

Oxytocinerge Modulation von Stress und Angst

Effekte von exogenem Oxytocin auf neurale, physiologische,
endokrine und behaviorale Reaktionen auf Stress- und
Furchtreize

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Philosophischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Monika Sonja Eckstein

aus

Heidenheim an der Brenz

Bonn, 2015

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Prof. Henning Gibbons

(Vorsitzende/Vorsitzender)

Prof. Ulrich Ettinger

(Betreuerin/Betreuer und Gutachterin/Gutachter)

Prof. René Hurlemann

(Gutachterin/Gutachter)

Prof. Martin Reuter

(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Mai 2015

Danksagung

Eine Dissertation wie die vorliegende ist nicht möglich ohne die Unterstützung vieler Leute.

Besonders erwähnen möchte ich hier die Arbeitsgruppe um Prof. René Hurlemann, ohne deren Methoden und Know How die empirischen Studien nicht möglich gewesen wären. Dr. Dirk Scheele und Dr. Benjamin Becker standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Paul Jung war eine große Hilfe bei der Umsetzung technischer Herausforderungen. Auch allen anderen Kollegen und Studenten möchte ich danken, für vielerlei kleine und große Unterstützung und die gute Arbeitsatmosphäre untereinander.

Prof. René Hurlemann und Prof. Ulrich Ettinger möchte ich außerdem für die konzeptuelle Betreuung meiner Dissertation danken.

Inhalt

Kurzzusammenfassung.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1. Oxytocin: Evolutionäres Neuropeptid und zukünftiges Therapeutikum?.....	9
1.2. Sozio-kognitive Effekte	10
1.3. Anxiolytische und anxiogene Effekte	12
1.4. Wirkmodelle	12
1.4.1. Ein Drei-Ebenen-Ansatz der Effekte von OXT.....	13
1.5. Klinische Studien und Implikationen.....	16
1.5.1. Entwicklungsstörungen.....	24
1.5.2. Soziale Angst Störung.....	25
1.5.3. Substanzabhängigkeit und -missbrauch.....	26
1.5.4. Schizophrenie.....	27
1.5.5. Borderline Persönlichkeitsstörung.....	28
1.5.6. Depression.....	29
1.5.7. Fazit	29
2. Methodik.....	31
2.1. Kinetik von Oxytocin	31
2.2. Intranasale Darreichung und Dosiseffekte	32
2.2.1. Dosis und Wirklatenz der empirischen Studien	32
2.3. Pharmakologische Magnetresonanztomografie/Bildgebung.....	33
2.3.1. Parameter der fMRT Messungen	36
2.3.2. Analyse der fMRT Daten.....	37
2.3.3. Ergänzung der Methode durch psychophysiologische und endokrine Parameter.....	38
3. Empirische Studien.....	40
3.1. Effekte von intranasalem Oxytocin auf die neurale Verarbeitung von psychosozialen Stress	40
3.1.1. Theoretischer und empirischer Hintergrund	40
3.1.2. Methodik.....	42
3.1.2.1. Teilnehmer.....	42
3.1.2.2. Experimentelles Design.....	43
3.1.2.3. fMRT Paradigma	44

3.1.2.4. Neuroendokrine Parameter	46
3.1.2.5. Auswertung der fMRT Daten.....	46
3.1.3.1. Teilnehmer.....	47
3.1.3.2. Behaviorale Ergebnisse.....	49
3.1.3.3. Endokrine Parameter	49
3.1.3.4. fMRT Ergebnisse.....	50
3.1.4. Interpretation.....	54
3.2. Effekte von intranasalem Oxytocin auf emotionales Lernen	60
3.2.1. Effekte von intranasalem Oxytocin auf Furchtkonditionierung	61
3.2.2. Methode	63
3.2.2.1. Teilnehmer.....	63
3.2.2.2. Experimentelles Design.....	63
3.2.2.3. fMRT Konditionierung / Extinktionsparadigma	64
3.2.2.4. Psychophysiologische Messungen und elektrische Stimulation.....	66
3.2.2.6. Verarbeitung der endokrinen Messung.....	66
3.2.2.7. Akquise und Analyse der fMRT Daten.....	67
3.2.3. Ergebnisse.....	68
3.2.3.1. Behaviorale Ergebnisse.....	68
3.2.3.2. Psychophysiologische Ergebnisse.....	69
3.2.3.3. Endokrine Ergebnisse	71
3.2.3.4. FMRT Ergebnisse.....	71
3.2.4. Interpretation	77
3.2.5. Effekte von intranasalem Oxytocin auf die Extinktion konditionierter Furcht.	79
3.2.6. Methodik.....	82
3.2.6.1. Teilnehmer.....	82
3.2.6.2. Experimentelles Design.....	82
3.2.6.3. fMRT Extinktionsparadigma	82
3.2.6.4. Psychophysiologische Messung.....	83
3.2.6.5. Verarbeitung der psychophysiologischen Daten	83
3.2.6.6. Akquise und Analyse der fMRT Daten.....	83
3.2.7. Ergebnisse.....	86
3.2.7.1. Teilnehmer.....	86
3.2.7.2. Behaviorale Ergebnisse.....	87

3.2.7.3.	Ergebnisse der physiologischen Parameter.....	88
3.2.7.4.	fMRT Ergebnisse.....	89
3.2.8.	Interpretation	96
4.	Diskussion und Ausblick.....	100
4.1.	Synopsis der Studienergebnisse	100
4.1.1.	Einordnung in den Drei-Ebenen-Ansatz	101
4.2.	Limitationen der Studien.....	102
4.2.1.	Dosiseffekte	102
4.2.2.	Personenfaktoren.....	102
4.2.3.	Kontextfaktoren	103
4.3.	Klinische Relevanz und Implikationen	104
4.4.	Ausblick	105
5.	Referenzen	106

Kurzzusammenfassung

Die Erforschung des evolutionären Neuropeptides Oxytocin hat in den letzten Jahren einen beispiellosen Aufschwung erfahren. Nachdem begünstigende Effekte auf das Sozialverhalten bereits gut belegt sind und die Verträglichkeit und Anwendung über ein Nasenspray besonders schonend ist, stellt sich nun die Frage, welche Möglichkeiten für einen therapeutischen Gebrauch bestehen. Insbesondere liegen wenig relevante Daten für Störungen im Angstspektrum und der Stressregulation vor. In der vorliegenden Arbeit werden daher drei Studien beschrieben, welche die Effekte von intranasalem Oxytocin auf die Verarbeitung von Furcht- und Stressreizen untersuchen.

Während Tierstudien bereits vorliegen, sollte zunächst der translationale Schritt zu ersten Untersuchungen am gesunden Menschen gemacht werden. Hierzu wurden gesunde junge Männer jeweils entweder mit Oxytocin oder einem Placebo behandelt, bevor sie im funktionellen Magnetresonanztomographen untersucht wurden. Während der Aufzeichnung bearbeiteten die Probanden der ersten Studie eine Aufgabe, welche psychosozialen Stress induzierte. Oxytocin bewirkte eine erhöhte Wahrnehmung des Stresses, welche sich sowohl in den subjektiven Aussagen der Probanden widerspiegelte, als auch in gesteigerter neuraler Aktivität in Gehirnarealen, welche für Stress und Selbstwahrnehmung bekannt sind. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen Studien, die eine veränderte Selbstwahrnehmung und eine verstärkte Salienz sozialer Rückmeldung belegen.

Im zweiten Projekt durchliefen Probanden eine Furchtkonditionierung nach Pawlow. Die Behandlung mit Oxytocin führte hierbei zu einer verbesserten Lernleistung im Sinne einer besseren Unterscheidung, welche Stimuli Gefahr anzeigen. Dies wurde sowohl im neuralen Angst-Netzwerk als auch in Psychophysiologie und Verhalten sichtbar.

Für die dritte Studie durchliefen Probanden eine Extinktion der konditionierten Furcht nach Pawlow. Auch hier zeigte sich eine bessere Lernleistung in der Art, dass

die Abwesenheit der vorherigen Gefahr schneller erkannt wurde und sich die Furchtreaktion auf die konditionierten Stimuli schneller zurück bildete. Dies wurde ebenfalls psychophysiologisch deutlich, sowie durch eine Dämpfung der neuralen Angstareale bei gleichzeitig verstärkter Aktivität der präfrontalen Kontrollareale. Die verbesserte Lernleistung ist evolutionär sehr schlüssig, wenn man sich vergegenwärtigt, dass Individuen mit hohen endogenen Oxytocinspiegeln, also beispielsweise Familien mit jungem Nachwuchs, im Laufe der Evolution auf besonders flexible Anpassungsmechanismen und Vorsicht vor Gefahren angewiesen waren.

Für die Anwendung im therapeutischen Bereich bergen die Ergebnisse der drei Studien wichtige Implikationen. Eine Behandlung von Stressregulationsstörungen durch Oxytocin erscheint eher kontraindiziert, gleichfalls eine prophylaktische Behandlung von Angst-Risikopatienten. Ermutigend sind die Ergebnisse jedoch in Hinblick auf die Augmentation von Expositionstherapie bei Patienten mit bestehenden Phobien. Vor dem Hintergrund bestehender Kontext- und Personenfaktoren müssen allerdings noch große Folgestudien, vor allem mit klinischen Stichproben, deutlichere Ergebnisse zutage fördern, bevor Oxytocin als Therapeutikum empfohlen werden kann.

1. Einleitung

1.1. Oxytocin: Evolutionäres Neuropeptid und zukünftiges Therapeutikum?

Endogenes Oxytocin (OXT) ist seit über 100 Jahren in der Humanbiologie bekannt, insbesondere für seine peripheren Eigenschaften bei der Einleitung des Geburtsprozesses und beim Stillen von Säuglingen.

Erst kürzlich in den Fokus der Forschung gerückt sind hingegen zentrale Funktionen des Oxytocins, wie etwa modulierende Effekte auf Mutter-Kind-Bindung, Paarbindung und sozialer Kognition im Allgemeinen (Insel and Young, 2001; Meyer-Lindenberg, 2008; Scheele et al., 2012). In den letzten Jahren bildete sich ein beispielloser Zuwachs in den veröffentlichten Studien ab, von 2 veröffentlichten Studien zu intranasalen Oxytocin (IN OXT) im Jahr 2005 auf bis zu über 70 Studien 2014. Die Häufigkeit der Veröffentlichungen ist in **Abbildung 1** dargestellt, zusammen mit der üblichen Dosierung.

Insbesondere besteht ein großes Interesse daran, mögliche therapeutische Effekte zu etablieren, da für viele zentralnervöse und psychiatrische Erkrankungen die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie beschränkt sind (Meyer-Lindenberg et al., 2011). Generell zeichnet sich jedoch bereits ab, dass die Wirkung von IN OXT nicht grundsätzlich begünstigend ist, sondern stark personen- und kontextabhängig wirkt (Olf et al., 2013). Daher stellt sich nun vordergründig die Frage, welche Patientenpopulationen und welche Therapieformen von OXT oder einer Augmentation mit OXT profitieren können.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Wirkung von IN OXT auf die neurale Verarbeitung von Stress- und Furchtreizen. Dazu sollen zunächst die bekannten zentralen Effekte von OXT zusammengefasst und in die Literatur eingeordnet werden. Anschließend werden die Kinetik sowie die intranasale Darreichungsform und die genutzten Forschungsmethoden erläutert. Zwei große Forschungsprojekte

zu Stress und Furcht werden ausführlich beschrieben und abschließend im Kontext aktueller Literatur und klinischer Anwendungsmöglichkeiten diskutiert.

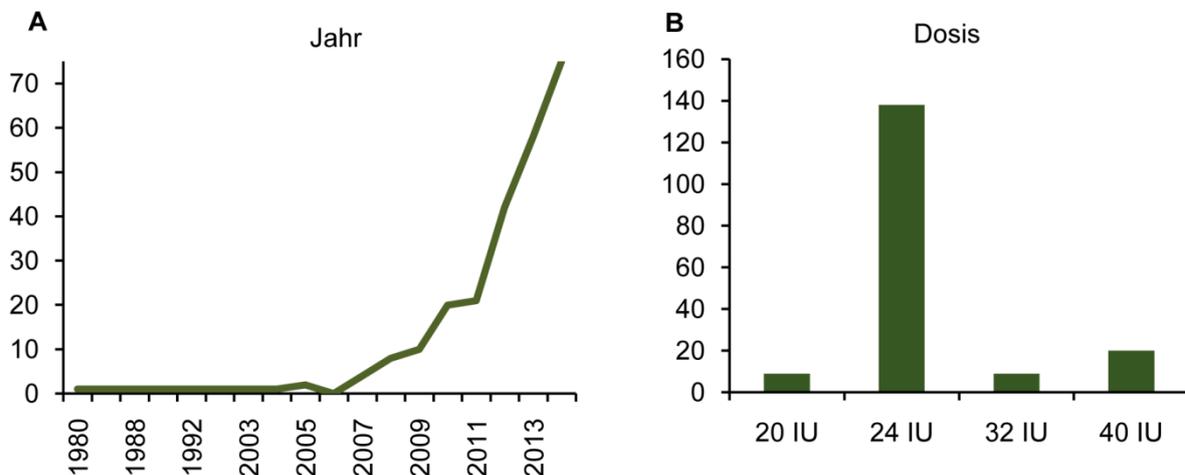


Abbildung 1: (A) Die sprunghafte Zunahme der veröffentlichten Originalstudien mit intranasalem Oxytocin und (B) deren häufigste Dosierung. *Abkürzungen:* IU, internationale Einheiten.

1.2. Sozio-kognitive Effekte

Zahlreiche Studien an gesunden Probanden legen positive sozio-kognitive Effekte von IN OXT nahe (Meyer-Lindenberg, 2008). Die Verbesserung sozial-emotionaler Kompetenzen erscheint plausibel, wenn man bedenkt, unter welchen physiologischen Bedingungen endogenes OXT freigesetzt wird, etwa bei sozialen Berührungen. So unterstützt IN OXT sowohl die Enkodierung als auch die Konsolidierung sozialer Gedächtnisinhalte und fördert die Lernleistung in Gegenwart sozialer Rückmeldung, ein Befund, der insbesondere im Hinblick auf soziale Lernprozesse im Kontext von Psychotherapie relevant ist (Rimmele et al., 2009; Hurlemann et al., 2010). Von IN OXT profitiert zudem kognitive Empathie und emotionale Empathie (Domes et al., 2007a; Hurlemann et al., 2010; Schulze et al., 2011). Einerseits werden basale Grundmechanismen wie z.B. die visuelle Fokussierung der sozial besonders informativen Augenpartie eines Gegenübers durch IN OXT moduliert, andererseits führt es bei komplexeren Aufgaben unter

anderem dazu, dass Probanden fremde Personen als vertrauenswürdiger und attraktiver erleben, sowie sich selbst generöser und kooperativer verhalten (Guastella et al., 2008b; Bartz et al., 2011a). Wird dabei ein aktivierender Effekt auf die Gehirnaktivität verzeichnet, wird OXT auch als 'socio-cognitive enhancer' bezeichnet (Eckstein and Hurlemann, 2013). Diese Effekte bergen möglicherweise therapeutisches Potenzial für eine Reihe neuropsychiatrischer Erkrankungen, die durch sozio-kognitive Beeinträchtigungen und Störungen des Sozialverhaltens gekennzeichnet sind.

Diesen positiven Eigenschaften von IN OXT stehen Befunde gegenüber, wie z.B. die Zunahme von Eifersucht und Schadenfreude (Shamay-Tsoory et al., 2009) nach intranasaler OXT Applikation. Zudem kommt es unter dem Einfluss von IN OXT zu Verhaltensweisen wie Ethnozentrismus, also Voreingenommenheit eines Individuums gegenüber fremden Gruppen, und defensiver Aggression gegenüber diesen (parochialer Altruismus) (De Dreu et al., 2010; De Dreu et al., 2011b; De Dreu et al., 2011a; Stallen et al., 2012).

Auch in klinischen Studien wurden negative soziale Effekte von IN OXT beobachtet. So verhielten sich Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) nach Gabe von IN OXT misstrauischer und unkooperativer. Die erhöhte Aufmerksamkeit für soziale Signale kann somit offenbar kontraproduktiv sein bei Menschen, die ohnehin sozial ängstlich sind (Bartz et al., 2011b). In diesem Zusammenhang sollte daran erinnert werden, dass es sich bei OXT um ein evolutionär konserviertes Peptid handelt. Auf den ersten Blick widersprüchliche Effekte von OXT können aus einer evolutionären Perspektive in Einklang gebracht werden, wenn angenommen wird, dass Ziele wie das Überleben der eigenen Gruppe mit dem Überleben anderer Gruppen im Wettstreit um beschränkte Ressourcen gegenüberstehen. Alternativ wurde vermutet, dass IN OXT nicht prosoziales oder antisoziales Verhalten per se hervorruft, sondern vielmehr die Salienz sozialer Stimuli erhöht (Olf et al., 2013). Auf diese Weise rücken soziale Inhalte stärker in den Fokus und modulieren somit das Verhalten. Dies wurde in Humanstudien beispielsweise durch die Erweiterung

der Pupillen bei visuellen sozialen Stimuli gezeigt (Prehn et al., 2013). Im Hippocampus wird außerdem das Verhältnis von Signal und Rauschen bei der Verarbeitung sozialer Reize durch OXT verbessert (Owen et al., 2013).

1.3. Anxiolytische und anxiogene Effekte

Vor allem Tierstudien konnten anxiolytische Effekte von OXT belegen. Eine sehr wichtige Arbeit zeigte, dass die optogenetisch evozierte, endogene Ausschüttung von OXT zu verringerter Angststarre bei Ratten führt, die vorher eine Furchtkonditionierung durchlaufen hatten (Knobloch et al., 2012). Auch zur sozialen Konditionierung gibt es Befunde, die für eine Anxiolyse durch OXT sprechen (Zoicas et al., 2014).

Auch einige Humanstudien suggerierten anxiolytische Effekte von OXT (de Oliveira et al., 2012). Ein Großteil der Forschung zeigt, dass IN OXT die Reaktivität der Amygdala auf angstausslösende Stimuli verringert und Panik mildert (Kirsch et al., 2005; Domes et al., 2007a; Meyer-Lindenberg et al., 2011; Oliveira et al., 2012; Striepens et al., 2012).

Jedoch stehen dem neuere Untersuchungen zu angstausslösenden Effekten einer OXT Behandlung gegenüber, insbesondere in Bezug auf unvorhersehbare Bedrohungen (Striepens et al., 2012; Grillon et al., 2013; Guzman et al., 2013). Als ein unerwünschter Effekt von OXT wurde eine vorübergehende Genese von Angst gefunden, wenn OXT augmentativ zur psychotherapeutischen Behandlung von schweren Depressionen verabreicht wurde (Macdonald et al., 2013).

1.4. Wirkmodelle

Einige Studien suggerierten generell anxiolytische Effekte von OXT (Domes et al., 2007a; Meyer-Lindenberg et al., 2011; de Oliveira et al., 2012). Viele andere Effekte, wie beispielsweise die Minderung von Vertrauen bei BPD können jedoch nicht im

Rahmen der Anxiolyse erklärt werden (Bartz et al., 2011a). OXT kann zudem schlechte Erinnerungen und Angstgefühle intensivieren und emotionsmodulierte Schutzreflexe verstärken (Striepens et al., 2012). Es gibt Hinweise darauf, dass IN OXT Einfluss auf die Selbstwahrnehmung haben und Angst oder Stress stärker ins Bewusstsein holen kann (Macdonald et al., 2013; Scheele et al., 2014). Insbesondere für die Behandlung von Patienten mit Emotionsregulationsstörungen sind diese Veränderungen des Bewusstseins und höherer kognitiver Funktionen relevant. Gemeinsam mit angstmindernden und Effekten der Stressregulierung von IN OXT, gibt es also Implikationen für Patienten, die eine gestörte Selbstwahrnehmung und stressbedingte Störungen des Angstspektrums aufweisen.

Im Folgenden sollen klinisch relevante Effekte von IN OXT zusammengefasst werden und in einem Drei-Ebenen-Ansatz interpretiert werden.

1.4.1. Ein Drei-Ebenen-Ansatz der Effekte von OXT

Manche Effekte von OXT widersprechen sich auf den ersten Blick. Während OXT in manchen Kontexten anxiolytisch wirkt, zeigt es in anderen komplexeren Settings anxiogene Effekte (Kirsch et al., 2005; Macdonald et al., 2013). Hier soll erstmals ein Drei-Ebenen-Ansatz der zentralen Effekte von OXT vorgestellt werden, welcher die zunächst diametrale Befundlage zu vereinen versucht. Die ersten Konzepte zur Unterteilung des Gehirns gemäß des evolutionären Alters der Strukturen gehen auf MacLean (1985) zurück und wurden von Panksepp (1998) aufgegriffen. Nicht nur zytoarchitektonische Strukturen, sondern auch Funktionen unterteilen die Anatomie des menschlichen Gehirns in Paläokortex (Funktionen zum Überleben), Archikortex (basales Lernen und Gedächtnis) und Neokortex (Funktionen höherer Ordnung). Die neokortikalen Strukturen sind evolutionär am jüngsten. Sie sind bedeutsam für komplexe Konstrukte wie Vertrauen, Neid, Großzügigkeit oder Moral (Moll et al., 2005; Krueger et al., 2007; Takahashi et al., 2009).

Die Effekte von OXT wirken auf allen drei funktionellen neuroanatomischen Stufen: mehrere Effekte finden auf einem sehr basalen Level statt, dem Paleocortex mit Stammhirn und Basalganglien, mit endokrinen und autonomen Auswirkungen. Zum Beispiel wird die Wirkung auf die kardiale Kontrolle und den Cortisolspiegel höchstwahrscheinlich vom Stammhirn mediiert (Norman et al., 2011; Cardoso et al., 2013).

Viele der emotio-kognitiven Effekte von OXT sind funktionell im Mittelbereich der Hirnstrukturen lokalisiert, dem Archikortex, der das limbische System umfasst: Septum, Amygdala, Hypothalamus, Hippocampus und Cingulum. So findet dort zum Beispiel die Herabregulation der Angst durch die Amygdala statt (Kirsch et al., 2005; Striepens et al., 2012). Für das Cingulum werden meistens Effekte von OXT beschrieben, die eine erhöhte soziale Sensitivität zeigen, operationalisiert durch Empathieaufgaben und Erkennen von Emotionen (Guastella et al., 2008b; Guastella et al., 2008a; Bartz et al., 2010; Hurlemann et al., 2010; Cardoso et al., 2014b).

Auf dem höchsten Level ist der Neokortex in Aufgaben zu komplexem Denken, Planen und Exekutivfunktionen involviert. Die meisten dieser Funktionen schließen sogar große Netzwerke von Vorderhirn und Mittelhirn ein. So spielen zum Beispiel bei der Mentalisierungstheorie, Theory of Mind, neokortikale Strukturen und der archikortikale cinguläre Kortex eine zentrale Rolle (Gallagher and Frith, 2003; Domes et al., 2007a; Pedersen et al., 2011). Angesichts der Effekte von OXT auf dem höchsten kognitiven Level müssen wichtige individuelle und kontextabhängige Faktoren mit einbezogen werden (Bartz et al., 2011a). Bestehende kognitive Schemata und situative Faktoren werden durch OXT oft verstärkt, wie zum Beispiel erhöhtes Vertrauen bei gesunden Probanden aber ein vermindertes Vertrauen bei BPD Patienten (Baumgartner et al., 2008; Bartz et al., 2011b). Bei ungebundenen jungen Männern erleichtert OXT die Annäherung an eine attraktive Versuchsleiterin, während OXT bei Männern in Partnerschaften zu einer größeren Distanz führt (Scheele et al., 2012). Ebenso verbessert sich das soziale Verhalten in Bezug auf die eigene Peergroup während sich die Aggression gegenüber einer Outgroup verstärkt

(De Dreu et al., 2010). Eine schematische Illustration dieser drei Ebenen ist in **Abbildung 2** zu sehen.

