann. In Anbetracht der Ergebnisse von Dziobek et al. (2008) stehen unsere Ergebnisse auf die Wirkung von Oxytocin auf Empathie kritisch einer möglichen Therapieoption Oxytocins im Asperger Syndrom entgegen. Wie bereits erwähnt leiden Patienten mit Asperger Syndrom vor allem an einem Mangel an kognitiver Empathie (Dziobek et al., 2008). Nach unseren Ergebnissen hatte Oxytocin jedoch keinen Einfluss auf diese und scheint so keinen therapeutischen Nutzen im Asperger Syndrom zu besitzen.

Der positive Einfluss von Oxytocin auf emotionale Empathie könnte genutzt werden, um Erkrankungen, die mit einem Mangel an emotionaler Empathie einhergehen, zu behandeln. Neben narzisstischen Persönlichkeitsstörungen (Ritter et al., 2010) könnte bei weiteren psychiatrischen Erkrankungen ein Mangel an emotionaler Empathie eine wichtige Rolle spielen. Eine klinische Evaluation mit Hilfe des MET-CORES in Patientengruppen, die an verschiedenen

Formen von Depressionen oder Schizophrenie leiden, könnte Hinweise auf mögliche therapeutische Anwendungen von Oxytocin bei psychiatrischen Erkrankungen erbringen.

Zur genaueren Beurteilung der neuronalen Mechanismen, die den Ergebnissen unserer Studie zugrunde liegen, wäre es interessant den MET-CORE im Rahmen einer fMRT-Studie zu testen. So könnte der Einfluss von Oxytocin auf die Aktivität einzelner Amygdalaregionen und deren Verknüpfungen zu anderen Hirnregionen in unserem Paradigma beurteilt werden. Die Entwicklung eines spezifischen Tracers für den Oxytocinrezeptor, der anhand eines PET-MRT die genaue Oxytocinrezeptorverteilung im ZNS detektiert werden könnte, könnte Rückschlüsse auf direkte und indirekte Wirkmechanismen von Oxytocin auf die Amygdala erlauben.

5. Zusammenfassung

Oxytocin, ein Neuropeptid aus dem Hypophysenhinterlappen, welches lange nur für seine periphere Wirkung auf den weiblichen Reproduktionstrakt bekannt war, zeigte in aktuellen Tier- und Humanstudien Einfluss auf soziales Verhalten. Bis heute gibt es jedoch keinen eindeutigen Beleg dafür, dass Oxytocin Empathie fördert.

Ziel der hier vorliegenden Studie war es, die Wirkung von Oxytocin auf Empathie zu beurteilen. Um einem modernen Konzept von Empathie in unserem Experiment gerecht zu werden, benutzten wir den „Multifaceted Empathy Test“ (MET-CORE). Dieser auf Fotos basierende Empathietest beurteilt unabhängig voneinander sowohl die kognitive Empathie (die Fähigkeit, sich in die Situation eines anderen zu versetzen und seine Gefühle zu verstehen) als auch die emotionale Empathie (die Fähigkeit, Mitgefühl zu empfinden). Zudem wurde untersucht, ob eine wiederholte Applikation von Oxytocin Auswirkungen auf die Ergebnisse hat.

Die Studie wurde als randomisierte, durch Placebo kontrollierte Doppelblindstudie mit 48 männlichen Probanden durchgeführt. Aufgrund der uterotonen Wirkung von Oxytocin verzichteten wir auf die Teilnahme weiblicher Probanden. Im Rahmen der Datenerhebung nahmen die Probanden an insgesamt zwei Experimenten teil; dem in dieser Dissertation beschriebenen und einem weiteren Experiment, welches die Wirkung von Oxytocin auf eine soziale Lernaufgabe untersuchen sollte. Die Reihenfolge der Experimente wurde randomisiert. Alle Probanden erhielten 45 Minuten vor Durchführung des MET-COREs intranasal Oxytocin (24 IU) oder das Placebo. Der Teil der Probanden, der den MET-CORE als zweites Experiment durchführte, erhielt somit ein zweites Mal Oxytocin (in einem Abstand von ca. 2h).

Zur statistischen Datenerhebung benutzten wir separate zweifaktorielle ANOVAs mit *Reihenfolge der Experimente* und *Wirkstoff* als unabhängige Variable und die verschiedenen Empathieparameter des MET-COREs als abhängige Variable.