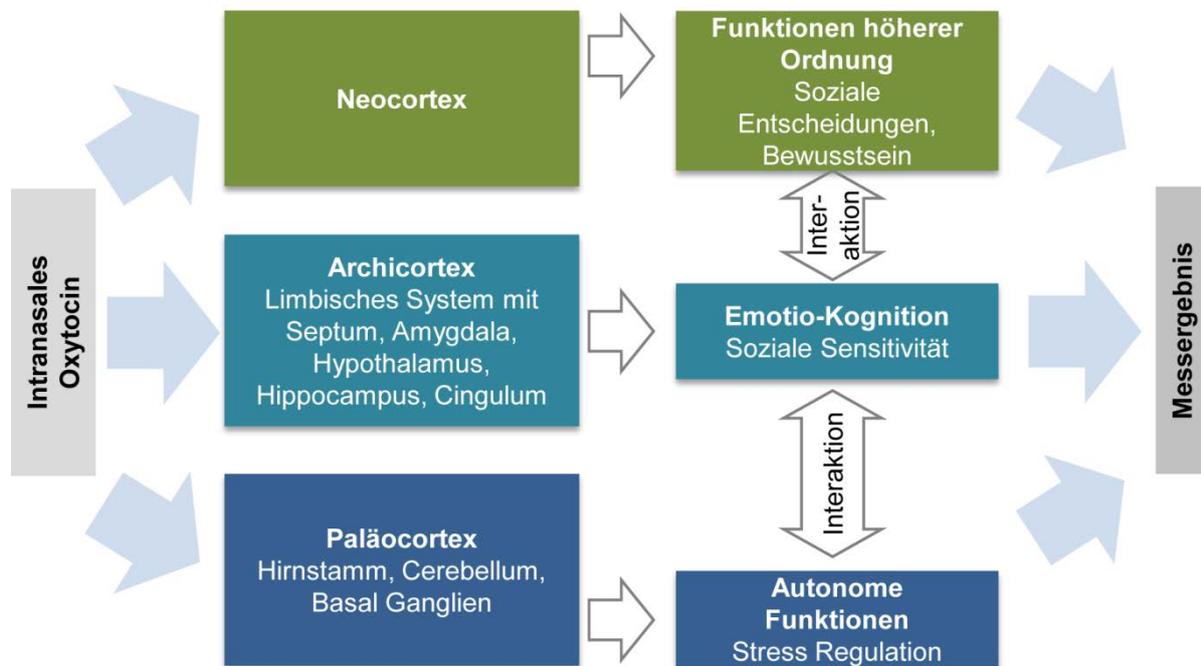


Abbildung 2: Die drei neuroanatomischen Ebenen, auf denen sich Oxytocin-Effekte manifestieren und deren Interaktion.

Wenn man die biologischen Personenfaktoren betrachtet, ist kritisch anzumerken, dass häufig nur gesunde männliche Teilnehmer getestet wurden. In Bezug auf die Baseline OXT Levels gibt es Geschlechtsunterschiede, welche die Vergleichbarkeit von Datenmessungen aus Stichproben mit männlichen und weiblichen Probanden stark einschränkt (Hoge et al.2014). Zusätzlich besteht vermutlich eine zyklus- und circadiane Variabilität (Salonia et al., 2005). Damit übereinstimmend, gibt es Ergebnisse aus Bildgebungsstudien, welche neben behavioralen Geschlechtsunterschieden mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) eine erhöhte Amygdalareaktivität für angstauslösende Stimuli bei weiblichen Studienteilnehmerinnen zeigen konnten, während bei männlichen Teilnehmern eine Dämpfung der Amygdala zu beobachten war (Domes et al., 2007b;

Domes et al., 2010; Lischke et al., 2012). Ein weiterer moderierender Faktor der Wirksamkeit von IN OXT scheinen auch (epi)genetische Mechanismen zu sein (Montag et al., 2013; Yamasue, 2013). So gibt es zum Beispiel eine interindividuelle Diskrepanz in der Verarbeitung vom psychosozialen Stress, die in Abhängigkeit von individuellen genetischen Polymorphismen in Zusammenhang mit der dopaminergen Neurotransmission steht (Sauer et al., 2013). Es ist auch möglich, dass die interindividuelle Entwicklung des zentralen OXT Systems eine kritische Vulnerabilitätsphase hat, welche sich in der Methylierung der OXT Gene manifestiert (Heim et al., 2009). Dies wird von Studien unterstützt, die Kindheitserfahrungen als Moderator für IN OXT Effekte identifiziert haben (Riem et al., 2011; Riem et al., 2013a; Riem et al., 2013b). Es ist wahrscheinlich, dass die für den Behandlungseffekt notwendige kumulative Dosis in Abhängigkeit vom endogenen OXT variiert. Eine solche Variation ist für andere psychopharmazeutische Agenten wie Nikotin bereits bekannt (Knott et al., 2013). Unterschiede des endogenen Baseline OXT Levels sind für Störungsbilder im autistischen Spektrum (ASD), Schizophrenie und BPD wahrscheinlich (Baxter Jr et al., 1989; Modahl et al., 1998; Rubin et al., 2010; Bertsch et al., 2013a). Zudem sind in der Pharmakotherapie Wartezeiten von vielen Wochen bis zum Eintreten eines klinisch relevanter Effekts keine Seltenheit (Feifel et al., 2010a). Tatsächlich zeigte eine klinische Untersuchung, dass bei schizophrenen Patienten verminderte positive Symptome erst drei Wochen nach Behandlungsbeginn auftraten (Feifel et al., 2010a).

1.5. Klinische Studien und Implikationen

In klinischen Humanstudien wurde die Effizienz von IN OXT im Bereich der Monotherapie und als Augmentationsstrategie untersucht. Das diagnostische Spektrum erstreckt sich dabei vor allem über ASD, soziale Angststörungen (SAD), Substanzabhängigkeit, Depression und BPD. Nur wenige Daten gibt es zu Zwangsstörungen (OCD), Essstörungen, Demenz und posttraumatischen

Belastungsstörungen (PTSD). Wichtige klinische IN OXT Studien werden in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Die relevantesten Studien im Hinblick auf Selbstwahrnehmung, Angst und Stress werden nachfolgend im Hinblick auf den Drei-Ebenen-Ansatz erläutert. Dabei gehen alle Studien in die Diskussion ein, die bis Oktober 2014 veröffentlicht waren.

Tabelle 1: Klinische OXT Studien

Autoren	Störung	Stichprobe	Design & Intervention	Dosis^a	Oxytocin-Effekt
Guastella et al. (2010b)	ASD	N = 16 12-19 J.	1 x (Placebo kontrolliert)	18 IU (12-15 J.) 24 IU (16-19 J.)	Verbesserung der kognitiven Empathie.
Andari et al. (2010)	ASD	N = 13	1 x (Placebo kontrolliert)	24 IU	Bessere soziale Einschätzung des simulierten Interaktionspartners. Stärkerer Blickfokus auf Augen.
Anagnostou et al. (2012)	ASD	N = 19	2 x täglich für 6 Wochen (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserung der kognitiven Empathie und der Lebensqualität nach 6 Wochen, jedoch keine Verbesserung der Kernsymptome.
Domes et al. (2013)	ASD	N = 14, (7-16 J.)	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserte Amygdala-Sensitivität für Gesichter, aber keine behavioralen Effekte.
Dadds et al. (2013)	ASD	N = 38 (7 -16 J.)	1 x täglich für 5 Tage (Placebo kontrolliert)	12 oder 24 IU (Angepasst ans Körpergewicht)	Keine Gruppenunterschiede
Watanabe et al. (2014)	ASD	N = 40	1 x (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserte funktionelle Koordination und ursprünglich gedämpfter Hirnaktivität , gleichzeitig bessere Reaktion auf soziale Stimuli.

Gordon et al. (2013)	ASD	N = 17 (8 - 16 J.)	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	12, 18 oder 24 IU (Angepasst ans Körpergewicht)	Verstärkte Gehirnaktivität als Reaktion auf soziale Stimuli. Die Reaktion korreliert mit OXT Level im Speichel.
Lin et al. (2014)	ASD	N = 16	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserte autonome Reaktion (SCR) auf soziale Reize.
Tauber et al. (2011)	Prader-Willi Syndrom	N = 12	Placebo kontrolliert	24 IU	Zuwachs an Vertrauen, weniger Traurigkeit und störendes Verhalten.
Einfeld et al. (2014)	Prader-Willi Syndrom	N = 30	Cross-over-Trial (Placebo kontrolliert)	18/32 IU (12–15 J.) 24/40 IU (16 - 29J) (Erhöhte Dosis für 18 Teilnehmer)	Zunahme von impulsivem Verhalten, aber keine weiteren Effekte.
Hall et al. (2012)	Fragiles X Syndrome	N = 8	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	24 IU und 48 IU	Verbesserte Blickbewegungs-Frequenz nach 24 IU, verringerte Cortisolspiegel nach 48 IU.
Labuschagne et al. (2012)	SAD	N = 18	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verringerte Amygdala-Sensitivität für ängstliche Gesichter, aber keine Verhaltenseffekte.

Guastella et al. (2009)	SAD	N = 25	1x täglich für 5 Tage (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserung des Selbstbilds.
Dodhia et al. (2014)	SAD	N = 24	1x (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserte funktionelle Konnektivität der linken und rechten Amygdala mit dem rostralen anterioren Cingulum und dem medialen präfrontalen Kortex.
Gorka et al. (2014)	SAD		1x (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserte funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und den beiden Insula, mittlerem Cingulum und dorsales anterioren Cingulum während der Verarbeitung ängstlicher Gesichter.
McRae-Clark et al. (2013)	Cannabis Abhängigkeit	N = 16	1 x (Placebo kontrolliert)	40 IU	Verringerter Suchtdruck und weniger Ängstlichkeit.
Pedersen et al. (2013)	Alkoholismus	N = 7	2 x täglich über 3 Tage (Placebo kontrolliert)	24 IU	Abnahme der vegetativen Entzugssymptome und weniger Benzodiazepin nötig.
Kirkpatrick et al. (2014)	MDMA Konsum	N = 65	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	20 IU oder 40 IU	Zuwachs des Suchtdrucks und der Reaktion auf finanzielle Verstärkung, Abnahme der sozio-kognitiven Leistung.

Lee et al. (2014)	Kokain Abhängigkeit	N = 23	1x täglich über 4 Tage	24 IU	Gesteigerte Reaktion auf finanzielle Anreize, verschlechterte sozio- kognitive Leistung.
Averbeck et al. (2011)	Schizophrenie	N = 21	1 x (Placebo kontrolliert)	40 IU	Verbesserte Emotionsrekognition
Fischer-Shofty et al. (2013)	Schizophrenie	N = 35	1 x (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserte Emotionsrekognition
Goldman et al. (2011)	Schizophrenie mit / ohne Polydipsie	N = 24	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	10 IU oder 20 IU	Verbesserte Emotionsrekognition (Nur für die höhere Dosis in der Gruppe mit komorbider Polydipsie.)
Feifel et al. (2010b)	Schizophrenie	N = 15	2 x täglich über 3 Wochen (Placebo kontrolliert)	40 IU	Nach 3 Wochen Verbesserung der Positivsymptomatik
Pedersen et al. (2011)	Schizophrenie	N = 20	1 x täglich über 2 Wochen (Placebo kontrolliert)	24 IU	Abnahme der Symptomatik, Verbesserte Mentalisierung (Theory of Mind).

Davis et al. (2014)	Schizophrenie	N = 27	1 x täglich vor Sozialem Kognitionstrai- ning über 6 Wochen.	24 IU	Verbesserte Sozio-Kognition.
Gibson et al. (2014)	Schizophrenie	N = 14	2 x täglich über 6 Wochen (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserte sozio-Kognition, Abnahme der Negativsymptomatik.
Woolley et al. (2014)	Schizophrenie	N = 29	1 x Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verbesserte Sozio-Kognition höherer Ordnung.
Bartz et al. (2011b)	BPD	N = 14	1 x (Placebo kontrolliert)	40 IU	Abnahme von Vertrauen und Kooperation mit einem Interaktionspartner.
Simeon et al. (2011)	BPD	N = 14	1 x täglich über 2 (Placebo kontrolliert)	40 IU	Abnahme der Stressreaktion (Cortisol Spiegel).
Bertsch et al. (2013b)	BPD	N = 40	1 x (Placebo kontrolliert)	40 IU	Verringerte Hypersensitivität der Amygdala für wütende und ängstliche Gesichter.

Brüne et al. (2013); Ebert et al. (2013)	BPD	N = 13	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	24 IU	Abnahme von Vertrauen Verringerte Vermeidungsreaktion auf wütende Gesichter.
Pincus et al. (2010)	Depression	N = 22	1 x (Placebo kontrolliert)	20 IU	Verstärkte Aktivität in paralimbischen Regionen und verlangsamte Emotionsrekognition.
Mah et al. (2013)	Postnatale Depression	N = 22	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verstärkte depressive Symptomatik, verbesserte Beziehung zum Kind.
Mah et al. (2014)	Postnatale Depression	N = 17	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	24 IU	Verstärktes Bemühen, das Kind gegen einen Eindringling zu schützen.
Macdonald et al. (2013)	Depression	N = 17	Cross-Over-Trial (Placebo kontrolliert)	40 IU	Verstärkte subjektive Angst vor Psychotherapiebeginn, verbesserte kognitive Empathie.

Anmerkung: Genannt ist die Einzeldosis, nicht die kumulative Tagesdosis.

1.5.1. Entwicklungsstörungen

Da sozio-kognitive funktionelle Defizite so zentral für den klinischen Phänotypen von ASD sind wie für keine andere neuropsychiatrische Störung, wird die therapeutische Nutzung von IN OXT schon seit Jahren diskutiert. Eine Reduktion der endogenen OXT Ausschüttung bei ASD ist wahrscheinlich (Schoen et al., 2008). Bei einer Gruppe von ASD Patienten, die sich größtenteils nicht in Behandlung befanden, führte eine Einzeldosis von IN OXT zu einer Verbesserung der kognitiven Empathie (Guastella et al., 2010a). In einem simulierten Ballspiel waren Asperger Patienten unter OXT besser darin, soziales Verhalten zu erkennen und beurteilten die interaktiven Spieler zutreffender. Eine Eye-Tracking Analyse konnte zusätzlich zeigen, dass mehr Fokus auf die sozial relevante Augenpartie gelegt wird (Andari et al., 2010). Alle diese Ergebnisse deuten auf eine höhere Sensibilität für soziale Information im Bereich des limbischen Systems hin. Anhand von fMRT Daten konnte für Asperger Patienten eine erhöhte Aktivität der Amygdala nach der Gabe von IN OXT gezeigt werden (Domes et al., 2013). Jedoch gab es in dieser Arbeit keinen behavioralen Effekt. Dies steht im Gegensatz zur der Dämpfung der Amygdala bei gesunden Patienten, welche oft als Hinweis für Anxiolyse betrachtet wird. Eine weitere Untersuchung, bei der IN OXT als eine 6-wöchige Zusatztherapie gegeben wurde, zeigte zwar keinen positiven Effekt bezüglich der Hauptsymptome der ASD, allerdings konnten trotzdem eine leichte Verbesserung der kognitiven Empathie und der subjektiven Lebensqualität gefunden werden (Anagnostou et al., 2012). Dieses Ergebnis kann als Effekt höherer Ordnung, nämlich von Bewusstseinsprozessen, gesehen werden. Die Betrachtung der Studien in einer Meta-Analyse zeigte eine moderate Effektgröße für IN OXT bei ASD (Bakermans-Kranenburg and van Ijzendoorn, 2013).

Indessen zeigte eine neuere Untersuchung mit von ASD betroffenen Kindern keine Verbesserung von sozio-kognitiven Defiziten nach fünf Behandlungstagen mit IN OXT (Dadds et al., 2013). Andere sehr aktuelle Studien weisen sowohl bei jungen als auch

erwachsenen ADS Patienten jedoch eine Erhöhung der Gehirnaktivität für soziale Stimuli nach, was wiederum auf eine verbesserte limbische Sensibilität hinweist (Gordon et al., 2013; Watanabe et al., 2014). Auf einem basalen Level gibt es Evidenzen dafür, dass IN OXT die autonome Reaktion auf soziale Geräusche bei Erwachsenen mit ADS erhöht (Lin et al., 2014). Zusammenfassend sind die aktuellen Ergebnisse bezüglich eines potentiellen klinischen Einsatzes von IN OXT bei ASD ermutigend und können durch den Drei-Ebenen-Ansatz gut erklärt werden.

Das Prader-Willi-Syndrom wird mit einem Mangel an OXT-enthaltenden Neuronen im hypothalamischen paraventriculären Nucleus assoziiert (Swaab, 2004). Während eine Studie mit einer einzelnen Dosis ermutigende Effekte wie erhöhtes Vertrauen, Minderung der Traurigkeit und von Störverhalten fand, konnte eine neuere Untersuchung über 8 Wochen jedoch keine vorteilhaften Effekte von OXT finden, sondern im Widerspruch dazu sogar eine Erhöhung von Gefühlsausbrüchen (Tauber et al., 2011; Einfeld et al., 2014). Die Autoren erklären den fehlenden Effekt durch den Mangel an Oxytocin-Rezeptoren (OXTR) in Mittelhirnstrukturen, an denen das OXT binden könnte.

Bei Männern mit einem Fragilen-X-Syndrom verbesserte sich die Blickhäufigkeit als Folge einer niedrigeren Dosis (24 IU OXT) und das Cortisollevel im Speichel verminderte sich nach einer höheren Dosis (48 IU)(Hall et al., 2012). Zusammengenommen zeigen die vorangegangenen Studien sowohl basale autonome anxiolytische Effekte wie auch emotio-kognitive Verbesserungen auf dem limbischen Level, die für Entwicklungsstörungen relevant sind.

1.5.2. Soziale Angst Störung

Die angstlösenden und stressmindernden Effekte von IN OXT haben zu Überlegungen einer klinischen Nutzung bei SAD geführt. In einer fMRT Studie an Patienten mit einer

generalisierten SAD konnte durch IN OXT bei der Präsentation von emotionalen Gesichtsausdrücken die Aktivität der hypersensitiven Amygdala verringert werden (Labuschagne et al., 2010, 2012). In einer anderen Studie erhielten Patienten in Kombination mit einer Expositionstherapie über fünf Tage hinweg IN OXT, was zwar zu einer Verbesserung des Selbstbildes führte, die klinischen Parameter aber nicht beeinflusste (Guastella et al., 2009). Zwei sehr aktuelle Studien finden einen unterstützenden Effekt von IN OXT im Hinblick auf eine funktionale Verbindung sowohl zwischen Amygdala und Gyrus Cinguli als auch zwischen Amygdala und präfrontalem Cortex und Insula. Es werden beide, neokortikale und limbische, Gehirnhälften beeinflusst und sehr wahrscheinlich sogar besser verbunden (Dodhia et al., 2014; Gorka et al., 2014). Diese Ergebnisse sind vielversprechend, aber interagierende Faktoren auf dem Level der höheren Funktionen des Bewusstseins müssen mit einbezogen werden.

1.5.3. Substanzabhängigkeit und -missbrauch

Die Datenlage zu Abhängigkeitserkrankungen ist noch unzureichend. Zwei Studien zeigten eine Reduktion von Entzugerscheinungen durch IN OXT. Einerseits berichteten cannabisabhängige Patienten weniger Verlangen nach Cannabis und subjektive Angst (McRae-Clark et al., 2013). Andererseits wurde auch in einer dreitägigen Augmentationsbehandlung mit IN OXT Gabe bei alkoholabhängigen Patienten eine Verminderung der vegetativen Symptome des Verlangens beobachtet und des Weiteren wurde weniger Benzodiazepin gebraucht (Pedersen et al., 2013). Beide Studien können hinsichtlich einer basalen Stressregulierung interpretiert werden.

Bei Konsumenten der Partydroge Ecstasy (MDMA, 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin) resultierte IN OXT in einer verbesserten Emotionswiedererkennung und Soziabilität (Kirkpatrick et al., 2014). Jedoch zeigt eine

neue Studie mit Langzeitabstinenten chronisch kokainabhängigen Personen auf der einen Seite einen Anstieg in dem Verlangen nach Kokain und der Reaktion auf finanzielle Belohnung, aber auf der anderen Seite eine Verminderung bei Untersuchungen zur sozialen Kognition (Lee et al., 2014). Die Autoren erklären dies durch eine Verlagerung der Salienz auf Drogen und finanzielle Belohnung. Es ist schwierig, diese Effekte zu klassifizieren. Künftige Forschung sollte, um weitere generelle Schlussfolgerungen ziehen zu können, die standardisierten Anwendungen, Latenzzeiten und experimentelle Paradigmen vergleichen.

1.5.4. Schizophrenie

Es gibt Anzeichen für veränderte endogene OXT Baseline Spiegel bei Patienten mit Schizophrenie (Rubin et al., 2010; Walss-Bass et al., 2013). Eine Reihe von klinischen Studien zeichnet sich durch sozial kognitive Effekte von IN OXT aus. Sogar nach einer Einzeldosis von IN OXT konnte bereits eine Verbesserung der Emotionserkennung und sozialen Wahrnehmung gefunden werden; Ein Effekt, der auch für gesunde Personen gefunden wurde, und in Bezug auf die Sensitivität des limbischen Systems interpretiert werden kann (Averbeck et al., 2011; Fischer-Shofty et al., 2013; Woolley et al., 2014). In einer anderen Studie wurde OXT in einer niedrigeren (10 IU) und einer höheren Dosis (20 IU) verabreicht, aber nur die höhere Dosis führte bei Patienten mit Schizophrenie und Polydipsie zu einer Verbesserung der Emotionswiedererkennung (Goldman et al., 2011). Sehr aktuelle Untersuchungen zeigen einen unterstützenden Effekt von IN OXT auf das Lernen bei einem dreiwöchigen kognitiven Training (Davis et al., 2014). Die gängigsten Studien in diesem Bereich gaben IN OXT in einer augmentativen Therapie über drei Wochen hinweg an chronisch schizophrene Patienten mit gleichbleibender Medikation und bestehenden positiven Symptomen, was zu einer Verminderung der positiven Symptome führte (Feifel et al., 2010a). Diese Ergebnisse konnten auch in einer

unabhängigen, zwei Wochen andauernden Studie repliziert werden (Pedersen et al., 2011). Ein weiterer Vergleich einer erweiterten Stichprobe nach sechs Wochen zeigte eine Verbesserung der sozialen Kognition und eine Verminderung der negativen Symptome, diese war allerdings nur in wenigen Aspekten dem PLC überlegen (Gibson et al., 2014).

Während Verbesserungen in der Emotionserkennung und sozialen Wahrnehmung eindeutig als Verstärkung der sozio-emotionalen Verarbeitung auf einem archi- und neokortikalen Level interpretiert werden können, sind antipsychotische Effekte weniger eindeutig zu erklären. Es wurde bisher noch nicht evaluiert, ob OXT per se antipsychotisch wirkt (Macdonald and Feifel, 2012).

1.5.5. Borderline Persönlichkeitsstörung

Instabile soziale Bindungen und gestörte Stressregulation sind grundlegende Symptome der BPD. Eine kürzlich veröffentlichte fMRT Studie konnte zeigen, dass IN OXT bei unbehandelten BPD Patientinnen die Hypersensibilität für bedrohliche soziale Stimuli verringerte (Bertsch et al., 2013b). Diese anxiolytischen Effekte kontrastieren mit Ergebnissen von BPD Patienten, die sich nach einer Dosis IN OXT weniger kooperativ und vertrauensvoll verhielten (Bartz et al., 2011b). In einer anderen Stichprobe von BPD Patienten konnte dies und eine Korrelation mit Vernachlässigung in der Kindheit gefunden werden (Brüne et al., 2013). In einer anderen Aufgabe war die vermeidende Reaktion auf wütende Gesichter für die gleichen BPD Patienten vermindert (Ebert et al., 2013), was wieder in Bezug auf die Stressreduktion durch IN OXT interpretiert werden kann. Auf der anderen Seite wird auch die Selbstwahrnehmung verbessert, zum Beispiel wurden Effekte auf das Selbstbewusstsein dokumentiert (Simeon et al., 2011).

1.5.6. Depression

Es gibt keinen konsistenten Datenrahmen für die Effektivität von IN OXT auf depressive Störungen. In einer fMRT Studie wurde bei Patientinnen nicht nur eine stärkere paralimbische Aktivierung gezeigt, sondern auch eine Verminderung in den Latenzzeiten der Emotionserkennung (Pincus et al., 2010). Zur pharmakologischen Stärkung der Mutter-Kind Bindung wurde eine Gruppe von postpartal depressiven Müttern mit IN OXT behandelt, was zwar zu einer weiteren Verschlechterung der Stimmung aber auch zu einer verbesserten Mutter-Kind Beziehung führte (Mah et al., 2013). Zudem zeigte sich, dass IN OXT auch beschützendes Verhalten fördern kann (Mah et al., 2014). Eine erst kürzlich veröffentlichte Pilotstudie mit depressiven Männern die eine Steigerung der initialen Psychotherapie mit IN OXT testete, fand eine Erhöhung der Angst durch IN OXT (Macdonald et al., 2013). Diese Ergebnisse weisen insgesamt darauf hin, dass IN OXT das Bewusstsein von negativen Gefühlen auf einem hohen kognitiven Level bei depressiven Patienten, vielleicht in Kontexten des Grübelns, erleichtern kann.

1.5.7. Fazit

Insgesamt weisen diese Ergebnisse auf ein großes therapeutisches Potential von IN OXT hin. Die Effekte zeigen sich auf drei evolutionär und funktionell neuroanatomisch bedeutsamen Ebenen: dem Paleocortex mit Hirnstamm und Basalganglien, dem Archicortex, limbisches System, Septum, Amygdala, Hypothalamus, Hippocampus und Cingulum und der höchsten Ebene des Neocortex.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die grundlegenden modulatorischen Eigenschaften von Oxytocin in Bezug auf Stress- und Furchtreize zu untersuchen. Tierstudien belegen bereits einen grundsätzlichen Einfluss. Um die translationale Lücke zu schließen, werden nun im nächsten Schritt basale Mechanismen im Menschen

untersucht. Dazu wurden bewusst gesunde Probanden gewählt um zunächst Mechanismen im gesunden Gehirn zu verstehen. Erst im nächsten Schritt wird eine Erprobung an klinischen Gruppen sinnvoll sein.

Mit dem Thema Stress steht bereits ein Konstrukt höherer Ordnung im Raum. Daher sind hier konkurrierende Effekte auf neokortikaler und limbischer Ebene zu erwarten. Das Erlernen von Furcht hingegen findet oft schon sehr basal im limbischen Bereich statt. Daher ist anzunehmen, dass sich hier die stärksten Effekte abspielen werden.

2. Methodik

Zunächst sollen die Besonderheiten der intranasalen Darreichung und Kinetik von Oxytocin erläutert werden und anschließend die Methoden aus den Bereichen fMRT, Psychophysiologie und Neuropsychoendokrinologie beschrieben werden.

2.1.Kinetik von Oxytocin

Endogenes OXT wird, zusammen mit dem verwandten Peptid Vasopressin, vor allem im Hypothalamus und einigen peripheren Geweben produziert. Dieses neu gebildete OXT erreicht sein Ziel über den peripheren Blutkreislauf und führt zu einer Vielzahl von hormonellen Effekten. Die Ausschüttung von OXT wird zum Beispiel durch die Stimulation der myoepithelialen Zellen der Brustdrüsen beim Stillen angeregt und führt dann zur Bereitstellung von Milch. Es gibt auch zwei Arten der Freisetzung von OXT ins Gehirn selbst: eine Übertragung entlang des Axons oder eine Volumen-Übertragung. Erstere Route läuft über oxytocinerge Neuronen, die in extrahypothalamische Gehirnregionen projizieren, wie die Amygdala und den Nucleus Accumbens (Axon Transmission). Die andere Route ist die dendritische Freisetzung von OXT, wodurch OXT auf direktem Wege in den extrazellulären Raum gelangen und über Distanzen diffundieren kann, die größer sind als der synaptische Spalt (Meyer-Lindenberg et al., 2011; Stoop, 2012). Inzwischen haben immunhistologische post-mortem Untersuchungen von Menschen gezeigt, dass der OXTR in hoher Dichte in Regionen des limbischen Systems und vor allem in der Amygdala zu finden ist (Boccia et al., 2013). Zusätzlich konnte für den Hippocampus, der das deklarative Gedächtnis zusammensetzt, gezeigt werden, dass das Signal-Rausch-Verhältnis unter hohem Einfluss von OXT verbessert wird (Owen et al., 2013).

2.2. Intranasale Darreichung und Dosiseffekte

Die intranasale Darreichungsform gilt heute als Goldstandard. Frühe Infusionsstudien konnten zeigen, dass OXT aus dem Plasma nur zu sehr geringen Teilen die Blut-Hirn-Schranke überqueren kann (Hollander et al., 2007). Oral eingenommenes OXT würde im oberen Verdauungstrakt sofort zerlegt werden. Wie das intranasale OXT schließlich über die Schleimhäute das Gehirn erreicht, ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch ist anzunehmen, dass die Nasenschleimhäute eine speichernde Rolle spielen und Diffusion entlang des olfaktorischen Hirnnervs stattfindet (Born et al., 2002).

Leider gibt es keine systematischen Studien zu Dosis-Reaktions-Verbindungen und zur zentralen Kinetik von IN OXT beim Menschen. Die Mehrzahl der Publikationen berichten Daten nach einer Dosis IN OXT mit einem IU von 10 - 48, (siehe auch **Abbildung 1b**) diese wurden mit einer Latenzzeit von 30 - 60 Minuten nach der Behandlung erhoben, sowohl für einzel-, als auch für häufigere Anwendungen. In einer Studie mit schizophrenen Patienten konnten therapeutische Effekte nur für die höhere Dosis (20 IU) gefunden werden, während bei gesunden, unter physischem Stress stehenden Probanden nur eine geringere Dosis (24 IU) zu einem Behandlungseffekt führte (Goldman et al., 2011; Cardoso et al., 2013). Auch für die, mit einem autobiographischen Gedächtnistest gemessene, selbstreferentielle Verarbeitung zeigte die niedrigere Dosis von 24 IU im Vergleich zur höheren Dosis mit 48 IU eine erhöhte Anzahl von erinnerten spezifischen, persönlichen Ereignissen und begünstigt das Erinnern an Positives. Das Ausbleiben eines Effekts mit der 48 IU Dosis wird von den Autoren durch Sättigung des OXTRs erklärt (Cardoso et al., 2014c).

2.2.1. Dosis und Wirklatenz der empirischen Studien

Die Teilnehmer der vorliegenden Studien wurden 30 Minuten vor Beginn des Messverfahrens per Zufall einer intranasalen Verabreichung von OXT (24 IU;

Syntocinon-Spray, Novartis; drei Stöße pro Nasenloch, jeder mit 4 IU OXT) oder eines Placebos (Kochsalzlösung) zugeordnet. Die Applikation erfolgte nach aktuellen Richtlinien (Guastella et al., 2013). Bei der großen Mehrheit der vorherigen Studien startete das Experiment 30 oder 45 Minuten nach der nasalen Verabreichung von OXT (De Dreu et al., 2010; de Oliveira et al., 2012; Scheele et al., 2012). Die Einwirkphase wird gestützt durch Beobachtungen, dass intranasale Verabreichung von arginine Vasopressin (AVP), eines verwandten Nonapeptids, bei Menschen einen signifikanten Anstieg des Levels im lumbaren cerebrospinalen Liquor (cerebrospinal fluid, CSF) nach 10 Minuten erzeugte und dieses für weitere 70 Minuten erhöht blieb. Im Grunde replizierten Striepens et al. (2013) diese Ergebnisse für OXT. In ihrer Studie wurde der höchste OXT Gehalt im Plasma durch intranasale Gabe nach 15 Minuten erreicht, wohingegen signifikante Zunahmen des lumbaren CFS Levels erst nach 75 min gemessen wurden. Die Tatsache, dass neuronale und behaviorale Effekte von OXT mit deutlich geringeren Latenzzeiten auftreten, ist ein Hinweis darauf, dass sich OXT schnell im Gehirn verteilt, aber zur Anreicherung im lumbaren CSF mehr Zeit braucht, um dort signifikant über die Baseline an zu steigen.

2.3. Pharmakologische Magnetresonanztomografie/Bildgebung

Das fMRT ist ein modernes, nichtinvasives bildgebendes Verfahren zur Messung und Lokalisation spezifischer Funktionen des menschlichen Gehirns. Mit Hilfe der fMRT wurde ein neues diagnostisches Verfahren hin zur Messung und Visualisierung von Hirnfunktionen eingeführt. Das fMRT zeichnet sich gegenüber funktionellen Gehirnuntersuchungen mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) durch Nichtinvasivität und fehlende Strahlenbelastung sowie durch eine wesentlich bessere räumliche (Millimeterbereich) und zeitliche Auflösung (Sekundenbereich) aus. Im Unterschied zur

Computertomographie werden keine ionisierende Strahlung und im Gegensatz zum PET auch keine Injektionen benötigt. Die fMRT wird seit über 20 Jahren als Untersuchungsmethode angewendet. Es sind bislang keine gesundheitsschädlichen Wirkungen oder Nebenwirkungen bekannt. Dies ist besonders wichtig in Anbetracht dessen, dass mit diesem Verfahren auch gesunde Probanden für klinische Studien untersucht werden können.

Die anatomische T1-gewichtete Kernspin- oder Magnetresonanztomographie (MRT) erzielt eine hohe Auflösung für morphologische Abbildungen von Hirnstrukturen. Die Aufnahmen der Längsmagnetisierung haben eine hohe Auflösung und werden für anatomische Abbildungen verwendet. Dabei erzeugen Gewebe mit einer hohen Protonendichte, z.B. Wasser und Hirngewebe, ein stärkeres Signal aufgrund ihrer großen Quermagnetisierung als Gewebe mit geringer Protonendichte. Während T2-gewichtete Aufnahmen (Quermagnetisierung) eine niedrigere Auflösung haben, sind sie jedoch zur Darstellung neuronaler Aktivität besser geeignet.

Zur fMRT Erfassung der Hirnfunktionen macht man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut zu Nutze. Dies wird als BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependent) bezeichnet (Huettel and McCarthy, 2000). Verantwortlich für die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut ist das an Hämoglobin gebundene Eisen. Dieses wird für den Sauerstofftransport oxygeniert und somit umgewandelt zu Oxyhämoglobin, einem Molekül, in welchem die magnetische Eigenschaft des Eisens weitgehend maskiert ist. Es ist deshalb diamagnetisch. Im Gegensatz dazu steht das Desoxyhämoglobin, dessen Eisenatome ihre volle magnetische Eigenschaft besitzen und somit paramagnetisch sind. Das paramagnetische Desoxyhämoglobin verursacht in

seinem unmittelbaren Umfeld Magnetfeldinhomogenitäten und induziert in der Umgebung der Gefäße einen lokalen Magnetfeldgradienten.

Bei der Aktivierung von Hirnarealen kommt es zu einer Steigerung der Metabolismusrate. Da die Aktivierung von Hirnarealen mit einer Depolarisierung des Membranpotentials der Neuronen einhergeht, deren Erhaltung Energie und Sauerstoff benötigt, kommt es in diesen Regionen zu einer Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses. Dabei wird mehr Sauerstoff antransportiert als durch die neuronale Aktivität verbraucht werden kann. Aufgrund dessen steigt im venösen Schenkel des Kapillarnetzes der Sauerstoffgehalt und das Verhältnis von Oxyhämoglobin zu Desoxyhämoglobin verschiebt sich zu Gunsten des Oxyhämoglobins. Es kommt schließlich zu einer Signaländerung. Bei der BOLD-Technik dient somit das Blut selbst als Kontrastmittel und gibt Hinweise auf den Ort einer neuronalen Aktivierung. Es ist jedoch nur ein indirekter Indikator.

Die BOLD-Antwort auf einen Stimulus weist einen charakteristischen zeitlichen Verlauf auf, der unbedingt bei der Messplanung berücksichtigt werden muss. Während der Metabolismus sofort einsetzt, benötigt die Sauerstoffversorgung eine Latenz von 1-2 Sekunden. Dies wird als „initial Dip“ bezeichnet. Die eigentliche BOLD-Antwort erreicht ihren Maximalwert erst mit einer Verzögerung von 4-6 Sekunden, gefolgt von einem bis zu 30 Sekunden dauernden „Undershoot“. Bei der fMRT-Messung muss daher darauf geachtet werden, dass die Stimuluspräsentation und Antwortdetektion dem zeitlichen Verlauf der BOLD-Antwort folgen und die Wiederholungsfrequenz so gewählt wird, dass eine Beeinflussung der Aktivierung durch den Post-Stimulus-Undershoot der vorhergehenden Aktivierung ausgeschlossen werden kann. Durch statistische Testverfahren können Aufnahmen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (Ruhezustand und stimulierter Zustand) post-hoc miteinander verglichen werden. Die

sich dabei ergebenden Unterschiede können anschließend räumlich zugeordnet und als stimulierte Areale dargestellt werden.

Für den Spezialfall des pharmakologischen fMRT wird in der Regel ein Gruppen- oder Messwiederholungsdesign der Studie gewählt. Beim Messwiederholungsdesign wird die fMRT Messung wiederholt durchgeführt, wobei der Proband vorher unterschiedliche Behandlungen mit unterschiedlichen zentral wirksamen Substanzen, unterschiedlichen Dosen oder auch einer Placebo-Behandlung erfährt. Anschließend können die neuronalen Aktivierungen der verschiedenen Behandlungen verglichen werden. Aufgrund der Aufgaben (Induktion von Stress und Angst) wurde bei den vorliegenden Projekten jedoch ein Zwischengruppen-Design gewählt. Jeder Proband wurde nur einmal behandelt und im fMRT untersucht und gehört somit entweder zu einer Verum- oder Placebogruppe. Besondere Beachtung erfordert die Studienplanung mit pharmakologischem fMRT im Hinblick auf Einwirkzeiten und Wirkdauer des spezifischen Wirkstoffs.

2.3.1. Parameter der fMRT Messungen

Für unsere Studien stand uns das MAGNETOM Avanto 1.5T-Kernspintomograph von Siemens (Siemens Medical Systems GmbH, Erlangen, Germany) zur Verfügung. Die Feldstärke dieses MR-Gerätes beträgt 1,5 Tesla. Für die Erstellung T2*-gewichteter Bilder wurden 3D-Gradienten-EPI-Sequenzen und BOLD-Kontrast verwendet. Die echoplanare Bildgebung (EPI) bietet die Möglichkeit, den zeitlichen Verlauf des MR-Signals mit einer relativ hohen räumlichen Auflösung zu verfolgen. Die TR betrug 3,00 Sekunden, die TE = 35 ms, FA = 90°. Es wurden 36 axiale Schichten à 3,00 mm aufgenommen. Die Aufnahme wurde mit einer 64 x 64 Matrix generiert, die horizontale Abdeckung des Gehirns lag bei 192 mm, die Pixelgröße betrug 3,0 x 3,0 x 3,0 mm und der Schichtabstand lag bei 10%. Zusätzlich zu den funktionellen Aufnahmen wurde bei

jedem Probanden eine hochauflösende T1*-gewichtete anatomische Aufnahme gemacht. Die Sequenzparameter dieser 3D MPRAGE waren wie folgt: TR = 1570 ms, TE = 3,42 ms, FA 15°, FoV = 256 mm, 160 sagitale Schichten, Schichtdicke 1mm.

2.3.2. Analyse der fMRT Daten

Die MRT Daten wurden mit der SPM8 Software vorverarbeitet und analysiert (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und in Matlab 7 (The MathWorks Inc., Natick, MA) implementiert. Die ersten fünf Volumina jeder Datenreihe wurden gelöscht, um ein T1 Equilibrium zu ermöglichen. Die Bilder wurden zwischen den Scans durch eine affine Erfassung von Kopfbewegungen bereinigt. Zur Neuausrichtung wurden die Bilder zunächst wieder zu den Bildern der ersten Serie zugeordnet und daraufhin wieder zum Mittel aller Bilder eingeordnet. Zur räumlichen Normierung wurde das gemittelte EPI Bild jedes Teilnehmers mit Hilfe der einheitlichen Segmentierungsfunktion in SPM8 auf die aktuelle Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) normiert (Evans et al., 1992; Holmes et al., 1998). Dieser Algorithmus verbindet Bild Registration, Gewebeklassifizierung und Bias-Korrektur im gleichen generativen Modell. Alle Bilder wurden dadurch in den Standard stereotaktischen Raum transformiert und auf 3 x 3 x 3 mm Voxelgröße umgerechnet. Die normierten Bilder wurden mit einem 8 mm FWHM Gaus'schen Kernel räumlich geglättet. Die Rohzeitdaten wurden durch einen Hochfrequenzfilter (Ausschlussfrist, 128s) von Trends bereinigt. Zur statistischen Analyse wurde ein auf Allgemeinen Linearen Modellen basierender zweistufiger Ansatz zufälliger Effekte, wie er in SPM 8 implementiert ist, benutzt. Auf dem ersten Level wurden die experimentellen Bedingungen (z.B. Stress, kein-Stress) des Block-Designs definiert, mit einer Boxcar Funktion modelliert und mit der hämodynamischen Reaktionsfunktion überlagert (Friston et al., 1994). Die Bewegungsparameter wurden

als Störfaktoren in die Designmatrix mit aufgenommen. Jede Experimentalbedingung wurde relativ zur Baseline verglichen und Unterschiede zwischen allen Bedingungen wurden einzeln für die OXT und Placebo Gruppe berechnet.

2.3.3. Ergänzung der Methode durch psychophysiologische und endokrine Parameter

2.3.3.1. Hautleitwert

Der Hautleitwert ist physikalisch betrachtet ein Maß für die elektrische Leitfähigkeit der Haut. Eine Veränderung des Hautleitwerts (Skin Conductance Response, SCR) beschreibt ein kurzzeitiges Absinken des elektrischen Leitungswiderstandes der Haut, bewirkt durch die typische Erhöhung des Sympathikotonus bei emotional-affektiven Reaktionen. Dabei kommt es zu einer erhöhten Schweißsekretion, entsprechend zu einer Zunahme der Hautleitfähigkeit. Eine Messung der SCR als Maß für Erregung, Stress- und Angstzustände sind in der biologischen Psychologie gut etabliert (Büchel et al., 1998; Büchel and Dolan, 2000; Bechara et al., 2005). Mit Hilfe von Messungen der SCR lassen sich psychophysiologische Zusammenhänge objektivieren, da jede physiologische Erregung, wie sie mit Emotionen oder Stress einhergeht, die Hautleitfähigkeit verändert. Abgenommen werden kann die SCR unter anderem über zwei Ag/AgCl Elektroden an Tenar und Hypotenar der nicht-dominanten Hand. Somit ist die Bearbeitung von Aufgaben mit den Zeigefingern oder der kompletten dominanten Hand nicht eingeschränkt.

2.3.4. Cortisol im Speichel

Cortisol oder auch Hydrocortison gilt als Stresshormon. Gebildet wird es in der Zona fasciculata der Nebenniere; die Ausschüttung wird durch den Hypothalamus und die

Hypophyse reguliert. Peripher lässt es sich über Blut, Urin und Speichel messen. Die Messung von Cortisol über den Speichel für wissenschaftliche Zwecke ist etabliert und ein sinnvoller Biomarker (Kirschbaum and Hellhammer, 1994). Bei der Analyse und Interpretation muss ein circadianer Rhythmus des endogenen Cortisollevels beachtet werden, der sich durch einen starken Anstieg nach dem morgendlichen Aufstehen und stufenweisen Abfall über den Tagesverlauf auszeichnet. Nach 16 Uhr kommt es zu einem Plateau, mit sehr geringen Variationen des Cortisolspiegels. Daher sind Messungen aus dieser Zeit weniger anfällig für Konfundierungen.

3. Empirische Studien

Im Folgenden werden zwei empirische Großprojekte beschrieben, die mittels fMRT die modulatorischen Effekte von OXT auf Stress und Furchtkonditionierung untersuchten.

3.1. Effekte von intranasalem Oxytocin auf die neurale Verarbeitung von psychosozialem Stress

Für die vorliegende fMRT Studie wurde eine stress-induzierende Aufgabe genutzt, welche nach der Applikation von OXT bzw. PLC stattfand. Ergänzt wurde die fMRT Messung durch den Cortisolspiegel im Speichel als endokrinen Marker.

3.1.1. Theoretischer und empirischer Hintergrund

Stress ist nicht nur ein populäres Thema in der Gesellschaft, sondern auch klinisch hoch bedeutsam. Stress verstärkt das Risiko verschiedener körperlicher und psychischer Störungen wie koronarer Herzkrankheiten, Krebs oder schwere Depressionen (Cohen et al., 2007; Krishnan and Nestler, 2008; Kivimaki et al., 2012). Auf neuraler Ebene wird psychosozialer Stress mit Signalveränderungen in umfassenden neuronalen Netzwerken assoziiert, welche Gyrus Cinguli, Insula, Precuneus, Hypothalamus, wie auch fronto-temporale Regionen einschließen (Dedovic et al., 2005; Dedovic et al., 2009). Die Richtung dieser Veränderung scheint sowohl auf der Art der Aufgabe, als auch der Merkmalen der Stichprobe zu beruhen, wobei eine Aktivierung und Deaktivierung des limbischen Systems beobachtet wird (Lederbogen et al., 2011). Die Resilienzforschung bei psychosozialem Stress hat soziale Unterstützung als Hauptschutzfaktor identifiziert, der die erfolgreiche Adaption an psychosozialen Stress fördert (Feder et al., 2009). Zusätzlich gibt es immer mehr Evidenz dafür, dass das (hypothalamische) OXT durch

die Unterdrückung der Stressreaktion des Organismus die Wirksamkeit sozialer Unterstützung steigern kann (Heinrichs et al., 2003). Dementsprechend wird das OXT System als ein vielversprechendes pharmakologisches Ziel für therapeutische Strategien zur Abschwächung maladaptiver Reaktionen auf psychosozialen Stress gesehen (Meyer-Lindenberg et al., 2011; Striepens et al., 2011; Yamasue et al., 2012). Tatsächlich konnten weitere Studien nicht nur verminderte Cortisollevel nach intranasaler OXT Gabe finden, sondern es gibt auch Berichte über unveränderte Cortisolkonzentrationen und sogar verbesserte Cortisolreaktivität von Vätern im einem erzieherischen Kontext (Meinlschmidt and Heim, 2007; Burri et al., 2008; Ditzen et al., 2009; Simeon et al., 2011; de Oliveira et al., 2012; Cardoso et al., 2013; McRae-Clark et al., 2013; Weisman et al., 2013).