Wir konnten erstmals einen signifikant positiven Effekt von Oxytocin auf emotionale Empathie (unabhängig von der Valenz der Stimuli) nachweisen. Ein signifikanter Effekt von Oxytocin auf kognitive Empathie war nicht nachweisbar. Zudem zeigte sich ein signifikant abgeschwächter Effekt von Oxytocin auf direkte emotionale Empathie nach wiederholter Applikation. Dies könnte ein Hinweis auf die Desensibilisierung des Oxytocinrezeptors sein.

Zusammenfassend zeigte unsere Studie, dass Oxytocinagonisten emotionale Empathie in männlichen Probanden positiv beeinflussen. Klinische Studien müssten nun evaluieren, ob dieser

Effekt therapeutisch genutzt werden kann, um psychische Erkrankungen wie Schizophrenie, Psychopathie oder narzisstische Persönlichkeitsstörungen zu behandeln.

Literatur:

1. Acher R, Chauvet J, Chauvet MT. Man and the chimaera. Selective versus neutral oxytocin evolution. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395: 615–627
2. Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW, Tranel D, Schyns P, Damasio AR. A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature* 2005; 433: 68-72
3. Adolphs R, Spezio M. Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Prog Brain Res* 2006; 156: 363–378
4. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR. The human amygdala in social judgment. *Nature* 1998; 393: 470-474
5. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372: 669-672
6. Akerlund M, Carlsson AM, Melin P, Trojnar J. The effect on the human uterus of two newly developed competitive inhibitors of oxytocin and vasopressin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 499–504
7. Akerlund M, Bossmar T, Brouard R, Kostrzewska A, Laudanski T, Lemancewicz A, Serradeil-Le Gal C, Steinwall M. Receptor binding of oxytocin and vasopressin antagonists and inhibitory effects on isolated myometrium from preterm and term pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1047–1053
8. Amico JA, Mantella RC, Vollmer RR, Li X. Anxiety and stress responses in female oxytocin deficient mice. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 319–324
9. Argiolas A, Melis MR. Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 2005; 76: 1–21
10. Arletti R, Bazzani C, Castelli M, Bertolini A. Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Horm Behav* 1985; 19: 14–20
11. Avenanti A, Minio-Paluello I, Bufalari I, Aglioti SM. Stimulus-driven modulation of motor-evoked potentials during observation of others' pain. *Neuroimage* 2006; 32: 316-324
12. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008: 128-134
13. Bale TL, Davis AM, Auger AP, Dorsa DM, McCarthy MM. CNS region-specific oxytocin receptor expression: importance in regulation of anxiety and sex behavior. *J Neurosci* 2001; 21: 2546–2552

14. Bales KL, Kim AJ, Lewis-Reese AD, Sue Carter C. Both oxytocin and vasopressin may influence alloparental behavior in male prairie voles. *Horm Behav* 2004; 45: 354–361
15. Balki M, Cristian AL, Kingdom J, Carvalho JC. Oxytocin pretreatment of pregnant rat myometrium reduces the efficacy of oxytocin but not of ergonovine maleate or prostaglandin F 2 alpha. *Reprod Sci* 2010; 17: 269-277
16. Batson CD, Lishner DA, Carpenter A, Dulin L, Harjusola-Webb S, Stocks EL, Gale S, Hassan O, Sampat B. "... As you would have them do unto you": Does imagining yourself in the other's place stimulate moral action? *Pers Soc Psychol Bull* 2003; 29: 1190-1201
17. 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
18. Berlucchi G, Aglioti S. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci* 1997; 20: 560-564
19. Blair RJ. Facial expressions, their communicatory functions and neurocognitive substrates. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci* 2003; 358: 561–572
20. Blakemore SJ, Frith C. Self-awareness and action. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 219-224
21. Blume A, Bosch OJ, Miklos S, Torner L, Wales L, Waldherr M, Neumann ID. Oxytocin reduces anxiety via ERK1/2 activation: local effect within the rat hypothalamic paraventricular nucleus. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1947–1956
22. Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* 2002; 5: 514–516
23. Brennan PAPP. Towards an understanding of the pregnancy-blocking urinary chemosignals of mice. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 152–155
24. Bruce HM. An exteroceptive block to pregnancy in the mouse. *Nature* 1959; 184: 105
25. Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, Kruger TH. The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 591–600
26. Caldwell HK, Lee HJ, Macbeth AH, Young WS, 3rd. Vasopressin: behavioral roles of an "original" neuropeptide. *Prog Neurobiol* 2008; 84: 1–24
27. Caldwell JD, Prange AJ, Jr, Pedersen CA. Oxytocin facilitates the sexual receptivity of estrogen-treated female rats. *Neuropeptides* 1986; 7: 175–189
28. Caldwell HK, Young WS, 3rd. Oxytocin and Vasopressin: Genetics and Behavioral Implications. In: Lim R, editor. *Neuroactive Proteins and Peptides*. Springer; New York 2006; 573–607

29. Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 27–31
30. Cho MM, DeVries AC, Williams JR, Carter CS. The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*) *Behav Neurosci* 1999; 113: 1071–1079
31. Choleris E, Gustafsson JA, Korach KS, Muglia LJ, Pfaff DW, Ogawa S. An estrogen-dependent four-gene micronet regulating social recognition: a study with oxytocin and estrogen receptor-alpha and -beta knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6192–6197
32. Choleris E, Little SR, Mong JA, Puram SV, Langer R, Pfaff DW. Microparticle-based delivery of oxytocin receptor antisense DNA in the medial amygdala blocks social recognition in female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 4670–4675
33. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 655–666
34. Cushing BS, Carter CS. Prior exposure To oxytocin mimics the effects Of social contact and facilitates sexual behaviour In females. *J Neuroendocrinol* 1999; 11: 765–769
35. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol-London* 1906; 34: 163
36. Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004; 3: 71–100
37. de Vignemont F, Singer T. The empathic brain: how, when and why?. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 435–441
38. Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 1992; 91: 176–180
39. Dluzen DE, Muraoka S, Engelmann M, Landgraf R. The effects of infusion of arginine vasopressin, oxytocin, or their antagonists into the olfactory bulb upon social recognition responses in male rats. *Peptides* 1998; 19: 999–1005
40. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry* 2007a; 61: 731–733
41. Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007b; 62: 1187–1190
42. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 2008; 322: 900–904

43. du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* 1953; 205: 949–957
44. du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG. The synthesis of oxytocin. *J Am Chem Soc* 1954; 76: 3115–3121
45. Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, Convit A. Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 464-473
46. Edele A, Dziobek I, Keller M. Justice sensitivity, empathy and perspective taking: How do they modulate altruistic sharing in the context of experimental games? Berlin: International Congress of Psychology (ICP) 2008
47. Eisenberg N, Fabes RA, Murphy B, Karbon M, Maszk P, Smith M, O'Boyle C, Suh K. The relations of emotionality and regulation to dispositional and situational empathy-related responding. *J Pers Soc Psychol* 1994; 66: 776-797
48. Engelmann M, Ebner K, Wotjak CT, Landgraf R. Endogenous oxytocin is involved in short-term olfactory memory in female rats. *Behav Brain Res* 1998; 90: 89–94
49. Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, Winslow JT. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet* 2000; 25: 284–288
50. Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 2001; 21: 8278–8285
51. Gainer H, Fields RL, House SB. Vasopressin gene expression: experimental models and strategies. *Exp Neurol* 2001; 171: 190–199
52. Gamer M, Zurowski B, Büchel C. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9400-9405
53. Gillberg CL. The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991. Autism and autistic-like conditions: subclasses among disorders of empathy. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 813-842
54. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629–683
55. Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 2008b; 63: 3–5
56. Guastella AJ, Mitchell PB, Mathews F. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 2008a; 64: 256–258
57. Grippo AJ, Gerena D, Huang J, Kumar N, Shah M, Ughreja R, Carter CS. Social isolation

- induces behavioral and neuroendocrine disturbances relevant to depression in female and male prairie voles. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 966–980
58. Gubernick DJ, Winslow JT, Jensen P, Jeanotte L, Bowen J. Oxytocin changes in males over the reproductive cycle in the monogamous, biparental California mouse, *Peromyscus californicus*. *Horm Behav* 1995; 29: 59–73
 59. Hayes EJ, Weinstein L. Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 622–627
 60. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehlert U. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1389–1398
 61. Heinrichs M, von Dawans B, Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 548–557
 62. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 193–198
 63. Horn W. LPS Leistungsprüfsystem. Verl. für Psychologie CJ Hogrefe 1983
 64. Hrabovszky E, Kallo I, Steinhauser A, Merchenthaler I, Coen CW, Petersen SL, Liposits Z. Estrogen receptor-beta in oxytocin and vasopressin neurons of the rat and human hypothalamus: Immunocytochemical and in situ hybridization studies. *J Comp Neurol* 2004; 473: 315–333
 65. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. VLMT Verbaler Lern und Merkfähigkeitstest. Göttingen, Germany: Beltz Test 1981
 66. Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 2005; 308: 245–248
 67. Insel TR, Gelhard R, Shapiro LE. The comparative distribution of forebrain receptors for neurohypophyseal peptides in monogamous and polygamous mice. *Neuroscience* 1991; 43: 623–630
 68. Insel TR, Shapiro LE. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5981–5985
 69. Insel TR, Young L, Witt DM, Crews D. Gonadal steroids have paradoxical effects on brain oxytocin receptors. *J Neuroendocrinol* 1993; 5: 619–628
 70. Ishak WW, Berman DS, Peters A. Male anorgasmia treated with oxytocin. *J Sex Med* 2008; 5: 1022–1024