Bisher lässt sich jedoch nur schwer nachvollziehen, ob OXT stressinduzierte neuroendokrine Antworten durch die direkte Modulation der Stressachse beeinflusst, also der Aktivität, die durch Konzentrationen von Cortikosteroiden in Körperflüssigkeiten wiedergespiegelt wird. Alternativ könnten Anti-Stress-Effekte von OXT auf kontextabhängigen Faktoren beruhen (Scheele et al., 2012; Olf et al., 2013). Derzeitig am besten belegt sind neuromodulatorische Effekte von OXT auf sozial-kognitive Leistungen (siehe 1.2) welche die Rolle bei der Vereinfachung sozialer Kognition betonen. Einige Studien zeigten auch, dass OXT soziale Annäherung und Bindungsverhalten erhöhen kann (Scheele et al., 2013; Striepens et al., 2014). Diese prosozialen Eigenschaften von OXT kontrastieren stark mit neueren Untersuchungen zu angstauslösenden Effekten einer OXT Behandlung (Striepens et al., 2012; Grillon et al., 2013; Guzman et al., 2013). Vorübergehende Genese von Angst wurde auch als ein unerwünschter Effekt bei der Augmentation von Psychotherapie mit OXT bei schweren Depressionen (Macdonald et al., 2013). Eine mögliche Erklärung für diese Befunde ist, dass OXT die selbst-referentielle Verarbeitung erhöht und dadurch die Wahrnehmung

und das Bewusstsein für eigene, negative Gefühle verstärkt (Bryant et al., 2012; Liu et al., 2013). Um diese Hypothese experimentell zu testen, wurden in der vorliegenden pharmako-funktionellen MRT Studie die neuralen, endokrinen und subjektiven Reaktionen auf psychosozialen Stress bei 60 gesunden, männlichen Probanden, die entweder mit OXT oder einem Placebo behandelt wurden, verglichen. Gemessen wurden hierbei subjektiv wahrgenommener Stress (verbales Rating), endokrine (Cortisol im Speichel) und neuronale (BOLD) Marker. Sollte sich OXT also direkt auf psychosozialen Stress auswirken, erwarteten wir eine allgemeine Reduktion von Stress-Indizes (Hypothese 1). Im Gegensatz dazu könnte eine durch OXT ausgelöste selbst-referentielle Verarbeitung mit der erhöhten Wahrnehmung von psychosozialen Stress, belegt durch eine veränderte Bewertung des Stressors und der neuronalen Antworten, sichtbar werden (Hypothese 2).

3.1.2. Methodik

3.1.2.1. Teilnehmer

Sechzig gesunde, männliche Erwachsene (Durchschnittsalter \pm S.D.: 24,67 \pm 3,89) nahmen nach einer schriftlichen Einwilligung an der Studie teil. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt und in Übereinstimmung mit der neusten Überarbeitung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Probanden hatten laut medizinischer Vorgeschichte und dem Mini-International Neuropsychiatric Interview keine gegenwärtigen oder früheren psychischen Erkrankungen. Zusätzlich hatten sie noch nie verschreibungspflichtige psychoaktive Medikamente und auch in den letzten vier Wochen keine rezeptfreien psychoaktiven Medikamente eingenommen. Die Probanden wurden hinsichtlich des Ziels der Studie zunächst nicht aufgeklärt. Am Ende des Experiments erhielten sie ein

detailliertes Debriefing und eine finanzielle Kompensation für die Teilnahme an der Studie.

3.1.2.2. Experimentelles Design

In dieser Studie verwendeten wir ein randomisiertes, placebo-kontrolliertes, doppelblindes Gruppendesign.

Das Screening der Teilnehmer wurde vor der Testsession durchgeführt. Alle Teilnehmer füllten eine umfassende neuropsychologische Testbatterie aus, um mögliche Unterschiede in der kognitiven Leistung vor dem Verfahren zu kontrollieren (vgl. **Tabelle 3**). Die Kopfrechen-Fähigkeiten der Teilnehmer wurden anhand der Durchschnittszeit gemessen die sie brauchten, um Aufgaben einer computerbasierten Trainingsversion der fMRT Aufgabe durchzuführen. Die ersten Speichelproben zur Bestimmung der Baseline wurden auch zu diesem Zeitpunkt genommen. Zusätzlich wurde die Stimmung und subjektiv wahrgenommene Angst vor und nach dem Experiment durch die Positive Affect Negative Affect Scale (PANAS) und den Spielberger Trait-State Inventory (STAI) erfasst (Spielberger et al., 1970; Watson et al., 1988).

Alle Sessions wurden zwischen 16 und 20 Uhr begonnen, um Konfundierungen durch den zirkadianen Rhythmus des endogenen Cortisols auszuschließen. Alle Teilnehmer mussten sich 30 Minuten in einem ruhigen Raum ausruhen, bevor eine zweite Speichelprobe entnommen wurde. Danach wurden den Teilnehmern OXT oder PLC gemäß aktueller Richtlinien über die Nase zugeführt (Guastella et al., 2013). Dreißig Minuten nach Verabreichung des Nasensprays wurde eine dritte Speichelprobe entnommen und die funktionelle MRT durchgeführt. Nach der fMRT wurde die letzte Speichelprobe genommen und ein Arbeitsgedächtnistest (HAWIE Subtest Zahlenspanne) durchgeführt (Wechsler, 1956). Die Teilnehmer füllten abschließend eine Nachbefragung aus und wurden über die Hintergründe der Studie aufgeklärt.

3.1.2.3. fMRT Paradigma

Die Montreal Imaging Stress Task (MIST) ist eine Adaption des Trier Social Stress Test und induziert sozialen Stress, indem die Teilnehmer Kopfrechenaufgaben lösen sollen und gleichzeitig die Rückmeldung bekommen, dass sie im Gegensatz zu anderen Teilnehmern sehr schlecht abschneiden (Dedovic et al., 2005). Vor Beginn der Session wurden die Teilnehmer angewiesen, möglichst schnell und korrekt zu antworten. Ein zusätzlicher Evaluationsdruck wurde erzeugt, indem die Versuchsleiter die Teilnehmer darüber informierten, dass ihre Leistung über einen Monitor im Kontrollraum von allen Versuchsleitern beobachtet wird. Zwischen den Aufgabenblöcken kommunizierten die Versuchsleiter mit dem Teilnehmer über Kopfhörer, kritisierten ihre –angeblich-mangelhaften Leistungen und erinnerten ihn daran, dass ihre individuelle Leistung nahe der durchschnittlichen Leistung liegen müsse, um die Daten in der Studie verwenden zu können. Zur Durchführung wurde die Software Presentation 14 (Neurobehavioral Systems, Albany, CA) genutzt, die Stimuli wurden blockweise über eine LCD Videobrille (Nordic NeuroLab, Bergen, Norwegen) gezeigt. Insgesamt führten wir drei 6-Minutenblöcke mit einem Zeitlimit und negativen sozialen Feedback ('Stress' Bedingung) und drei 6-Minutenblöcke ohne Zeitdruck und sozialer Evaluation ('kein-Stress' Bedingung) durch. Die Blöcke wurden abwechselnd präsentiert, mit einer 'kein-Stress' Bedingung zu Beginn. In der 'kein-Stress' Bedingung führten die Teilnehmer 60 Sekunden lang zufällige Rechenaufgaben durch. Diese wurden durch eine 5 Sekunden dauernde Aufmerksamkeitsfokussierung eingeleitet, gefolgt von einem Interstimulus Intervall von 20 Sekunden, bei dem ein Fixationskreuz in der Mitte des Displays angezeigt wurde. Die Teilnehmer gaben ihre Antwort der Rechenaufgaben ab, indem sie auf einer Wählscheibe eine Zahl auswählten und einen Knopf drückten. Diese Antwort wurde dann mit der richtigen Lösung verglichen und ein Feedback ('richtig' oder 'falsch') gegeben. In der 'Stress' Bedingung wurde die Zeitbegrenzung durch einen Fortschrittsbalken, der sich von links nach rechts bewegt, verstärkt. Wenn innerhalb des

Zeitrahmens keine Reaktion erfolgte, wurde die Antwort 'ZU LANGSAM' angezeigt. Zusätzlich wurden Leistungsindikatoren (die des Teilnehmers und die durchschnittliche Leistung aller Teilnehmer) gezeigt. Die Darstellung der Aufgabe auf der Videobrille wird beispielhaft in **Abbildung 3** gezeigt. Zu Beginn der Stress Bedingung wurde das Zeitlimit an die durchschnittliche Reaktionszeit des Teilnehmers aus dem Trainingsdurchgang angepasst. Es wurde so eingestellt, dass die Teilnehmer in 60% der Fälle scheiterten. Nach 340 Sekunden Rechnen durfte der Teilnehmer die laufende Aufgabe beenden, auch vor Abschluss des Blocks. Am Ende jedes Blocks gaben die Teilnehmer eine Bewertung über ihren empfundene Belastung auf einer Skala von 1 ('sehr gering') bis 8 ('sehr hoch') ab. Insgesamt dauerte die Aufgabe mit Bewertungen und dem kurzen verbalen Feedback zwischen den Blöcken ungefähr 40 Minuten.

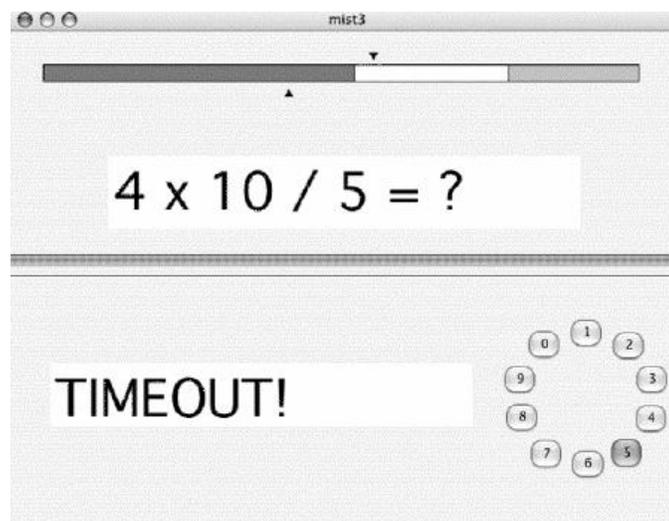


Abbildung 3: Bildschirmansicht der Stressbedingung

3.1.2.4. Neuroendokrine Parameter

Die Speichelproben wurden mit einem handelsüblichen Entnahmegerät genommen (Salivetten, Sarstedt), die Salivetten wurden sofort bei 4180 g für 2 Minuten zentrifugiert und die Aliquots wurden bei -80 °C gelagert. Die Cortisol-Konzentrationen wurden durch ein Electrochemiluminescence Immunoassay bestimmt (Elecsys Cortisol Test, Roche, Mannheim). Die Sensitivität der Analyse wurde auf 0,018 - 63,4 µg/dl eingestellt. Der durchschnittliche Inter- und Intra-Assay-Variationskoeffizient der Analyse war jeweils 3,42% und 12,2%.

3.1.2.5. Auswertung der fMRT Daten

Um die Effekte der OXT Parameter zu untersuchen, wurden Parameterschätzungen der 'Stress', 'kein-Stress' und 'Stress' > 'kein-Stress' Kontraste in T-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Für whole-brain Analysen wurde eine Signifikanzschwelle von $P < 0,05$ angesetzt, die für multiple Vergleiche korrigiert wurde (family-wise error (FWE)). Um die Effekte von OXT weiter spezifizieren zu können, wurden die Parameterschätzungen von aktivierten Clustern im Gyrus Cinguli und Precuneus extrahiert. Die Daten der Aktivierung während der Blöcke gegenüber der Baseline wurden mit der MarsBaR toolbox extrahiert (Brett et al., 2002) (siehe auch <http://marsbar.sourceforge.net/>).

Basierend auf einer vorherigen Studie, die neuronale Korrelate von Stress untersuchte, benutzten wir 6-mm Sphären als ROI zentriert an den MNI Koordinaten (10, 4, -4 und 21, -9, -15), des höchsten berichteten Wertes für den Anterior Cingulate Cortex (ACC) und der Amygdala (Lederbogen et al., 2011). ROI basierte T-Tests für unabhängige Stichproben wurden mit einer Schwelle von $P < 0,05$ berechnet und FWE-korrigiert für multiple Vergleiche, basierend auf der Größe der ROI. Anatomische Klassifikationen wurden mit Hilfe des WFU Pick Atlas, Anatomical Automatic Labeling (AAL) oder

Talairach Daemon (TD) Labels durchgeführt (Lancaster et al., 2000; Maldjian et al., 2003).

3.1.3. Ergebnisse

3.1.3.1. Teilnehmer

Die Experimentalgruppen unterschieden sich weder hinsichtlich demographischer Variablen noch neuropsychologischer Leistung (vgl. **Tabelle 2**). Die vermutete Gruppenzugehörigkeit war zwischen der OXT und PLC Gruppe vergleichbar ($\chi^2_{(1)} = 0,65, P > 0,05$), die Teilnehmer wussten also nicht, ob sie OXT oder PLC erhalten hatten.

Tabelle 2: Demographie und neuropsychologische Leistung

	OXT Gruppe	PLC Gruppe	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>P</i>
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>			
Alter (Jahre)	24,28 (4,37)	24,90 (3,47)	0,63	59	0,53
Bildungsjahre	16,52 (4,56)	17,00 (2,82)	0,50	59	0,62
RTI ^a					
Einfach Reaktionszeit (ms)	336,84 (55,90)	335,49 (60,66)	0,09	56	0,93
Einfach Bewegungszeit (ms)	285,04 (37,11)	274,17 (25,71)	1,31	56	0,20
Fünf Alternativen Bewegungszeit (ms)	313,54 (57,88)	312,10 (41,25)	0,15	58	0,89
Fünf Alternativen Reaktionszeit (ms)	362,54 (87,51)	351,91 (63,78)	0,67	58	0,50
PAL ^b					
Fehler Insgesamt	11,62 (19,66)	7,72 (6,56)	1,06	59	0,29
Mittlere Fehler	2,40 (3,66)	2,03 (6,56)	0,50	56	0,62
SWM – 8 ^c					
Zwischen Fehler	5,72 (5,76)	5,66 (5,69)	0,05	59	0,96
Strategie Wert	13,24 (3,28)	12,88 (2,39)	0,50	59	0,62
Trait Ängstlichkeit ^d	34,52 (4,82)	34,63 (6,67)	0,07	53	0,94
BDI ^e	3,88 (3,62)	2,81 (3,34)	1,15	54	0,26
Momentaner Urbanismuswert ^f	2,97 (0,19)	2,87 (0,43)	1,10	58	0,28
Kindheits-Urbanismuswert ^g	31,75 (11,23)	28,66 (12,34)	1,02	59	0,31

Anmerkungen. Reaktionsgeschwindigkeit auf einen visuellen Reiz, visuelles Gedächtnis und die Fähigkeit räumliche Informationen zu memorieren wurden erfasst durch ^a simple and reaction time task (RTI), the ^bpaired associates learning task (PAL) and the ^cspatial working memory task (SWM), in der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Ängstlichkeit wurde erfasst durch den Spielberger State Trait Anxiety Inventory und Depressive Symptome durch den ^e BDI (Beck's Depression Scale, Version II). ^f Urbanismuswerte im Bereich von 1 bis 3, 1 steht für ländliche Umgebung, 3 für Stadtbewohner. ^g Urbanismuswerte im Bereich von 15 bis 45 wobei 15 Leben auf dem Land indiziert und 45 Leben in der Stadt bis zu einem Alter von 15.

3.1.3.2. Behaviorale Ergebnisse

Eine Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung mit 'Bedingung' (Stress vs. kein-Stress) und 'Zeit' (drei Blöcke) als Innersubjektfaktoren, 'Nasenspray' (OXT vs. PLC) als Zwischensubjektfaktoren und die Stressbewertung als abhängige Variable ergab einen Haupteffekt für 'Bedingung' ($F_{(1,59)} = 94,33; P < 0,01$) mit signifikant mehr berichtetem Stress in der 'Stress' Bedingung ($M \pm SD = 5,19 \pm 1,71$) verglichen mit der 'kein-Stress' Bedingung ($3,72 \pm 1,37$), aber keine weiteren Interaktionen. Allerdings zeigte eine explorative Analyse, dass die OXT Gruppe (Unterschied zwischen 'Stress' und 'kein-Stress': $1,97 \pm 1,37$) im Vergleich zur PLC Gruppe bereits im ersten Block deutlich mehr Stress empfand ($1,19 \pm 1,33$) ($t_{(59)} = 2,05, P < 0,05$), während die Stressbewertungen der PLC Gruppe über die Zeit anstiegen (vgl. **Abbildung 4**).

Des Weiteren untersuchten wir Effekte von OXT auf Angstmaße und Arbeitsgedächtnisleistung. Während OXT den globalen Angstzustand und das Arbeitsgedächtnis, gemessen mit dem STAI und dem HAWIE Subtest Zahlenreihe (alle $P_s > 0,05$) nicht signifikant beeinflusste, führte die Stressaufgabe in der OXT Gruppe allerdings zu signifikant höherer Besorgtheit (post minus prä STAI Item 'besorgt': $0,30 \pm 0,79$) als in der PLC Gruppe ($-0,04 \pm 0,33$) ($t_{(56)} = 2,13; P < 0,05$).

3.1.3.3. Endokrine Parameter

Eine ANOVA mit Messwiederholung mit 'Zeit' (Screening, Baseline, prä und post Stress) als Innersubjektfaktor, 'Nasenspray' (OXT vs. PLC) als Zwischensubjektfaktor und der Cortisolgehalt des Speichels als abhängige Variable zeigten einen Haupteffekt für Zeit ($F_{(3,59)} = 13,68, P < 0,01$; vgl. **Abbildung 4**), was belegt, dass die Aufgabe erfolgreich eine endokrine Stressreaktion auslöste. Allerdings gab es weder einen Haupteffekt noch einen Interaktionseffekt der Behandlung (alle $P_s > 0,05$). Wir untersuchten auch mögliche Moderatorvariablen (Persönlichkeits-Trait

Ängstlichkeit, Sportlichkeit und frühe Trennung von den Eltern), durch den Einschluss von Median-dichotomisierte Variablen in die ANOVA, konnten aber keinen Haupt- oder Interaktionseffekt finden (alle $P_s > 0,05$). Da Traumata in der Kindheit als Faktor für die Veränderung von OXT Konzentration bekannt sind, identifizierten wir Teilnehmer ($N = 5$) mit traumatischen Kindheitserlebnissen und wiederholten die Analyse mit einer reduzierten Stichprobe, konnten aber keine veränderten Ergebnisse erzielen (Heim et al., 2009).

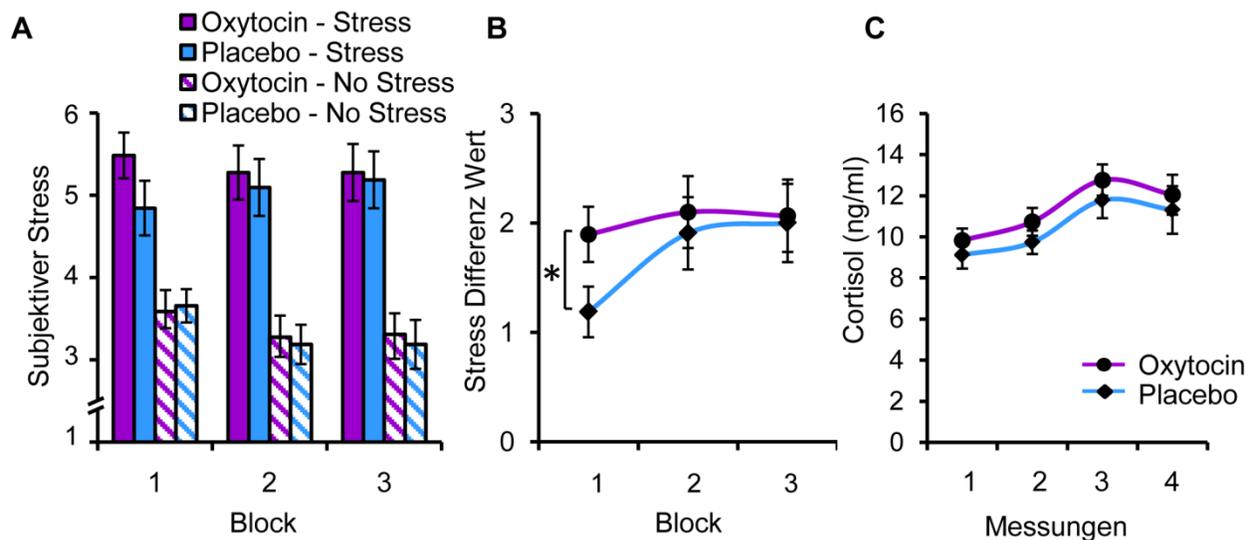


Abbildung 4: Effekte von OXT auf die Verarbeitung von Stress (**A+B**) OXT führte zu einem Zuwachs von subjektiv geschätztem Stress während des ersten Blocks der 'Stress'-Bedingung. (**B+C**) OXT hatte keinen Effekt auf den Cortisolspiegel im Speichel. $*P < 0,05$

3.1.3.4. fMRT Ergebnisse

Stressbedingte neuronale Aktivierung (Haupteffekt der Aufgabe: [Stress > kein-Stress]) waren in weiten Teilen des neuralen Netzwerkes, einschließlich des Precuneus, Superior Temporaler Gyrus, Cingulum und des mittleren frontalen Gyrus sichtbar. OXT hatte keine unspezifischen globalen Effekte, es fand sich also kein Haupteffekt der

Behandlung ([OXT > PLC] und [PLC < OXT]). Um die spezifischen Effekte von OXT auf die neuronalen Substrate von Stress zu untersuchen, kontrastierten wir die mit Stress assoziierte Aktivierung in der OXT und der PLC Gruppe [OXT^{Stress > kein-Stress} > PLC^{Stress > kein-Stress}]. Die Analyse dieses Kontrasts auf whole-brain Niveau zeigte, dass die stressbedingte Aktivität unter Einfluss von OXT in einem weiten Cluster von hinteren Teilen des Gyrus Cinguli bis zum Precuneus signifikant höher war, als unter PLC (Höchstwert MNI mm x, y, z: 3, -43, -6, $Z_{(58)} = 3,98$; -6, -40, 37, $Z_{(58)} = 3,73$; und -18, -46, 31, $Z_{(58)} = 3,71$; $k = 116$, Family Wise Error korrigiert: $P_{FWE} < 0,01$; vgl. **Abbildung 5** und **Tabelle 3**). Eine zusätzliche Analyse, basierend auf der ACC-vordefinierten ROI zeigte, dass OXT auch die stressbedingte Aktivität in dieser Region erhöhte (Höchstwert MNI mm x, y, z = 9, 20, 22, $Z_{(58)} = 3,10$, $P = 0,02$, vgl. **Abbildung 5**). Im Gegensatz dazu wurden keine signifikanten Effekte der ROI-basierten Analyse auf die Amygdala gefunden. Um mögliche zeitabhängige neuronale Effekte von OXT zu untersuchen, fügten wir die Kontraste [Stress > kein-Stress] in eine ANOVA mit Messwiederholung und 'Nasenspray' (OXT vs. PLC) als Zwischensubjektfaktor und 'Block' (erster, zweiter, dritter) als Innersubjektfaktor ein. Die Analyse zeigte keine signifikante Interaktion zwischen Nasenspray und Block (alle $P_{FWES} > 0,05$).

Die Untersuchung der extrahierten Parameterschätzungen bestätigte, dass alle drei signifikanten Regionen die stärksten neuronalen Reaktionen auf sozialen Stress unter OXT aufweisen (vgl. **Abbildung 5**). *T*-Tests für abhängige Messungen zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Schätzungen der 'Stress' und 'kein-Stress' Bedingung für die Höchstwerte des Precuneus ($t_{(28)} = -2,56$, $P < 0,01$), des PCC ($t_{(28)} = -5,00$, $P < 0,01$) und des ACC ($t_{(28)} = -3,12$, $P < 0,01$) in der OXT-Gruppe. Unter PLC unterschieden sich nur die Schätzungen für den Precuneus signifikant ($t_{(30)} = 3,05$, $P < 0,01$).

Tabelle 3: Aktivierungstabelle GLM Analyse

Region ^a		Cluster Größe	Peak Z	MNI Koordinaten		
				x	y	z
Kontrast OXT [Stress >kein Stress] > PLC [Stress >Kein Stress]						
R	Cingulum	116 [#]	3,98*	3	-43	40
L	Cingulum		3,73*	-6	-40	37
L	Precuneus		3,71*	-18	-46	31
Kontrast Stress > Baseline über beide Gruppen						
R	Cingulum	14414 ⁺	<i>Inf</i> **	27	-67	37
R	Precuneus			12	-67	52
L	Mittlerer Occipitaler Gyrus			-27	-88	16
R	Superiorer Temporaler Gyrus	92 ⁺	6,44**	60	-37	19
R	Mittlere Frontaler Gyrus	20 ⁺	6,63**	27	56	-8
R	Mittlerer Frontaler Gyrus	4 ⁺	5,03**	45	53	-2
L	Cingulum	1 ⁺	4,87*	-15	-25	40
L	Mittlerer Frontaler Gyrus	1 ⁺	4,76*	-21	53	-8

* $P < 0,05$ FWE und ** $P < 0,01$ FWE korrigiert. #Cluster Schwelle 0,001 +Cluster Schwelle 0,0001
^aTalairachDemon (TD) Benennung.

Des Weiteren führten wir eine Korrelationsanalyse durch und entdeckten signifikante Assoziationen zwischen den Stressbewertungen des ersten 'Stress' Blocks in

der OXT Gruppe und den dazugehörigen Parameterschätzungen des ACC (Höchstwert MNI mm $x, y, z = 12, 17, 25, r = 0,39, P < 0,05$) und des Precuneus (Höchstwert MNI mm $x, y, z = 3, -43, 40, r = 0,48, P < 0,01$). Diese Ergebnisse zeigen, dass die neuronale Stressreaktion unter OXT bei Teilnehmern stärker war, die von einem höheren Stressempfinden berichteten. Es gab keine weiteren Korrelationen in anderen Bedingungen (alle $P_s > 0,05$).

Insgesamt zeigten die Teilnehmer also unter Oxytocin vermehrte Aktivität im Precuneus wie auch in den anterioren und posterioren Teilen des Cingulum und diese neuronalen Veränderungen korrelieren mit Stresseinschätzungen.

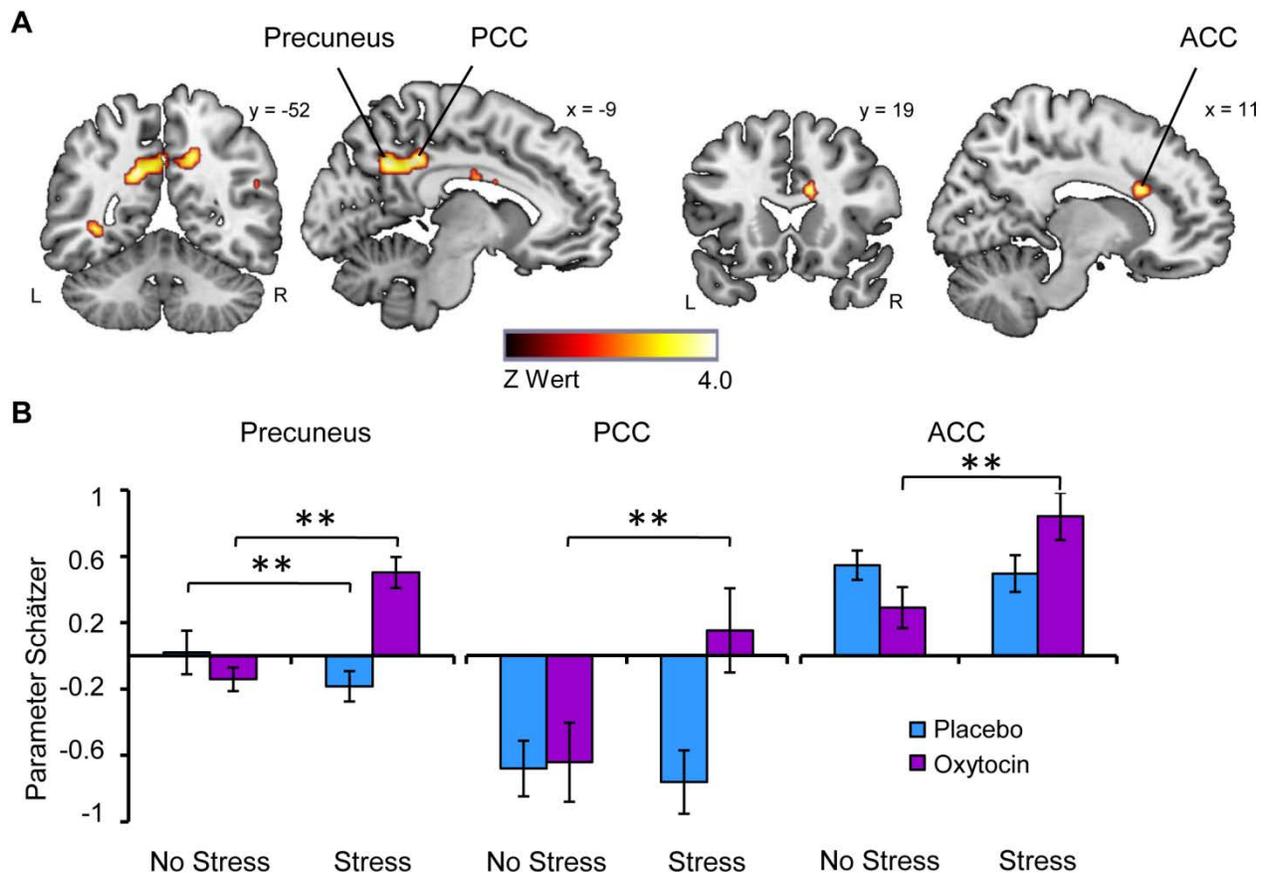


Abbildung 5: (A+B) Effekte von OXT auf die neurale Verarbeitung von Stress. OXT führte zu einer gesteigerten Aktivität im Precuneus, PCC und ACC unter Stress. *Abkürzungen.* PCC, posterior cingulate cortex, ACC, anterior cingulate cortex, $**P < 0,01$.

3.1.4. Interpretation

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die modulatorischen Effekte von IN OXT auf verhaltensbezogene Ratings und physiologische Substrate von sozialem Stress. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Behandlung mit OXT zu einer erhöhten Wahrnehmung von initial empfundenen Stress führt, was sich auch in stärkeren Stressreaktionen im Cingulum und Precuneus bemerkbar macht. Darüber hinaus war das Level des empfundenen Stresses positiv mit Aktivität im anterioren Cingulum und Precuneus korreliert. Diese Ergebnisse stützen unsere zweite Hypothese, dass OXT einen selbst-referentiellen Verarbeitungsbias induzieren kann, was zur stärkeren

Wahrnehmung und Bewusstsein über psychosozialen Stress führt. Interessanterweise ging die vermeintliche Steigerung der selbst-referentiellen Verarbeitung nicht mit einem erhöhten Cortisollevel einher, was nahelegt, dass eine verbesserte Wahrnehmung von psychosozialen Stress nicht automatisch mit der stärkeren Aktivierung der Stressachse verbunden ist. Unsere Befunde zum unveränderten Cortisollevel sind vereinbar mit der Ansicht, dass die Effekte von OXT auf psychosozialen Stress kontextabhängig sind (Heinrichs et al., 2003; Olf et al., 2013).

Während es aus Tierstudien Belege dafür gibt, dass stresserzeugende Ereignisse die endogene Freisetzung von OXT triggern und OXT positive Effekte haben kann, indem es die stressbedingte Aktivität der Stressachse verändert, sind die Ergebnisse bei Menschen weniger eindeutig (Shahrestani et al., 2013). Es wurde zum Beispiel berichtet, dass akuter Stress die OXT Ausschüttung zumindest in spezifischen Teilstichproben stimuliert (Sanders et al., 1990; Pierrehumbert et al., 2010; Seltzer et al., 2013), wohingegen zwei Studien keine OXT Antwort auf einen psychosozialen Stressor finden konnten (Grewen et al., 2005; Light et al., 2005). Unlängst demonstrierten Cardoso et al. (2013), dass OXT die durch physische Belastung ausgelöste Cortisolreaktion vermindert. Unsere Ergebnisse, dass eine einzige Dosis intranasal verabreichten OXT die Cortisolreaktion auf psychosozialen Stress nicht beeinflusst, steht in Einklang mit vorherigen Studien, welche ähnliche behaviorale Paradigmen benutzten (Simeon et al., 2011; de Oliveira et al., 2012). In Situationen, in denen die experimentelle Manipulation den Cortisolgehalt des Speichels nicht beeinflusst, könnte OXT die Aktivität der Stressachse vermindern, wobei dieser modulierende Effekt selbst auf Kindheitserfahrungen beruhen könnte (Meinlschmidt and Heim, 2007; Ditzen et al., 2012; Linnen et al., 2012). Es gibt zudem Studien mit negative Ergebnissen, bei denen OXT entweder keinen modulatorischen Effekt hatte oder eine verstärkte Alpha-Amylase im Speichel auslöste, was für stressbedingte sympathische Aktivität steht (Burri et al., 2008; Ditzen et al., 2012; Weisman et al., 2013). Die Abwesenheit eines

Effektes des OXT auf das Cortisollevel legt nahe, dass erhöhtes subjektives Bewusstsein für den Stressor die Anti-Stress Effekte von OXT aufhebt, welche bei sozialer Unterstützung gefunden werden (Heinrichs et al., 2003).

Unsere fMRT Ergebnisse dokumentieren unter OXT Einfluss eine erhöhte Aktivität in einem neuronalen Netzwerk, das sowohl den Precuneus als auch posteriore und anteriore Teile des Cingulum umfassen. ACC und Precuneus wurden bisher mit Selbstwahrnehmung und interorezeptiven Bewusstsein in Zusammenhang gebracht, davon ausgehend, dass das Peptid eine stärker selbstbezogene Verarbeitung vereinfacht und die bewusste Wahrnehmung des durch unsere Stressaufgabe induzierten negativen sozialen Feedbacks verbessert (Lou et al., 2004; Cabanis et al., 2013). Erhöhte Reaktionen im Cingulum könnten eine verbesserte emotionale Wahrnehmung von psychosozialen Stress widerspiegeln, so konnte häufig gefunden werden, dass diese Region auf Signale sozialen Stresses sensitiv reagiert (Lederbogen et al., 2011). Höhere berichtete Stresslevel zu Beginn der Untersuchung stimmen mit der Ansicht überein, dass OXT die Salienz sozialer Information erhöht (Prehn et al., 2013). Folglich wird ein höheres aufgabenbezogenes und emotionales Engagement der Teilnehmer erzeugt. Dagegen stellen ACC und Precuneus zudem Schlüsselregionen des neuralen Ruhenetzwerks dar; OXT induzierte neuronale Reaktionen könnten also mit auch Aufgaben-unabhängigen Gedanken in Zusammenhang stehen. Angesichts der gefundenen Zusammenhänge mit behavioralen Stressratings halten wir es jedoch für wahrscheinlicher, dass die neuronalen Aktivierungen ein verändertes Stressempfinden widerspiegeln.

Außerdem gehört der Precuneus zu einem weitverteilten neuralen Regelkreis von kortikaler und subkortikalen Regionen höherer Ordnung und ist für verschiedenste Verhaltensfunktionen, von einfachen zielgerichteten Handbewegungen bis zum Bewusstsein zuständig (Lou et al., 2004; Grefkes et al., 2008). Wir können also nicht auf einen bestimmten kognitiven Prozess schließen, obwohl unsere behavioralen Ergebnisse die Annahme einer verbesserten Stresswahrnehmung stützen. Cavanna and

Trimble (2006) führten eine funktionelle Untergliederung des Precuneus ein, wobei die anterioren Teile Strategien ich-bezogenen bildlichen Vorstellungsvermögens und die posterioren Teile den erfolgreichen Abruf von episodischen Gedächtnisinhalten umfassen. In Übereinstimmung mit unserer Interpretation, liegt der Cluster Höchstwert von OXT in unserer Studie in der anterioren Untergruppe. Wir konnten keine OXT Effekte auf andere kortikale Mittellinienstrukturen finden, welche bei der selbst-referentiellen Verarbeitung involviert sein sollen (Northoff et al., 2011). Allerdings wurde erst kürzlich vermutet, dass die Aktivität spezifischer Strukturen von verschiedenen Faktoren wie Aufgabenschwierigkeit abhängen könnte (Yaoi et al., 2013). Merkmale der Aufgabe könnten auch erklären, warum wir im Gegensatz zu vorherigen Studien keine Aktivität in Regionen fanden, welche mit Stress assoziiert sind, wie zum Beispiel im rechten temporo-parietalen Übergangsbereich, dem Posterioem Cingulum, der Insula und dem Hypothalamus. Zum Beispiel nahmen Lederbogen et al. (2011) zusätzlich zu den Kopfrechenaufgaben eine mentale Rotationsaufgabe in ihre Version des MIST auf und die neuronale Signatur von Stress kann über verschiedene Stressoren variieren (Dedovic et al., 2009). Lederbogen und Kollegen (2011) erzwangen im Gegensatz zu unserer Studie (60%) auch eine höhere Fehlerrate (60-75%). Bezieht man mit ein, dass die individuelle Leistung in der Aufgabe durch Zeitdruck moduliert wird, ist es sehr wahrscheinlich, dass dieser Proxy für die induzierte kognitive Belastung zum neuronalen Aktivierungsmuster beiträgt. Obwohl sozialer Stress mit kognitiver Verarbeitung interagieren kann (Dickerson and Kemeny, 2004), wurde kein Effekt des OXT in der 'Kein-Stress' Kontrollbedingung gefunden, was nahelegt, dass OXT speziell die Stresskomponente erhöht. Zuerst mag die Abwesenheit eines Effekts von OXT auf die Amygdala erstaunen. Tatsächlich wurden anxiolytische Wirkungen von OXT häufig von verringerter Aktivität der Amygdala abgeleitet, allerdings hängt die Aktivierung der Amygdala im MIST von der momentanen Urbanität ab (Kirsch et al., 2005). Der Großteil unserer Teilnehmer lebte in Städten und in unserer Stichprobe rief der MIST

keine Antwort der Amygdala hervor und behinderte somit jegliche pharmakologische Herunterregelung.

Unsere Ergebnisse stimmen mit der Annahme überein, dass OXT Effekte kontextabhängig sind und wir vermuten, dass OXT Gabe gleichzeitig soziale Unterstützung benötigt, um das Cortisollevel reduzieren zu können. Diese Annahme passt gut zu aktuellen Befunden von Prairiewühlmäusen, da wir aber die soziale Unterstützung nicht experimentell manipulierten, sollten zukünftige Studien die Testung dieser Hypothese gewährleisten (Smith and Wang, 2014). Unsere Ergebnisse können nicht mit veränderten kognitiven Fähigkeiten erklärt werden, da OXT keinen Einfluss auf einen später durchgeführten Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnistest hatte. Des Weiteren kontrollierten wir mögliche Konfundierungen durch Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Entwicklungserfahrungen oder Bindungsstile, allerdings veränderten sich unsere Ergebnisse nicht, als diese Variablen zusätzlich in die Analyse mit aufgenommen wurden. Wir kontrollierten auch mögliche Einflüsse des Lebens und Aufwachsens in einer Stadt, welche nachweislich die neuronalen Substrate des psychosozialen Stresses eben der Aufgabe verändert, wie sie auch in unserer Studie benutzt wurde (Lederbogen et al., 2011). Gegeben der Häufung von Personen, die in einer nicht ländlichen Gegend leben, konnten wir keine Variation von OXT Effekts als Funktion des Wohnortes finden. Beachten sollte man hierbei, dass wir in der vorliegenden Studie nur männliche Freiwillige testeten und da OXT geschlechtsdimorphe Effekte zu haben scheint, ist eine Extrapolation der Ergebnisse auf Frauen eingeschränkt (Lischke et al., 2012).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse unserer Studie darauf hinweisen, dass die Gabe einer 24 IU Dosis Oxytocin die Wahrnehmung psychosozialen Stresses erleichtert, während die Aktivität der Stressachse und endokriner Messungen unverändert bleibt. Unsere Interpretation einer durch OXT induzierten selbstreferentiellen Verarbeitungsbias des negativen Kontexts könnte erklären, warum

vorherige klinische Studien mit gleichem Dosierschema keine nützlichen Effekte von OXT als Zusatz zur psychotherapeutischen Behandlung von stressbedingten Störungen zeigten (Macdonald et al., 2013).

3.2. Effekte von intranasalem Oxytocin auf emotionales Lernen

Eine wichtige Überlebensfunktion von Menschen und Tieren ist das Erkennen und Vermeiden von Gefahr. Ein übergreifender Mechanismus zur Erkennung von Gefahr ist Angst. In der Evolution haben sich diejenigen Individuen fortgepflanzt, die erfolgreich Angst vor Gefahren entwickelt haben.

Insbesondere Familien oder Sippen mit Nachwuchs mussten sich flexibel an neue Lebensumstände anpassen und adaptiv Angst vor gefährlichen Situationen entwickeln. Das Leben in Gruppen und soziale Miteinander hatte in mehrfacher Hinsicht Vorteile für das Überleben wie Arbeitsteilung und gemeinsame Nutzung von Ressourcen. Aber auch der Schutz des Nachwuchses vor Bedrohungen war eine zentrale Funktion. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Familien sich biologisch durch das evolutionär hoch konservierte OXT aneinander gebunden fühlen. OXT hat grundlegende Funktionen in der Mutter-Kind-Bindung, Paarbindung und sozialen Annäherung (Feldman et al., 2010; Scheele et al., 2012; Scheele et al., 2013; Preckel et al., 2014a).

Ein grundlegender Prozess zum Lernen von Angst ist Furchtkonditionierung nach Pawlow. Dabei wird ein ursprünglich neutraler Stimulus (CS+), z.B. ein Bild oder Ton, mit einem aversiven Stimulus (UCS), z.B. ein Schmerzreiz oder ein unangenehmer Geruch, gepaart präsentiert. Der aversive Reiz führt zu einer Angst- oder Schreckreaktion, der konditionierten Response (CR). Nach mehrfacher paralleler Präsentation führt allein die Präsentation des ehemals neutralen Reizes zur CR (Maren, 2001).

Ein weiterer Prozess ist die sogenannte Extinktion. Wird der CS+ anschließend wiederholt ohne den UCS dargeboten, kommt es zu einer Verringerung der CR. Dabei konnte gezeigt werden, dass nicht die gelernte Verbindung mit Gefahr gelöscht wird, sondern vielmehr eine neue Verknüpfung mit Sicherheit erlernt wird, welche die

ursprüngliche Angst überlagert. Findet die Extinktion nicht nachhaltig genug statt, kann die ursprüngliche Angst also wieder auftreten (Hermans et al., 2006).

Dieser Prozess der Konditionierung und der Extinktion ist ein etabliertes Verfahren zur experimentellen Modulation emotionalen Lernens, der sowohl in Tier- als auch in Humanstudien eingesetzt wird.

An Angst im Allgemeinen, sowie Furchtkonditionierung und -extinktion im Speziellen, sind neural vor allem cinguläre Bereiche beteiligt, sowie die Amygdala als Kernregion der Furcht und Präfrontale Areale, welche die Furchtreaktionen durch die Amygdala kontrollieren (Büchel and Dolan, 2000; Fanselow and Sterlace, 2014). Eine Modulation von Konditionierung und Extinktion ist nicht nur grundlagen-wissenschaftlich, sondern auch therapeutisch von Interesse, da die Mechanismen der Extinktion unter anderem bei Expositionsverfahren der Verhaltenstherapie zum Einsatz kommen. In Tierstudien konnten bereits anxiolytische Effekte von OXT nachgewiesen werden, insbesondere auf die Konditionierung von Furcht (Knobloch et al., 2012). In Humanstudien gibt es nur wenig Evidenz und keine Erkenntnisse über neurale Grundlagen. Insgesamt deutet aber vieles darauf hin, dass OXT sowohl Konditionierung als auch Extinktion substantiell beeinflusst (Petrovic et al., 2008; Acheson et al., 2013).

3.2.1. Effekte von intranasalem Oxytocin auf Furchtkonditionierung

Menschen sind von Anbeginn der Evolution an soziale Wesen. Das Sozialverhalten und die entsprechende Hirnstruktur müssen also einen Vorteil für das Überleben gehabt haben. Es gibt Ansätze, die die Vergrößerung des Hirns im Laufe der Evolution mit dem Entstehen monogamer Paarbindung in Zusammenhang bringen (Dunbar and Shultz, 2007).

Um das Überleben des Nachwuchses in einer feindlichen Umgebung zu sichern, war es von großer Wichtigkeit, Bedrohungen zu erkennen, seien es Raubtiere, verfeindete Clans oder Naturkatastrophen (Öhman and Mineka, 2001). Das Erkennen und Vermeiden von Gefahren wird neurobiologisch durch Angst erlernt (Herry and Johansen, 2014). Der zugrunde liegende Mechanismus des emotionalen Lernens kann experimentell durch Pawlow'sche Konditionierung modelliert werden (Maren, 2001).