71. Jackson PL, Brunet E, Meltzoff AN, Decety J. Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia* 2006a; 44: 752–761
72. Jackson PL, Rainville P, Decety J. To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. *Pain* 2006b; 125: 5-9
73. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH., Jr Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett* 2007; 417: 6–9
74. Kendrick KM, Keverne EB, Hinton MR, Goode JA. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of oxytocin and vasopressin during parturition and vaginocervical stimulation in the sheep. *Brain Res Bull* 1991; 26: 803-807
75. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005; 25: 11489–11493
76. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005; 435: 673–676
77. Lamm C, Batson CD, Decety J. The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *J Cogn Neurosci* 2007; 19: 42-58
78. Landgraf R, Neumann I, Pittman QJ. Septal and hippocampal release of vasopressin and oxytocin during late pregnancy and parturition in the rat. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 378-383
79. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 155-184
80. Lee HJ, Caldwell HK, Macbeth AH, Tolu SG, Young WS., 3rd A conditional knockout mouse line of the oxytocin receptor. *Endocrinology* 2008; 149: 3256–3263
81. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS 3rd. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 127-151
82. Lerer E, Levi S, Salomon S, Darvasi A, Yirmiya N, Ebstein RP. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 980–988
83. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Weller A. Oxytocin during pregnancy and early postpartum: individual patterns and maternal-fetal attachment. *Peptides* 2007; 28: 1162–1169
84. Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ. Localization of high-affinity binding

- sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain Res* 1991; 555: 220–232
85. Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Pizzolato G, Dreifuss JJ. Localization of oxytocin binding sites in the human brainstem and upper spinal cord: an autoradiographic study. *Brain Res* 1989; 500: 223–230
86. McCafferty GP, Pullen MA, Wu C, Edwards RM, Allen MJ, Woollard PM, Borthwick AD, Liddle J, Hickey DM, Brooks DP, Westfall TD. Use of a novel and highly selective oxytocin receptor antagonist to characterize uterine contractions in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: 299–305
87. Mantella RC, Vollmer RR, Li X, Amico JA. Female oxytocin-deficient mice display enhanced anxiety-related behavior. *Endocrinology* 2003; 144: 2291–2296
88. Mantella RC, Vollmer RR, Rinaman L, Li X, Amico JA. Enhanced corticosterone concentrations and attenuated Fos expression in the medial amygdala of female oxytocin knockout mice exposed to psychogenic stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 1494-1504.
89. Meddle SL, Bishop VR, Gkoumassi E, van Leeuwen FW, Douglas AJ. Dynamic changes in oxytocin receptor expression and activation at parturition in the rat brain. *Endocrinology* 2007; 148: 5095–5104
90. Melin P, Kihlstrom JE. Influence of Oxytocin on Sexual Behavior in Male Rabbits. *Endocrinology* 1963; 73: 433–435
91. Melis MR, Mauri A, Argiolas A. Apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in intact and castrated male rats: effect of sexual steroids. *Neuroendocrinology* 1994; 59: 349–354
92. Miller PA, Eisenberg N. The relation of empathy to aggressive and externalizing/antisocial behavior. *Psychol Bull* 1988; 103: 324-344
93. Mizumoto Y, Kimura T, Ivell R. A genomic element within the third intron of the human oxytocin receptor gene may be involved in transcriptional suppression. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 135: 129-138
94. Morrison I, Downing PE. Organization of felt and seen pain responses in anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 2007; 37: 642-651
95. Neumann ID, Kromer SA, Toschi N, Ebner K. Brain oxytocin inhibits the (re)activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Regul Pept* 2000a; 96: 31–38

96. Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 2000b; 12: 235–243
97. Neumann ID. Brain oxytocin mediates beneficial consequences of close social interactions: From maternal love and sex. In: Pfaff D, Kordon C, Chanson P, Christen Y, eds. *Hormones and Social Behaviour*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2008; 81–101
98. Ott I, Scott JC. The Action of Infundibulum upon Mammary Secretion. *Proc Soc Exp Biol* 1910; 8: 48–49
99. Ostrowski NL, Young WS, 3rd, Lolait SJ. Estrogen increases renal oxytocin receptor gene expression. *Endocrinology* 1995; 136: 1801–1804
100. Pedersen CA, Caldwell JD, Johnson MF, Fort SA, Prange AJ., Jr Oxytocin antiserum delays onset of ovarian steroid-induced maternal behavior. *Neuropeptides* 1985; 6: 175–182
101. Pedersen CA, Prange AJ., Jr Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 6661–6665
102. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002; 16: 331–348
103. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol* 2006; 57: 27–53
104. Popik P, van Ree JM. Oxytocin but not vasopressin facilitates social recognition following injection into the medial preoptic area of the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 1991; 1: 555–560
105. Preston SD, de Waal FB. Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behavioral and Brain Sciences* 2002; 25: 1–20
106. Razzoli M, Cushing BS, Carter CS, Valsecchi P. Hormonal regulation of agonistic and affiliative behavior in female mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) *Horm Behav* 2003; 43: 549–553
107. Renaud LP and Bourque CW. Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin. *Prog Neurobiol* 1991; 36: 131–169
108. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch Psychol* 1941; 28: 286–340
109. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France 1964;

110. Richard S, Zingg HH. The human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens. *J Biol Chem* 1990; 265: 6098–6103
111. Richter ON, Kubler K, Schmolling J, Kupka M, Reinsberg J, Ulrich U, van der Ven H, Wardelmann E, van der Ven K. Oxytocin receptor gene expression of estrogen-stimulated human myometrium in extracorporeally perfused non-pregnant uteri. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 339–346
112. Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P. Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 2009; 29: 38–42
113. Ring RH, Malberg JE, Potestio L, Ping J, Boikess S, Luo B, Schechter LE, Rizzo S, Rahman Z, Rosenzweig-Lipson S. Anxiolytic-like activity of oxytocin in male mice: behavioral and autonomic evidence, therapeutic implications. *Psychopharmacology* 2006; 185: 218–225
114. Ritter K, Dziobek I, Preißler S, Rüter A, Vater A, Fydrich T, Lammers CH, Heekeren HR, Roepke S. Lack of empathy in patients with narcissistic personality disorder. *Psychiatry Res* 2011; 187: 241-247
115. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience* 2004; 27: 169–192
116. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 21437-21441
117. Rogers K, Dziobek I, Hassenstab J, Wolf OT, Convit A. Who cares? Revisiting empathy in Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 709-715
118. Ross HE, Freeman SM, Spiegel LL, Ren X, Terwilliger EF, Young LJ. Variation in oxytocin receptor density in the nucleus accumbens has differential effects on affiliative behaviors in monogamous and polygamous voles. *J Neurosci* 2009; 29: 1312–1318
119. Ruby P, Decety J. How would you feel versus how do you think she would feel? A neuroimaging study of perspective-taking with social emotions. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 988-999
120. Sabatier N, Caquineau C, Dayanithi G, Bull P, Douglas AJ, Guan XM, Jiang M, Van der Ploeg L, Leng G. Alpha-melanocyte-stimulating hormone stimulates oxytocin release from the dendrites of hypothalamic neurons while inhibiting oxytocin release from their terminals in the neurohypophysis. *J Neurosci* 2003; 23: 10351-10358
121. Sakane T, Akizuki M, Yamashita S, Nadai T, Hashida M, Sezaki H. The transport of a