Ob das Sozialverhalten der Menschen einen Einfluss auf die Fähigkeit zur Furchtkonditionierung hat, wurde bisher noch nicht neurowissenschaftlich erforscht. Für das Sozialverhalten in großem Maße verantwortlich, sowie auch für die monogame Paarbindung, ist OXT (Scheele et al., 2013). Es gibt bereits Hinweise auf modulatorische Effekte von OXT auf soziales Lernen und emotionales Gedächtnis (Hurlemann et al., 2010; Striepens et al., 2012).

Anxiolytische Effekte wurde bei Tieren nach einer Konditionierung bereits nachgewiesen (Knobloch et al., 2012). Dabei wurde optogenetisch endogenes OXT evoziert. Beim Menschen sind die anxiolytischen Effekte im Sinne einer gedämpften Amygdala (Kirsch et al., 2005) belegt. Nach einem Konditionierungsparadigma war auch die Bewertung der CS+ durch OXT positiver (Petrovic et al., 2008). Jedoch wurden auch die verstärkte Reaktionen auf unvorhersehbare Bedrohungen belegt (siehe auch 1.3) (Grillon et al., 2013; Guzman et al., 2013). Der zugrunde liegende Prozess der Konditionierung wurde bisher noch nicht experimentell durch OXT moduliert. Insgesamt spricht allerdings alles dafür, dass OXT einem substanziellen Einfluss Pawlow'sche Konditionierung hat. Daher wurde im vorliegenden Projekt eine Studie realisiert, welche Pawlow'sche Konditionierung während fMRT und psychophysiologischer SCR Messung umsetzt. Dabei handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-, Proof-of-Concept-Studie, welche die grundsätzliche Modulationsmöglichkeiten in gesunden Probanden untersucht. Wir hatten die

Hypothese, dass OXT den Lernprozess unterstützt, was in neuraler Aktivität, sowie psychophysiologischen Maßen und Verhalten sichtbar werden sollte.

3.2.2. Methode

3.2.2.1. Teilnehmer

Siebenundneunzig gesunde, männliche Rechtshänder nahmen an der Studie teil nachdem sie sich schriftlich einverstanden erklärt hatten. Dabei wurden 62 davon außerdem dem Folgeprojekt der Extinktion zugewiesen.

Die Studie ist von der Ethikkommission der Uni Bonn genehmigt worden (Antrag Nr. 329/12) und wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Probanden waren frei von aktueller oder vergangener körperlicher Krankheit, was mit dem Mini-International Neuropsychiatrischen Interview erfasst wurde (Sheehan et al., 1998). Außerdem waren sie Nicht-Raucher, hatten noch nie verschreibungspflichtige, zentral aktive Medikamente genommen und auch keine anderen verschreibungspflichtigen Medikamente innerhalb der letzten vier Wochen. Die Probanden wurden über das Studienziel im Ungewissen gelassen und erhielten erst am Ende eine ausführliche Aufklärung und eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

3.2.2.2. Experimentelles Design

In dieser Studie verwendeten wir ein randomisiertes, parallel-Gruppen, placebo-kontrolliertes, doppelblindes Design. Per Zufall erhielten die Freiwilligen entweder intranasales OXT (24 IU; Syntocinon-Spray, Novartis; drei Stöße pro Nasenloch, jeder mit 4IU OXT) oder ein PLC Nasenspray vor dem Konditionierungsparadigma. Das Screening der Probanden wurde vor der Testsession durchgeführt. Alle Teilnehmer füllten eine umfassende neuropsychologische Testbatterie aus, um mögliche Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen den Gruppen zu kontrollieren (vgl.

Tabelle 4). Die Teilnehmer führten sich das OXT oder PLC selbst intranasal gemäß aktueller Richtlinien zu (Guastella et al., 2013). Das Experimentelle Design ist schematisch in **Abbildung 6** gezeigt.

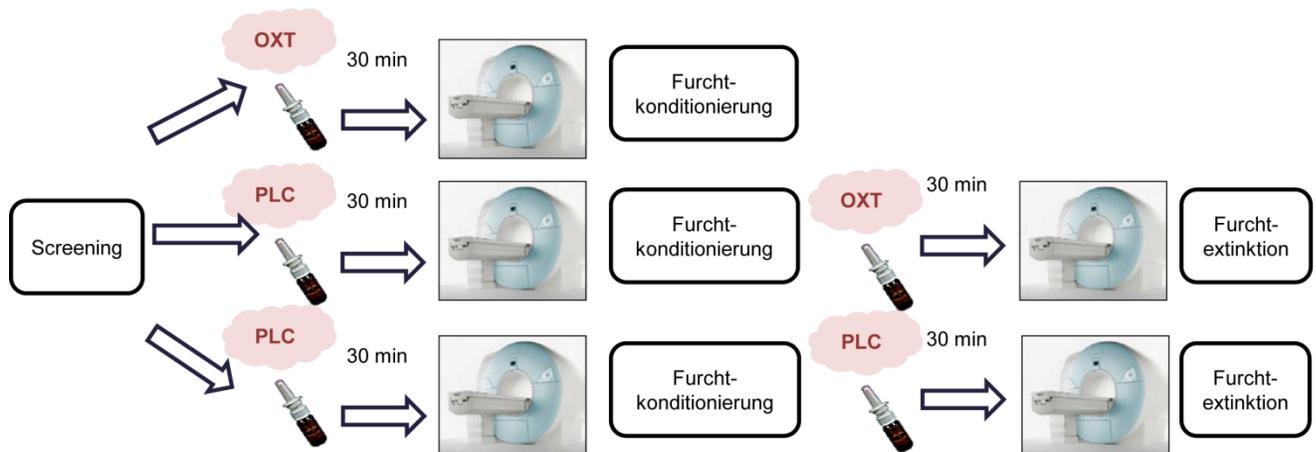


Abbildung 6: Ablaufschema für die Konditionierungs-/Extinktionsstudie. *Abkürzungen.* OXT, Oxytocin, PLC, Placebo.

3.2.2.3. fMRT Konditionierung / Extinktionsparadigma

Zur Durchführung wurde Presentation 14 (Neurobehavioral Systems, Albany, CA) genutzt, die Stimuli wurden über eine LCD Videobrille (Nordic NeuroLab, Bergen, Norwegen) gezeigt. Die Stimuli waren zwei Häuser und zwei aus der Karolinska Datenbank ausgewählte neutrale, männliche Gesichter (Lundqvist et al., 1998). Die Gesicht CS+ und Haus CS+ Stimuli wurden mit einer 70% Kontingenz zusammen mit dem UCS gezeigt, wohingegen das Gesicht CS- und das Haus CS- nie mit dem UCS gepaart wurden. Die beiden gleichen Stimuli von Gesicht und Haus wurden für alle Teilnehmer genutzt, die CS+ und CS- Zuordnung innerhalb der beiden Stimuluspaare wurde über die Gruppen ausbalanciert. Die Teilnehmer wurden an die Stimuli habituiert (Gesicht CS+, Gesicht CS-, Haus CS+, Haus CS-), indem sie ihnen außerhalb des Scanners vor der Konditionierungsphase gezeigt wurden. Während der gesamten

Konditionierungsphase wurden alle CS+ und CS- Stimuli randomisiert insgesamt 30 Mal für 4000ms gezeigt (Einschränkung: es gab keine zwei aufeinander folgenden Präsentationen des CS). Der CS+ wurde in 70% der Fälle mit einem Schock gepaart. Das Paradigma ist schematisch in **Abbildung 7** dargestellt.

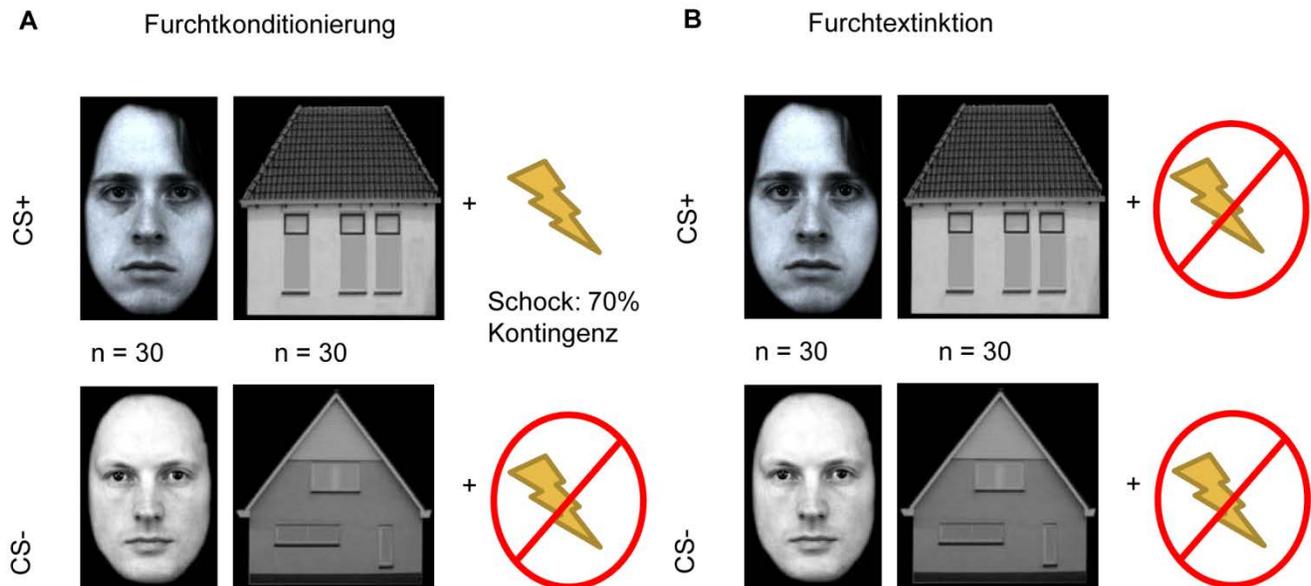


Abbildung 7: (A) Konditionierungsparadigma.(B)Extinktionsparadigma.

Die CSs wurden durch ein variables Interstimulus Intervall getrennt, welches 8 bis 11s lang war, während dieser Zeit sahen die Personen ein zentrales Fixationskreuz (low-level Baseline). Um ein aufmerksames Bearbeiten sicherzustellen, wurden 50% der Teilnehmer instruiert für das Gesicht die rechte Antworttaste zu drücken und die linke Antworttaste für ein Haus, bei den anderen 50% umgekehrt. 2/3 der Teilnehmer nahmen anschließend am Extinktionsexperiment (siehe 3.2.5) teil, während 1/3 entlassen wurde.

Die Teilnehmer füllten vor und nach der Konditionierungs- und Extinktionsphase das Spielberger Trait-State Anxiety Inventar (STAI) und die Positive Negative Affective Scale (PANAS) aus (Spielberger et al., 1970; Watson et al., 1988).

3.2.2.4. Psychophysiologische Messungen und elektrische Stimulation

Der UCS war ein kurzer, 2 ms andauernder elektrischer Schock, der individuell angepasst wurde auf "sehr unangenehm aber noch nicht schmerzhaft". Während der Konditionierungsphase wurde die SCR auf dem Tenar und Hypotenar der linken (nicht-dominanten) Hand simultan mit den MRT Scans aufgezeichnet.

3.2.2.5. Verarbeitung der psychophysiologischen Daten

In Übereinstimmung mit vorherigen Untersuchungen wurde die SCR als Maximum des SCR Signals im Zeitfenster von 5s nach dem CS Onset minus eines SCR Baseline Wertes definiert (Kalisch et al., 2009; Becker et al., 2013). Um inter-individuelle Unterschiede bezüglich des Hautleitwerts auszugleichen, wurden die SCR Reaktionen auf den CS+ in Vergleich zum CS- gesetzt und die Reaktion auf den UCS z-transformiert.

3.2.2.6. Verarbeitung der endokrinen Messung

Die Speichelproben wurden mit kommerziellen Messsystemen (Salivetten, Sarstedt) entnommen und anschließend direkt zentrifugiert (4180 g für 1 min). Die Aliquots wurde bei -80°C gelagert bis schließlich die Cortisolkonzentrationen mit einem Elektrochemiluminescence Immunoassay (Elecsys Cortisol Test, Roche, Mannheim) analysiert wurden. Die Sensitivität der Assays lag bei 0,018 - 63,4 µg/dl. Der mittlere inter- und intra-Assay Variationskoeffizient betrug 3,42% bzw. 12,2%.

3.2.2.7. Akquise und Analyse der fMRT Daten

Zur statistischen Analyse wurde eine Zwei-Level Auswertung basierend auf dem Allgemeinen Linearen Modell, wie es in SPM8 implementiert ist, genutzt. Auf dem ersten Level wurden die vier Bedingungen (Gesicht CS+, Gesicht CS-, Haus CS+, Haus CS-) definiert und in einem mini Epochs Design modelliert, überlagert mit der hämodynamischen Reaktionskurve (HRF) (Friston et al., 1994). Regressoren für die frühe und späte Phase der Konditionierung wurden einzeln definiert, um phasenspezifische Effekte genauer betrachten zu können. Die Bewegungsparameter wurden als Konfundierungen in die Design-Matrix aufgenommen. Jede Experimentalbedingung wurde relativ zur low-level Baseline verglichen und Unterschiede zwischen jeder Bedingung wurden für die OXT und die PLC Gruppe einzeln berechnet. Um die allgemeinen mit der Extinktion zusammenhängenden Effekte für OXT zu untersuchen und die statistische Power zu erhöhen, wurden die Parameterschätzungen der allgemeinen 'CS+', 'CS-' Kontraste in beiden Phasen der Extinktion einer separaten 2 x 2 ANOVA mit dem Innersubjekt-Faktor 'Art des Stimulus' (CS+, CS-) und den Zwischensubjekt Faktor 'Behandlung' (OXT, PLC) auf dem zweiten Level zugeordnet. Für das whole-brain Niveau wurde eine Signifikanzschwelle von $P < 0,05$ verwendet und auf multiple Vergleiche (FWE) korrigiert. Um einen Haupteffekt der Behandlung zu finden, wurden Schätzungen der Kontraste aller Stimuli mit einem *T*-Test für unabhängige Stichproben auf dem zweiten Level untersucht. Um die Spezifität des OXT Effekts weiter zu untersuchen wurden die Parameterschätzungen von den aktivierten Clustern extrahiert. Die Daten für die Aktivierung während der Stimuli vs. Baseline Aufnahme wurden mit Hilfe der MarsBar toolbox extrahiert (siehe auch: <http://marsbar.sourceforge.net/>) (Brett et al., 2002).

Basierend auf vorherigen Studien zur Untersuchung der neuronalen Effekte von OXT(Eckstein et al., 2014a)nutzten wir automatisches anatomisches Labeln der ROIs für

Teile des Cingulums. ROI basierte Zweistichproben T -Tests wurden mit einer Signifikanzschwelle von $P < 0,05$ und für multiple Vergleiche FWE korrigiert basierend auf der Größe der ROI. Anatomische Klassifikationen wurden mit dem WFU Pick Atlas, aal oder TD Labels durchgeführt (Lancaster et al., 2000; Maldjian et al., 2003).

3.2.3. Ergebnisse

3.2.3.1. Behaviorale Ergebnisse

Die Einschätzung der Ängstlichkeit nach der Konditionierung, erfasst mit dem STAI, wurde an die Baseline-Messung korrigiert. Die Differenzen wurde mittels eines T -Tests für unabhängige Stichproben betrachtet und ergaben eine signifikant höhere, durch Konditionierung induzierte, Ängstlichkeit ($t_{(93)} = 1,9$, $P < 0,05$ einseitig, $d = 0,12$) unter OXT ($M = 0,85$, $SD = 2,16$) als unter PLC ($M = -0,21$, $SD = 2,85$, vgl. **Abbildung 8**).

Die Reaktionszeiten können als Indikator für die Konditionierung gelten. Ist die Assoziation zwischen UCS und CS+ gelernt, beschleunigt die Furcht die Reaktion auf den CS+, aber nicht auf den CS- (Critchley et al., 2002). Die mittlere Reaktionszeit während der frühen und der späten Phase der Konditionierung wurde einer ANOVA für Messwiederholung mit den Innersubjektfaktoren 'Zeit', 'Typ' (CS+, CS-), 'Sozialität' (Gesicht, Haus) und 'Nasenspray' (OXT, PLC) als Zwischensubjektfaktor zugewiesen. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt ($F_{(1,90)} = 7,67$, $P < 0,01$) des 'Typ' mit schnelleren Reaktionen auf den CS+ als auf den CS- und eine Interaktion zwischen 'Typ' und 'Nasenspray' ($F_{(1,90)} = 3,13$, $P < 0,05$ einseitig, vgl. **Abbildung 9**), welche einen stärkeren Unterschied zwischen den Stimulustypen und somit eine deutlichere Konditionierung unter OXT anzeigt. Es gab keine weiteren Haupteffekte oder Interaktionen.

Tabelle 4: Demographie und neuropsychologische Leistung

	OXT	PLC			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>P</i>
Alter (Jahre)	24,17 (3,58)	24,61 (4,28)	-0,51	94	0,61
Bildungsjahre	16,47 (2,26)	16,50 (2,40)	-0,06	88	0,95
SST ^a					
Median Reaktionszeit (ms)	491,16 (148,20)	467,32 (139,67)	0,75	90	0,55
Stop Signal Reaktionszeit (ms)	215,78 (130,51)	197,88 (139,62)	0,58	89	0,56
Anteil korrekter Stops	0,52 (0,15)	0,51 (0,11)	0,12	90	0,90
PAL ^b					
Fehler insgesamt	17,00 (16,14)	20,69 (17,77)	-0,97	91	0,33
Mittlere Fehler	2,42 (5,38)	1,73 (2,92)	0,81	91	0,42
STAI Trait ^c	43,81 (2,90)	44,19 (2,62)	-0,63	89	0,53

Anmerkungen. Reaktionsgeschwindigkeit auf einen visuellen Reiz, visuelles Gedächtnis und die Fähigkeit räumliche Informationen zu memorieren wurden erfasst durch ^a simple and reaction time task (RTI), the ^bpaired associates learning task (PAL), in der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Trait Ängstlichkeit ^cSTAI wurde durch das Spielberger Trait-State Inventar erfasst.

3.2.3.2. Psychophysiologische Ergebnisse

Bei SCR Reaktionen gilt der Unterschied zwischen CS+ und CS- als Indikator für die erfolgreiche Konditionierung. Um individuelle Unterschiede auszugleichen, wurde daher die Reaktion auf den CS+ anhand der Reaktion auf den CS- baseline-korrigiert. Die daraus resultierenden Differenzwerte wurden einer ANOVA für wiederholte Messungen zugewiesen mit den Innersubjektfaktoren 'Sozialität' (Gesicht, Haus) und 'Phase' (früh, spät) und dem Zwischensubjektfaktor 'Nasenspray' (OXT, PLC). Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für 'Phase' ($F_{(1,78)} = 5,70$, $P < 0,05$, $\eta^2 =$

0,07) und eine Interaktion von 'Phase' x 'Nasenspray' ($F_{(1,78)} = 3,51, P < 0,05$ einseitig, $\eta^2 = 0,04$ vgl. **Abbildung 9**). Der CS+ führte also verglichen mit dem CS- zum Ende hin zu einer stärkeren Reaktion. Dieser Verlauf war unter OXT stärker ausgeprägt.

Die SCR Reaktion auf den Elektroschock konnte nicht an einem anderen Stimulus abgeglichen werden, daher wurden die Werte am individuellen Mittelwert z-transformiert um die interindividuellen Unterschiede auszugleichen. Ein T-Test für unabhängige Stichproben ergab dabei eine signifikant ($t_{(95)} = -3,14, P < 0,01$, vgl. **Abbildung 10**) schwächere Reaktion auf den Schock unter OXT ($M = 0,27, SD = 0,74$) als unter PLC ($M = 0,74, SD = 0,69$).

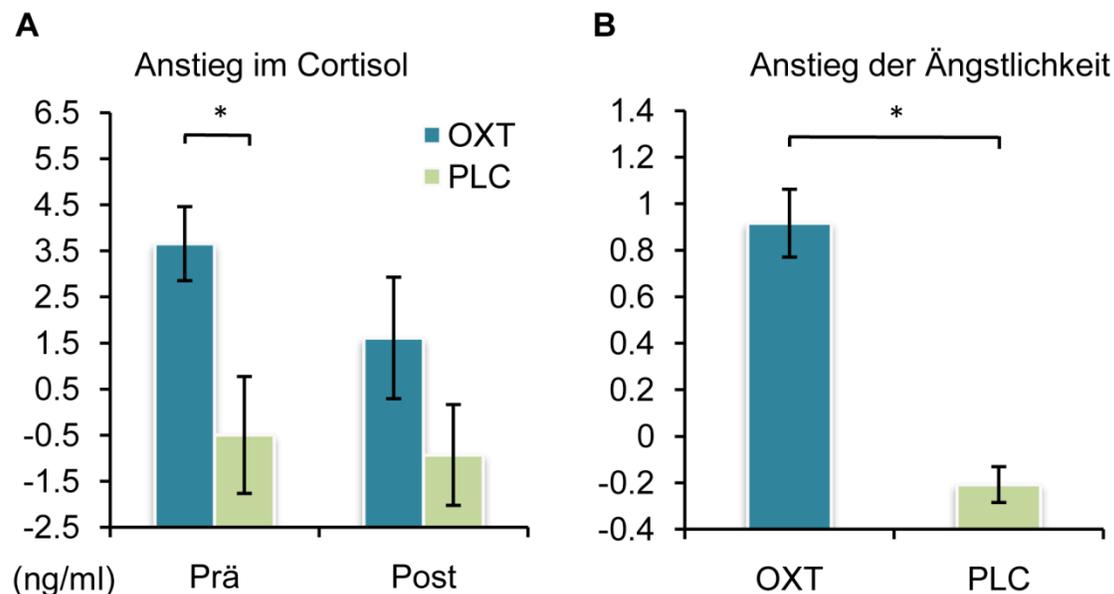


Abbildung 8: (A) OXT induzierte einen Anstieg des Cortisolspiegel im Speichel prä und post Konditionierung (B) OXT induzierte einen Anstieg der subjektiven Ängstlichkeit von prä nach post Konditionierung, wie mit dem Spielberger Trait-State Anxiety Inventar erfasst wurde. *Abkürzungen.* OXT, Oxytocin, PLC, Placebo, * $P < 0,05$.

3.2.3.3. Endokrine Ergebnisse

Die Cortisolwerte, die prä Nasenspray (Baseline), prä Konditionierung und post Konditionierung aus dem Speichel erfasst wurden, wurden einer ANOVA für Messwiederholungen zugewiesen, die den Innersubjektfaktor 'Zeit' und Zwischensubjektfaktor 'Nasenspray' enthielt. Eine signifikante Interaktion zwischen 'Zeit' und 'Nasenspray' ($F_{(2,70)} = 3,30$, $P < 0,05$, $\eta^2 = 0,09$, **vgl. Abbildung 8**) zeigt einen stärkeren Cortisolspiegel nach OXT Einnahme an.

3.2.3.4. FMRT Ergebnisse

Die Analyse der fMRT Daten dokumentiert eine erfolgreiche Konditionierung (vgl. **Tabelle 5**). Der direkte Kontrast der Furcht-bezogenen Aktivität [Gesicht CS+ > Gesicht CS- sowie Haus CS+ > Haus CS-] zeigt ein typisches Netzwerk einschließlich der Insula, des Cingulums und Präfrontaler Areale. Eine Hilfsanalyse konnte keinen generellen Effekt von OXT auf die Verarbeitung von sozialen gegenüber nicht-sozialen Stimuli zeigen, wie mit dem *t*-Test für unabhängige Stichproben über den Kontrast [Gesicht CS- > Haus CS-] gezeigt wurde.

Tabelle 5: Aktivierungstabelle GLM Analyse **Konditionierung**

Region		Cluster Größe [#]	Peak Z	MNI Koordinaten		
				x	y	z
[Gesicht CS+ > Gesicht CS-]						
L	Supplementärer Motor Kortex	6372	Inf.	0	2	46
R	Supplementärer Motor Kortex			6	-19	49
L	Rolandic Operculum			-51	-1	4
L	Superiorer Parietaler Lobulus	91	4,91**	-12	-70	40
L	Precuneus			-15	-64	31
R	Mittlerer Frontaler Gyrus	38	4,68**	33	44	25
R	Superiorer Parietaler Lobulus	82	4,97**	12	-70	40
L	Mittlerer Frontaler Gyrus	55	4,34	-33	44	25
L	Mittlerer Frontaler Gyrus			-30	38	31
[Haus CS+ > Haus CS-]						
L	Mittleres Cingulum	3959	Inf**	-3	2	40
R	Präcentraler Gyrus			39	-16	49
R	Anteriores Cingulum			6	20	28
L	Subramarginaler Gyrus	2269	6,34**	-54	-25	19
L	Insula			-30	23	7
L	Insula			-30	23	-2
R	Precuneus	69	5,33**	15	-73	40
L	Mittlerer Frontaler Gyrus	100	4,59**	-36	38	22
R	Mittlerer Frontaler Gyrus	80	4,52**	33	44	25

Anmerkungen. ** $P < 0,01$ FWE-corrected. [#]Clusterschwelle = 0,0001. ^aAnalyse basierend auf a priori definierten anatomischen ROIs.

Aufgrund vorheriger Befunde zu phasen-spezifischer Modulation von Furchtkonditionierung, wurde der Kontrast [CS+ > CS-] einer ANOVA mit Messwiederholung und dem Innersubjektfaktor 'Phase' (früh, spät) und dem Zwischensubjektfaktor 'Nasenspray' (OXT, PLC) zugewiesen (LaBar et al., 1998; Phelps et al., 2004; Merz et al., 2014).

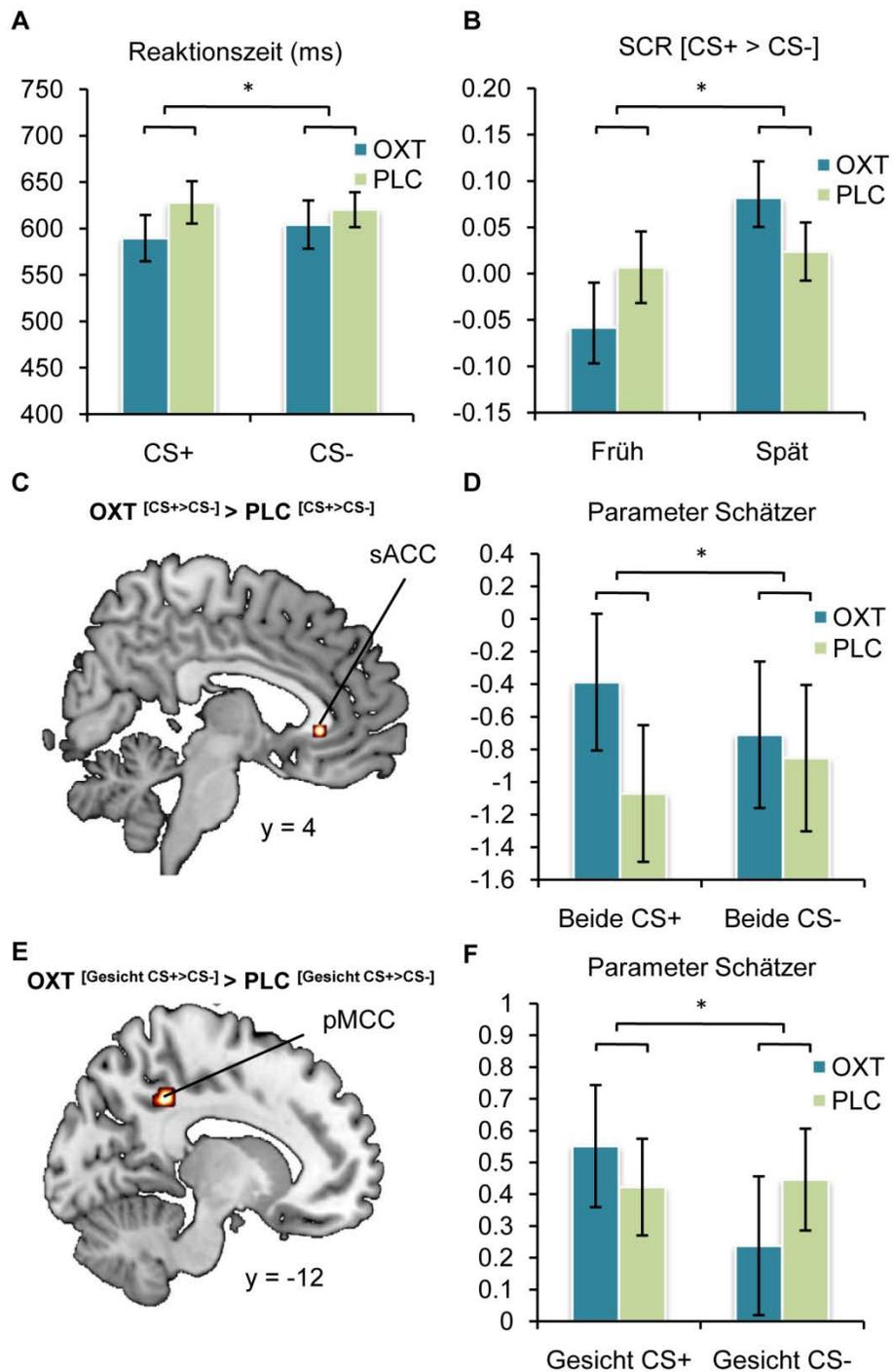


Abbildung 9: (A) OXT verstärkte die konditionierungs-bedingte verkürzte Reaktionszeit auf den CS+. (B) OXT verstärkte die konditionierungs-bedingte Differenz zwischen CS+ und CS- zum Ende der Konditionierung hin. (C+D) OXT verstärkte die Reaktion auf alle CS+ im sACC. (E+F) OXT verstärkte die Reaktion auf den Gesicht CS+ im pmCC. *Abkürzungen.* OXT, Oxytocin, PLC, Placebo, SCR, Hautleitwert, sACC, subgenuales anteriores Cingulum, pmCC, posteriores mittleres Cingulum. * $P < 0,05$

Es ergab sich kein signifikanter phasen-abhängiger Effekt von OXT. Spezifische ANOVAS für Gesichter und Häuser separat ergaben ebenfalls keinen Effekt.

Phasen-unabhängige Effekte von OXT wurden mit einem *T*-Test für unabhängige Stichproben für den Kontrast [CS+ > CS-] innerhalb der a priori definierten ROI für den bilateralen ACC überprüft. Die OXT Gruppe zeigte dabei eine signifikant stärkere Aktivierung im rechten subgenualen ACC (Höchstwert MNI Koordinaten $x, y, z = 3, 29, -2$, $t_{(94)} = 3,57$, $P_{FWE} < 0,05$, $k = 2$, vgl. **Tabelle 6** und **Abbildung 9**). Effekte von OXT auf die soziale Furchtkonditionierung im Speziellen wurden durch einen *T*-Test für unabhängige Stichproben mit dem Kontrast [Gesicht CS+ > Gesicht CS-] in a priori definierten ROIs für Subregionen des Cingulums erfasst. Die OXT Gruppe zeigte signifikant stärkere Aktivierung im linken posterioren mittleren Cingulum (MCC) (Höchstwert MNI Koordinaten $x, y, z = -15, -43, 37$, $t_{(94)} = 3,73$, $P_{FWE} < 0,05$, vgl. **Tabelle 6** und **Abbildung 9**).

Effekte von OXT auf die Verarbeitung des UCS wurden durch einen *t*-Test für unabhängige Stichproben mit dem Kontrast [Schock > Baseline] erfasst und resultierten in einer signifikanten Dämpfung des perigenualen ACC unter OXT (Höchstwert MNI Koordinaten $x, y, z = -3, 44, 4$, $t_{(94)} = 4,09$, $P_{FWE} < 0,05$, $k = 56$; vgl. **Tabelle 6** und **Abbildung 10**).

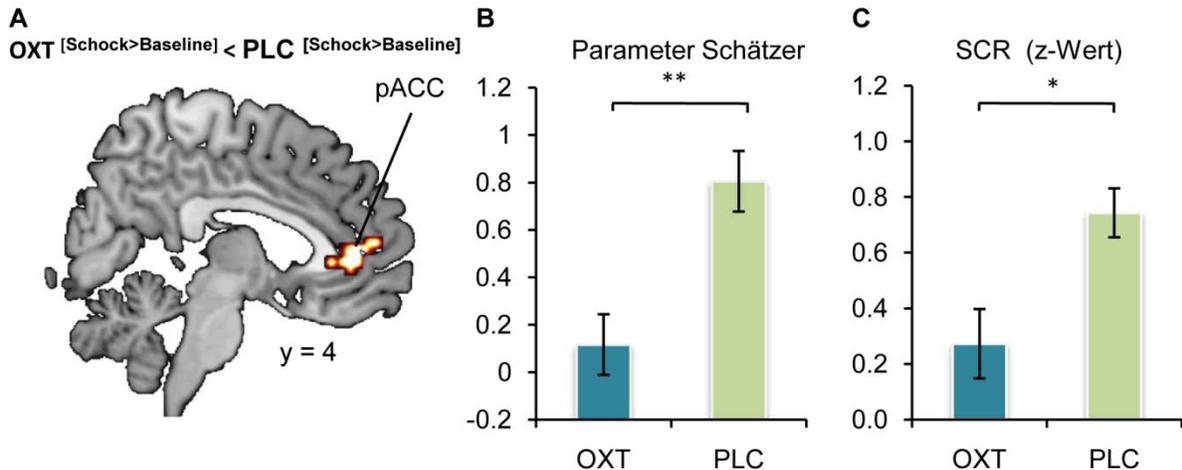


Abbildung 10: Effekte von OXT auf die Verarbeitung des Elektroschocks (UCS). **(A+B)** OXT dämpfte die neurale Reaktion auf den Elektroschock im pACC. **(C)** OXT dämpfte die SCR Reaktion auf den Elektroschock. *Abkürzungen.* OXT, Oxytocin, PLC, Placebo, pACC, perigenuales anteriores Cingulum, SCR, Hautleitwert. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$

Tabelle 6: Aktivierungstabelle GLM Analyse OXT Effekte

Region		Cluster Größe	Peak Z	MNI Koordinaten		
Konditionierung				x	y	z
OXT ^[CS+> CS-] > PLC ^[CS+> CS-]						
R	Anterior Cingulum ^a	2	3,45*	3	29	-2
OXT ^[CS+> CS-] > PLC ^[CS+> CS-]						
L	Mittleres Cingulum ^a		5,59*	-15	-43	37
PLC ^[Schock> Baseline] > OXT ^[Schock> Baseline-]						
L	Anteriores Cingulum ^a	56	3,92*	-3	44	4

* $P < 0,05$ FWE-corrected. ^aAnalyse basierend auf a priori definierten ROIs mit Clusterschwelle $p = 0,001$

3.2.4. Interpretation

In dem vorliegenden Experiment wurde der Effekt von IN OXT auf Furchtkonditionierung nach Pawlow untersucht. Dabei ergab sich unter OXT eine verbesserte Konditionierung auf neuraler Ebene im ACC, im Speziellen für soziale Inhalte auch im MCC. Auf Verhaltensebene war ein besseres Lernen in den Reaktionszeiten und dem Hautleitwert sichtbar. Zusätzlich führte das OXT auch zu erhöhten Markern von Stress, durch Cortisol im Speichel gemessen und außerdem erhöhten Ratings von subjektiver Ängstlichkeit.

Parallel waren die Reaktionen auf den aversiven Elektroschock unter OXT sowohl neural als auch psychophysiologisch gedämpft.

Effekte von OXT auf Teile des Cingulums sind aus dem Stressprojekt bekannt (Eckstein et al., 2014a). Das ACC ist in anderen Aufgaben und auch in seiner Konnektivität durch OXT gestärkt (Gorka et al., 2014; Scheele et al., 2014). Das ACC verfügt außerdem über eine große Dichte an OXTR (Boccia et al., 2013).

Ebenso wurde bereits unter anderem Kontext eine Sensibilisierung der SCR und eine erhöhte Reaktionsbereitschaft auf bedrohliche Stimuli gezeigt (Striepens et al., 2012; Grillon et al., 2013; Lin et al., 2014).

Die Dämpfung der neuralen und psychophysiologischen Reaktion auf den Schock steht im Einklang mit analgetischen Effekten von OXT (Rash et al., 2013). Eine Dämpfung des pACC wurde außerdem auch für ambivalente Stimuli gezeigt (Preckel et al., 2014b). Anteriore Teile des Cingulum sind vor allem für die Reaktion auf emotionale Stimuli relevant, während posteriore Bereiche für die affektive Bewertung und Schmerzen bekannt sind (Vogt et al., 1992; Vogt, 2005; Shackman et al., 2011). Das sACC hingegen ist am Furcht-Netzwerk beteiligt und in affektiven psychischen Störungen verändert (Butler et al., 2005; Drevets et al., 2008; Tuescher et al., 2011).

Die Erhöhung von Cortisol steht zunächst im Kontrast mit Befunden, die eine Dämpfung gefunden haben ((Heinrichs et al., 2003; Ditzen et al., 2009), für eine Metaanalyse siehe (Cardoso et al., 2014a)). In Tierstudien ist die Modulation der HPA Achse durch OXT bereits klar belegt, bei Menschen sind die Befunde jedoch längst nicht so eindeutig (Shahrestani et al., 2013). Cardoso et al. (2013) konnten eine Cortisol-Dämpfung durch OXT bei körperlicher Anstrengung belegen. In anderen Situationen, in denen kein endogenes Cortisol evoziert wird, scheint OXT ebenfalls die Stress-Achse herunter zu fahren, aber diese Modulation scheint auch von Kindheitserfahrungen und sozialer Unterstützung abzuhängen (Heinrichs et al., 2003; Meinlschmidt and Heim, 2007; Ditzen et al., 2009; Linnen et al., 2012). In Einklang mit dem beschriebenen Stressprojekt (siehe 3.1) gibt es auch andere Studien, die keinen Effekt von OXT auf Cortisolspiegel gefunden haben (Burri et al., 2008; Simeon et al., 2011; de Oliveira et al., 2012; Weisman et al., 2013; Eckstein et al., 2014a).

Die Erhöhung, die in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, lässt sich vor dem Hintergrund von Kontextfaktoren erklären. Wie bereits erwähnt, gibt es Befunde, die unter OXT eine Aufmerksamkeitsverschiebung hinzu Bedrohungen belegen, sowie die verstärkte Reaktion auf Gefahr (Striepens et al., 2012; Grillon et al., 2013; Guzman et al., 2013). In einer weiteren Studie wurde außerdem eine OXT-induzierte Erhöhung von alpha-Amylase im Speichel, einem endokrinen Marker von Stress, gefunden (Ditzen et al., 2012). Im vorliegenden Projekt gab es kein unterstützendes Umfeld, im Gegenteil, es wurde ein aversives Umfeld mit Elektroschocks angekündigt und erlebt (Heinrichs et al., 2003; Bartz et al., 2011a). Diese Bedrohung wurde von den Probanden in der OXT Gruppe noch intensiver wahrgenommen.

Die Ergebnisse sind in ihrer Generalisierbarkeit durch die rein männliche Stichprobe beschränkt. Es ist davon auszugehen, dass sowohl die Effekte von OXT als auch von Furchtkonditionierung in Frauen divergieren (Butler et al., 2005; Hoge et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Studie folgern, dass OXT das Lernen von Angst verbessern kann. Aus evolutionärer Perspektive ist dies höchst plausibel, da insbesondere Individuen mit hohem endogenen OXT Spiegel, Familien mit Nachwuchs, Gefahren erkennen und Vermeiden mussten. Sowohl das OXT-System als auch die grundlegenden Prozesse der Konditionierung sind evolutionär hoch konserviert. Es wäre daher äußerst kontraintuitiv wenn sich diese gegenseitig behindern würden. Im Gegenteil, das Leben in sozialer Gemeinschaft hat sich evolutionär durchgesetzt, möglicherweise aufgrund besserer Gefahrenvermeidung.

3.2.5. Effekte von intranasalem Oxytocin auf die Extinktion konditionierter Furcht.

Die Vereinfachung des Prozesses der Furchtextinktion hat große therapeutische Implikationen für Angststörungen, die mit einer Lebenszeitprävalenz von 25% zu den häufigsten psychischen Krankheiten gehören (Kessler et al., 1994; McNally, 2007). Zusammen mit unterstützenden pharmakotherapeutischen sind expositionsbasierte behaviorale Interventionen im Moment die effektivsten Strategien, um eine Angststörung zu behandeln (Hofmann, 2007). Tatsächlich zieht ein beträchtlicher Teil der Patienten allerdings keinen Nutzen aus den therapeutischen Standardansätzen und ein wesentlicher Anteil zeigt nach der Behandlung weiterhin Symptome (Bradley et al., 2005; Myers and Davis, 2007). Konzeptionell ist die Konfrontationstherapie in Lerntheorien verwurzelt und basiert auf den Paradigmen der Pawlow'schen Konditionierung und Exposition (Maren, 2001; Hermans et al., 2006; Sehlmeier et al., 2009). Extinktion ist die Präsentation eines CS+ in Abwesenheit des UCS, wodurch eine neue Assoziation geschaffen wird, die statt die vorherige Angst-Assoziation zu eliminieren, mit der vorherigen Angstreaktion konkurriert (Hermans et al., 2006; Myers and Davis, 2007). Tiermodelle deuten darauf hin, dass interagierende Schaltkreise

zwischen dem medialen präfrontalen Kortex (mPFC) und der Amygdala entscheidend an der Pawlow'schen Extinktion beteiligt sind (Akirav and Maroun, 2007; Vouimba and Maroun, 2011; Milad and Quirk, 2012). In Übereinstimmung mit der Annahme, dass mangelnde Extinktion zur Entwicklung und Erhaltung von pathologischer Angst beiträgt, zeigen Patienten mit Angststörungen typischerweise neuronale Muster der Hypoaktivität des mPFC, einhergehend mit einer Hyperaktivität der Amygdala, welche sich nach der Konfrontationstherapie normalisiert (Etkin and Wager, 2007; Goossens et al., 2007). Angeregt durch translationale Forschung zu neuronalen Schaltkreisen der Extinktion, haben sich innovative Ansätze zur Verstärkung der Expositionstherapie durch pharmakologische Agenten herausgebildet, die die Erhöhung der Effizienz von Extinktionslernen anstreben (Marsicano et al., 2002; Hofmann, 2007; Jüngling et al., 2008; Rothbaum et al., 2014). Tierstudien haben das oxytocinerge System als vielversprechenden pharmakologischen Ansatz für therapeutische Interventionen, mit dem Ziel Angststörungen zu mindern, identifiziert (siehe 1.3) ((Knobloch et al., 2012), aber siehe auch (Striepens et al., 2013; Eckstein et al., 2014a)). Besonders für OXT wurde nachgewiesen, dass es Schlüsselknotenpunkte moduliert, die sowohl Angststörungen als auch Pawlow'sche Extinktion, einschließlich der Amygdala und des mPFC beinhalten, was auch mit dem vermehrten Vorliegen des OXTR in dieser Region übereinstimmt (Veinante and Freund-Mercier, 1997; Cassell et al., 1999; Gould and Zingg, 2003; Liu et al., 2005; Ninan, 2011). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Gabe von IN OXT die Reaktionen der Amygdala auf bedrohliche soziale Stimuli reduziert und das funktionelle Zusammenspiel von Amygdala und mPFC erhöht (Kirsch et al., 2005; Domes et al., 2007b; Striepens et al., 2012; Sripatha et al., 2013). Andere Studien zeigen reduzierte Angstbewertungen vor einer Aufgabe in der Sprechen in der Öffentlichkeit gefordert wurde (de Oliveira et al., 2012) und eine Potenzierung stressreduzierender Effekte von sozialer Unterstützung, wenn die Teilnehmer vorher OXT bekamen (Heinrichs et al., 2003). Des Weiteren wird die negative Evaluation von

vorher konditionierten Gesichtern und der zugehörigen veränderten Gehirnaktivität von OXT vermindert und die emotions-potenzierte Schreckreaktion in einer frühen Phase der Extinktion ist sensitiver unter OXT (Petrovic et al., 2008; Acheson et al., 2013). Zusammengefasst gibt es substantielle Nachweise dafür, dass OXT Angst hemmt, allerdings bleibt es unklar, ob der Einfluss vom sozialen Kontext abhängt und ob er sich auch auf den Bereich der Pawlow'schen Extinktion erstreckt. Hier berichten wir eine randomisierte, doppelblinde, parallel-Gruppen, placebo-kontrollierte, proof-of-concept Studie, in welcher das Potential von OXT in Bezug auf die Modulation von Extinktionslernen bei gesunden Erwachsenen mit Hilfe einer Pawlow'schen Furchtkonditionierung und Extinktionsprozedur getestet wurde. Mit der Kombination aus fMRT und gleichzeitiger psychophysiologischer Messung untersuchten wir 62 Männer, während diese vorher konditionierte soziale und nicht-soziale Stimuli sahen, die nicht länger mit einem negativen Ereignis gekoppelt waren und solche Stimuli, die mit Sicherheit assoziiert waren. Unsere erste Hypothese war, dass sich das typische Muster, welches mit der Pawlow'schen Extinktion assoziiert wird, durch OXT verstärkt, was in den erhöhten Reaktionen des mPFC und damit verbundenen Arealen wie des Gyrus Cinguli und der Insula manifestiert (Sehlmeyer et al., 2009). Als zweites erwarteten wir, dass die neuronale Aktivität in mit Angst assoziierten Regionen wie der Amygdala ebenso wie die elektrodermale Aktivität auf den CS reduziert würde. Des Weiteren erwarteten wir, dass sich diese Effekte vor allem in der kritischen frühen Phase der Extinktion manifestieren würden (Acheson et al., 2013).

3.2.6. Methodik

3.2.6.1. Teilnehmer

Zweiundsechzig gesunde, rechtshändige Männer (Durchschnittsalter \pm S.D., $24,61 \pm 4,28$ Jahre) nahmen an diesem Studienarm im Anschluss an das Konditionierungsexperiment teil

3.2.6.2. Experimentelles Design

In dieser Studie verwendeten wir ein randomisiertes, parallel-Gruppen, placebo-kontrolliertes, doppelblindes, Design. Per Zufall erhielten die Freiwilligen entweder intranasales OXT (24 IU; Syntocinon-Spray, Novartis; drei Stöße pro Nasenloch, jeder mit 4IU OXT) oder ein PLC Nasenspray. Das Screening der Probanden wurde vor der Testsession durchgeführt. Alle Teilnehmer füllten eine umfassende neuropsychologische Testbatterie aus, um mögliche Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen den Gruppen zu kontrollieren (vgl. **Tabelle 7**). Die Teilnehmer führten sich das OXT oder PLC selbst intranasal gemäß aktueller Richtlinien zu (Guastella et al., 2013).