- drug to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity: the relation to the lipophilicity of the drug. *Chem Pharm Bull* 1991; 39: 2456-2458
122. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, Daverio R, Smeraldi A, Briganti A, Fabbri F, Zanni G, Rigatti P, Montorsi F. Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 2005; 47: 164–169
123. Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schachinger H. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 368–374
124. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 855-863
125. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 2004; 303: 1157–1162
126. Singer T, Seymour B, O'Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 2006; 439: 466-469
127. Singer T, Snozzi R, Bird G, Petrovic P, Silani G, Heinrichs M, Dolan RJ. Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotion* 2008; 8: 781-791
128. Soloff MS. Oxytocin receptors and mammary myoepithelial cells. *J Dairy Sci* 1982; 65: 326–337
129. Stein MB, Goldin PR, Sareen J, Zorrilla LT, Brown GG. Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1027–1034
130. Tewes U. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Rev 1991. In: *Handbuch und Testanweisung*. Bern: Verlag Hans Huber 1991
131. Thompson MR, Callaghan PD, Hunt GE, Cornish JL, McGregor IS. A role for oxytocin and 5-HT(1A) receptors in the prosocial effects of 3,4 methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Neuroscience* 2007; 146: 509-514
132. Uhl-Bronner S, Waltisperger E, Martinez-Lorenzana G, Condes Lara M, Freund-Mercier MJ. Sexually dimorphic expression of oxytocin binding sites in forebrain and spinal cord of the rat. *Neuroscience* 2005; 135: 147–154
133. van Leeuwen FW, van Heerikhuizen J, van der Meulen G, Wolters P. Light microscopic autoradiographic localization of [3H]oxytocin binding sites in the rat brain, pituitary and mammary gland. *Brain Res* 1985; 359: 320–325

134. van Stegeren AH, Wolf OT, Everaerd W, Rombouts SA. Interaction of endogenous cortisol and noradrenaline in the human amygdala. *Prog Brain Res* 2008; 167: 263-268
135. Veinante P, Freund-Mercier MJ. Distribution of oxytocin- and vasopressin-binding sites in the rat extended amygdala: a histoautoradiographic study. *J Comp Neurol* 1997; 383: 305–325
136. Waldherr M, Neumann ID. Centrally released oxytocin mediates mating-induced anxiolysis in male rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 16681–16684
137. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale-revised. New York: The Psychological Corporation 1981
138. Wersinger SR, Temple JL, Caldwell HK, Young WS., 3rd Inactivation of the oxytocin and the vasopressin (Avp) 1b receptor genes, but not the Avp 1a receptor gene, differentially impairs the Bruce effect in laboratory mice (*Mus musculus*) *Endocrinology* 2008; 149: 116–121
139. Whitman DC, Albers HE. Role of oxytocin in the hypothalamic regulation of sexual receptivity in hamsters. *Brain Res* 1995; 680: 73–79
140. Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 2003; 40: 655–66
141. Windle RJ, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology* 1997; 138: 2829–2834
142. Winslow JT, Insel TR. Social status in pairs of male squirrel monkeys determines the behavioral response to central oxytocin administration. *J Neurosci* 1991; 11: 2032–2038
143. Winslow JT, Shapiro L, Carter CS, Insel TR. Oxytocin and complex social behavior: species comparisons. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 409–414
144. Witt DM, Winslow JT, Insel TR. Enhanced social interactions in rats following chronic, centrally infused oxytocin. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 855–861
145. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, Gong X, Zhang Y, Yang X, Zhang D. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 74-77
146. Young AW, Perrett D, Calder A, Sprengelmeyer R, Ekman P. Facial expressions of emotions: stimuli and test (FEEST). Thurstone (UK): Thames Valley Test Company 2002;
147. Young WS, 3rd, Gainer H. Transgenesis and the study of expression, cellular targeting and function of oxytocin, vasopressin and their receptors. *Neuroendocrinology* 2003; 78:

185–203

148. Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS ONE* 2007; 2: 1128
149. Zingg HH, Laporte SA. The oxytocin receptor. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2003; 14: 222–227

7. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. med. René Hurlemann danke ich für seine gute Betreuung und dafür, dass er mich für diese Arbeit begeistert hat.

Herrn Prof. Dr. med. Maier danke ich für die Möglichkeit, in seinem Institut zu promovieren.

Dr. Becker und **Dr. Onur** danke ich für ihre Betreuung und ihre konstruktive Kritik.

Sarah Metzler danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihre Hilfsbereitschaft.

Hannah Theisgen danke ich für ihre treue Unterstützung.

Ich danke **meiner Familie** und dabei besonders meiner Schwester **Susanne Baumgartner** und ihrem Mann **Dr. Tilo Hartmann** für ihre Einführung ins wissenschaftliche Arbeiten.

Nicola Fischer und **Dr. Sibylle Plehn** danke ich herzlich für ihre hilfreichen Korrekturen.

Meinen Freunden Carsten, Christopher, Joachim, Max, Stefan und Thiemo danke ich für ihre motivierenden Worte und Ablenkung zum richtigen Zeitpunkt.

Allen Probanden danke ich für ihre Teilnahme an dieser Studie.