3.2.6.3. fMRT Extinktionsparadigma

Das fMRT Extinktionsparadigma enthielt die Trials und ISIs in gleicher Anzahl und Dauer gezeigt wie in der Konditionierungsphase, allerdings ohne Schocks (siehe 3.2.2.3 und **Abbildung 7**) Die Teilnehmer füllten vor und nach der Konditionierungs- und Extinktionsphase das STAI und die PANAS aus (Spielberger et al., 1970; Watson et al., 1988).

3.2.6.4. Psychophysiologische Messung

Wie auch während der Konditionierung, wurde während der Extinktionsphase die SCR auf dem Tenar und Hypotenar der linken (nicht-dominanten) Hand simultan mit den MRT Scans aufgezeichnet.

3.2.6.5. Verarbeitung der psychophysiologischen Daten

Daten von 28 Personen (OXT, $n = 13$; PLC, $n = 15$) wurden aufgrund von fehlenden Antworten $> 0,02S$ (Siemens) in 50% der Trials ausgeschlossen, was schon in vorherigen Studien als Ausschlusskriterium genutzt wurde (LaBar et al., 1998). Typischerweise zeigt eine bestimmte Anzahl von Teilnehmern keine adäquaten SCR Antworten und werden deshalb aus der weiteren Analyse ausgeschlossen (Björkstrand, 1990). Wir gehen davon aus, dass bei Teilnehmern, die in der vorliegenden Studie keine adäquaten SCR Antworten zeigten, die Elektroden in den 1 bis 1,5 Stunden seitdem diese angebracht wurden, ausgetrocknet waren. In Übereinstimmung mit vorherigen Untersuchungen wurde die SCR als Maximum des SCR Signals im Zeitfenster von 5s nach dem CS Onset minus eines SCR Baseline Wertes definiert (Kalisch et al., 2009; Becker et al., 2013). Um inter-individuelle Unterschiede bezüglich des Hautleitwerts auszugleichen, wurden die SCR Daten z-transformiert (Büchel and Dolan, 2000) und Ausreißer ($\pm 2SD$) innerhalb jedes Teilnehmers ausgeschlossen.

3.2.6.6. Akquise und Analyse der fMRT Daten

Zur statistischen Analyse wurde eine Zwei-Level Auswertung basierend auf dem Allgemeinen linearen Modell, wie es in SPM 8 implementiert ist, genutzt. Auf dem ersten Level wurden die vier Bedingungen (Gesicht CS+, Gesicht CS-, Haus CS+, Haus CS-) definiert und in einem mini Epochen Design modelliert, überlagert mit der hämodynamischen Reaktionskurve (HRF) (Friston et al., 1994). Regressoren für die frühe und späte Phase der Extinktion wurden einzeln definiert, um phasenspezifische

Effekte genauer betrachten zu können. Die Bewegungsparameter wurden als Konfundierungen in die Design-Matrix aufgenommen. Jede Experimentalbedingung wurde relativ zur low-level Baseline verglichen und Unterschiede zwischen jeder Bedingung wurden für die OXT und die PLC Gruppe einzeln berechnet. Um die allgemeinen mit der Extinktion zusammenhängenden Effekte für OXT zu untersuchen und die statistische Power zu erhöhen, wurden die Parameterschätzungen der allgemeinen 'CS+', 'CS-' Kontraste in beiden Phasen der Extinktion einer separaten 2×2 ANOVA mit dem Innersubjekt-Faktor 'Typ des Stimulus' (CS+, CS-) und den Zwischensubjekt Faktor 'Behandlung' (OXT, PLC) auf dem zweiten Level zugeordnet. Für das whole-brain Niveau wurde eine Signifikanzschwelle von $P < 0,05$ verwendet und auf multiple Vergleiche (FWE) korrigiert. Um einen Haupteffekt der Behandlung zu finden, wurden Schätzungen der Kontraste aller Stimuli mit einem t -Test für unabhängige Stichproben auf dem zweiten Level untersucht. Um die Spezifität des OXT Effekts weiter zu untersuchen wurden die Parameterschätzungen von den aktivierten Clustern im präfrontalen Kortex und der Amygdala extrahiert. Die Daten für die Aktivierung während der Stimuli vs. Baseline Aufnahme wurden mit Hilfe der MarsBar toolbox (Brett et al., 2002) extrahiert (siehe auch: <http://marsbar.sourceforge.net/>).

Basierend auf vorherigen Studien zur Untersuchung der neuronalen Effekte von OXT (Domes et al., 2007b), nutzten wir automatisches anatomisches Labeln der ROIs für die bilaterale Amygdala. ROI basierte Zweistichproben T -Tests wurden mit einer Signifikanzschwelle von $P < 0,05$ und für multiple Vergleiche FWE korrigiert basierend auf der Größe der ROI. Anatomische Klassifikationen wurden mit dem WFU Pick Atlas, aal oder TD Labels durchgeführt (Lancaster et al., 2000; Maldjian et al., 2003). Um die Effekte von OXT auf das Zusammenspiel von extinktionsbezogenen Regionen herauszufinden, wurden eine psychophysiologische Interaktionsanalyse (psychophysiological interaction analysis, PPIs) mit einem gPPI durchgeführt (McLaren et al., 2012). Im Gegensatz zu der Standard PPI Implementierung in SPM erlaubt die

gPPI Analyse die Modellierung von mehr als zwei Bedingungen einer Aufgabe im gleichen PPI, indem es die komplette Fläche des Experiments umfasst, um die Modellpassung zu verbessern und auf falsch negative Ergebnisse zu spezifizieren und die Sensitivität für wahr positive Ergebnisse zu erhöhen.

Wir untersuchten die Modulationseffekte von OXT auf die funktionale Konnektivität der extinktionsbezogenen Innersubjekt-Unterschiede im mittleren PFC, wie sie mit einem 6mm Radiusbereich gemittelt auf den maximalen *T*- Wert der BOLD Effekte bestimmt wurde (MNI Koordinaten *x*, *y*, *z*: 24, 26, 43) und der strukturell definierten Amygdala mit Hilfe des WFU Pickatlas (Lancaster et al., 2000).

3.2.7. Ergebnisse

3.2.7.1. Teilnehmer

Die Experimentalgruppen unterschieden sich weder in den demographischen Variablen noch in der neuropsychologischen Leistung vor der Behandlung (vgl. **Tabelle 7**). Die Einschätzung der erhaltenen Behandlung war zwischen der OXT und PLC Gruppe vergleichbar ($\chi^2_{(1)} = 3,18, P > 0,05$), was anzeigt, dass die Personen sich nicht darüber bewusst waren, ob sie OXT oder PLC erhalten hatten.

Tabelle 7: Demographie und neuropsychologische Leistung

	OXT Gruppe	PLC Gruppe			
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>P</i>
Alter (Jahre)	25,20 (4,46)	24,03 (4,08)	1,068	59	0,290
Bildungsjahre	16,77 (2,47)	16,23 (2,34)	0,833	54	0,409
SST ^a					
Median der Reaktionszeit (ms)	491,65 (158,68)	443,00 (115,16)	1,381	60	0,172
Stop Signal Reaktionszeit (ms)	198,71 (143,99)	197,06 (137,48)	0,046	60	0,963
Anteil der korrekten Stops	0,52 (0,14)	0,51 (0,08)	0,088	60	0,930
PAL ^b					
Fehler insgesamt	23,52 (19,40)	17,87 (15,77)	1,257	60	0,214
Mittlere Fehler	2,10 (3,76)	1,35 (1,68)	1,002	60	0,320
ASI ^c	15,10 (8,36)	17,13 (10,66)	-0,832	59	0,409
BDI ^d	2,71 (3,54)	2,65 (3,14)	0,080	57	0,937

Anmerkungen. Reaktionsgeschwindigkeit auf einen visuellen Reiz, visuelles Gedächtnis und die Fähigkeit räumliche Informationen zu memorieren wurden erfasst durch ^a simple and reaction time task (RTI), the ^bpaired associates learning task (PAL), in der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Angstsensitivität wurde erfasst durch den ^cAnxiety Sensitivity Index und Depressive Symptome durch den ^dBDI (Beck's Depression Scale, Version II).

3.2.7.2. Behaviorale Ergebnisse

Es trat eine signifikante Verminderung des negativen Affekts von vor der Extinktion ($M = 13,98 \pm 6,41$) hin zur Messung nach der Extinktion ($M = 10,98 \pm 7,73$) für die komplette Stichprobe auf. Dies wurde mit der PANAS Negative Affect Scale erhoben und zu den ersten Ratings des Tages ($T_{(59)} = 5,04$, $P < 0,01$) baseline-korrigiert. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der OXT und der PLC Gruppe. Für die STAI Messung ergab sich keine Effekt (siehe auch **Tabelle 8**).

Tabelle 8: Einschätzung von Ängstlichkeit sowie Positivem/Negativem Affekt

Messung	Test	OXT Gruppe M (SD)	PLC Gruppe M (SD)	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>P</i>
Prä Extinction	STAI State Anxiety	-0,26 (2,48)	-0,17 (3,25)	0,12	59	0,90
Post Extinction		-0,69 (2,62)	-0,71 (2,22)	-0,32	58	0,96
Prä Extinction	PANAS Positive Affect Scale	-3,20 (4,50)	-2,80 (4,31)	0,35	58	0,73
Post Extinction		-5,00 (5,50)	-6,69 (5,75)	-1,10	56	0,26
Prä Extinction	PANAS Negative Affect Scale	0,23 (1,76)	0,57 (3,52)	0,48	58	0,63
Post Extinction		0,38 (1,76)	-0,10 (3,17)	-0,72	56	0,48

Anmerkung. Werte wurden an eine Baseline-Messung zu Beginn des Messtags korrigiert. STAI, Spielberger Trait State Anxiety Inventory, PANAS, Positive Affect Negative Affect Scale.

3.2.7.3. Ergebnisse der physiologischen Parameter

Eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (ANOVA) mit 'Stimulus Typ' (CS+, CS-), 'Block' (frühe Phase, späte Phase) und 'Sozialität' (Gesichter, Häuser) als Innersubjekt-Faktoren, 'Nasenspray' (OXT vs. PLC) als Zwischen-Subjekt-Faktoren und der SCR als abhängige Variable zeigten einen signifikanten Haupteffekt der Sozialität mit ($F_{(1,32)} = 4,93$; $P < 0,05$) und signifikant größeren Reaktionen auf soziale Stimuli ($z\text{-value} = 0,00 \pm 0,34$) im Vergleich zu nicht sozialen Stimuli ($-0,01 \pm 0,038$). Weitere Haupteffekte wurden nicht gefunden. Die Interaktion von 'Block' und 'Nasenspray' wurde signifikant, es zeigen sich höhere SCRs in der OXT Gruppe in der frühen Phase ($0,08 \pm 0,39$), aber eine stärkere Abnahme in der späten Phase ($-0,09 \pm 0,389$) im Vergleich zu schwächeren in der PLC Gruppe (frühe Phase, $0,06 \pm 0,37$; späte Phase, $-0,05 \pm 0,30$) ($F_{(1,32)} = 5,04$; $P < 0,05$). Die Daten sind in **Abbildung 11** dargestellt. Es wurde zudem eine Korrelationsanalyse durchgeführt, die eine signifikante Korrelation zwischen der SCR Antwort auf den CS+ und den STAI Angstratings vor der Extinktionsaufgabe in der PLC Gruppe zeigte ($r = 0,53$, $P < 0,05$). Diese Verbindung war in der OXT Gruppe entkoppelt ($r = -0,2$, $P > 0,1$ vgl. **Abbildung 11**).

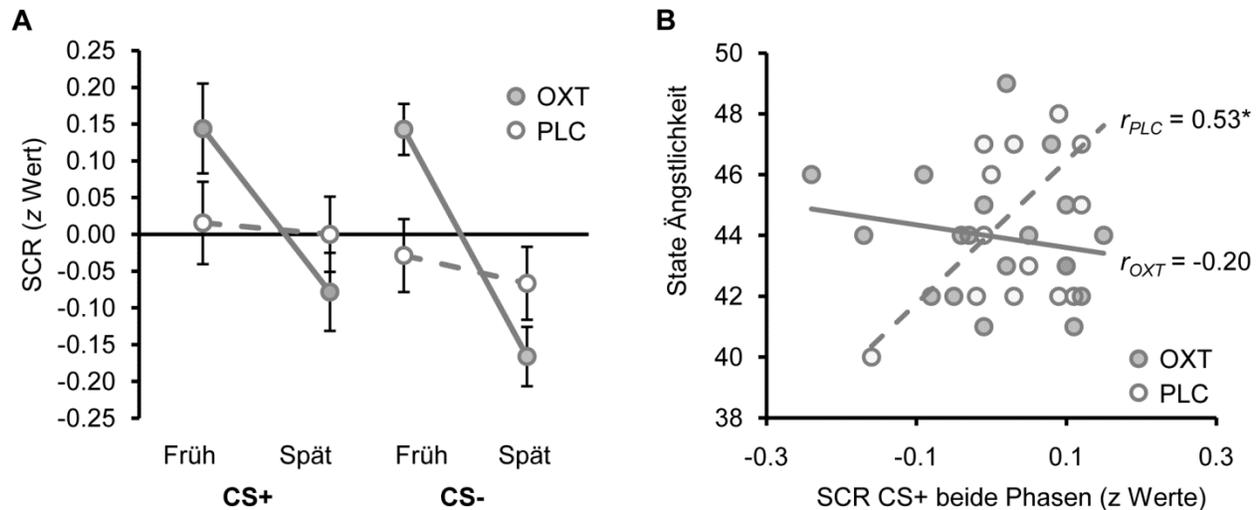


Abbildung 11: Effekte von OXT auf den Hautleitwert. **(A)** OXT erhöhte die initiale Reaktion auf den CS+, gefolgt von einem steileren Abfall über die Zeit. **(B)** Die SCR Reaktion korreliert signifikant mit der subjektiven Einschätzung der Angst unter PLC, während dieser Zusammenhang unter OXT entkoppelt ist. *Abkürzungen.* OXT, Oxytocin, PLC; Placebo, SCR, Hautleitwert. * $P < 0,05$

3.2.7.4. fMRT Ergebnisse

Um die spezifischen Effekte von OXT auf die Extinktion im sozialen Kontext zu untersuchen, wurden die individuellen Kontraste [Gesicht CS+ > Gesicht CS-], [Haus CS+ > Haus CS-] für die gesamte Extinktionsprozedur mit einer 2 x 2 ANOVA mit Messwiederholung ausgewertet. Dabei war der Innersubjektfaktor 'Sozialität' [Gesicht, Haus] und der Zwischensubjektfaktor 'Nasenspray' [OXT, PLC]. Diese Analyse zeigte keine signifikante Interaktion dieser beiden Faktoren. Um die statistische Power zu erhöhen, wurden die folgenden Analysen über beide Stimulusarten aggregiert. Eine Analyse der angstbezogenen Aktivität für die gesamte Extinktionsphase zeigte Aktivität in Regionen, welche typischerweise mit Extinktionslernen assoziiert sind, einschließlich der Insula, Cingulum und frontalen Regionen (vgl. **Tabelle 9**).

Tabelle 9:Aktivierungstabelle GLM Analyse Extinktion [CS+ > Baseline]

Region		Cluster Größe [#]	Peak Z	MNI Koordinaten		
				x	y	z
L	Insula	8443				
						7,12**
L	Postcentraler Gyrus					
						-54 -22 28
L	Mittlerer Frontaler Gyrus					
						-42 31 43
R	Mittlerer Occipitaler Gyrus	1016				
						6,76**
R	Parahippocampaler Gyrus					
						27 -61 -8
R	Occipitaler Superiorer Gyrus					
						21 -67 46
L	Fusiformer Gyrus	398				
						6,60**
L	Sub-Gyral					
						-36 -64 -8
L	Lingual Gyrus					
						-21 -82 -8
L	Thalamus	246				
						6,38**
R	Thalamus					
						6 -19 1
L	Thalamus					
						-18 -25 -2
L	Mittlerer Frontaler Gyrus	2247				
						6,15**
L	Mittlerer Frontaler Gyrus					
						-27 47 10
L	Mittlerer Frontaler Gyrus					
						-27 41 22
L	Superiorer Frontaler Gyrus					
						-24 38 34

**P < 0,01 FWE-korrigiert. [#]Cluster Schwelle = 0,0001. ^a Analyse basierend auf anatomischen ROIs.

Um die Effekte von OXT in der frühen Phase des Extinktionslernens genauer untersuchen zu können, wurden individuelle CS+ und CS- Kontraste aus der frühen

Extinktionsphase mit einer 2 x 2 ANOVA mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor 'Typ' [CS+, CS-] und Zwischensubjekt-Faktor 'Nasenspray' [OXT, PLC] berechnet. Bei der Analyse des gesamten Gehirns zeigte sich, während der frühen Phase der Extinktion, eine signifikant höhere Aktivität im rechten mPFC nach der OXT Behandlung ($T_{(60)} = 4,22$, $k = 136$, $P_{FWE} < 0,05$, family-wise error korrigiert, Höchstwert MNI Koordinaten $x, y, z = 23, 26, 43$, vgl. **Abbildung 12** und **Tabelle 9**).

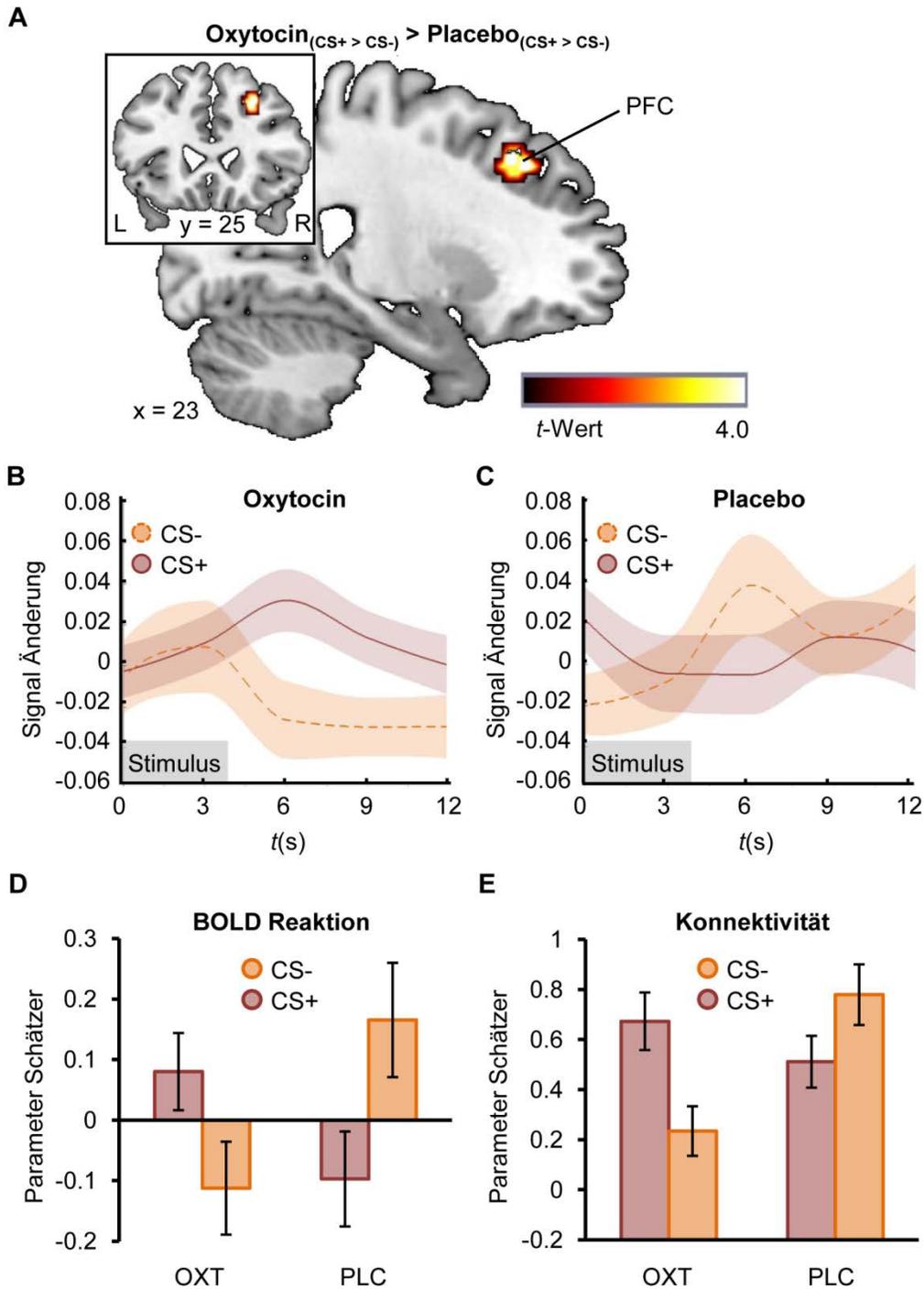


Abbildung 12: Effekte von OXT auf die präfrontale Aktivierung. **(A-D)** OXT verstärkte die Reaktion auf den CS+ während der frühen Phase der Extinktion. **(E)** OXT verstärkte die Konnektivität zwischen PFC und Precuneus. *Abkürzungen.* PFC, Präfrontaler Kortex, L, Links, R, Rechts, BOLD, Blood Oxygen Level Dependent.

Die Untersuchung der extrahierten Parameterschätzungen zeigte, dass OXT vor allem die neurale Antwort auf angstbezogene Stimuli erhöhte. Während der späten Extinktionsphase konnte keine Interaktion von Stimulus Typ x Nasenspray gefunden werden, was darauf hindeutet, dass OXT vor allem die Reaktionen auf den mit Angst assoziierten Stimulus der frühen Extinktionstrials beeinflusste. Eine Analyse basierend auf der bilateralen Amygdala, wie sie durch die anatomischen ROIs vordefiniert wurde, zeigte, dass OXT sowohl die Aktivität des CS+ als auch des CS- in der linken Region dämpfte (Höchstwert MNI Koordinaten x, y, z = 9, 20, 22; $T_{(58)} = 4,13$, $P < 0,05$ siehe **Abbildung 13** und **Tabelle 9**). Dieser generell abschwächende Effekt von OXT auf die Antworten der Amygdala steht in Einklang mit vorherigen Studien (Striepens et al., 2012).

Tabelle 9: Aktivierungstabelle GLM Analyse **Effekte von OXT**

Region		Cluster Größe	Peak Z	MNI Koordinaten		
				x	y	z
Extinktion						
PLC [Alle Stimuli > Baseline] > OXT [Alle Stimuli > Baseline]						
R	Amygdala ^a	4	3,86*	24	2	-17
Frühe Phase der Extinktion						
PLC [CS+ > CS-] < OXT [CS+ > CS-]						
R	Mittlerer Frontaler Gyrus	136	4,06*	24	26	43
R	Mittlerer Frontaler Gyrus			18	38	37
R	Mittlerer Frontaler Gyrus			12	47	40

Anmerkung, * $P < 0.05$ FWE-korrigiert. ^a Analysis basiert auf anatomischen Regions of Interest (ROIs) mit Height Schwelle $P = 0.001$.

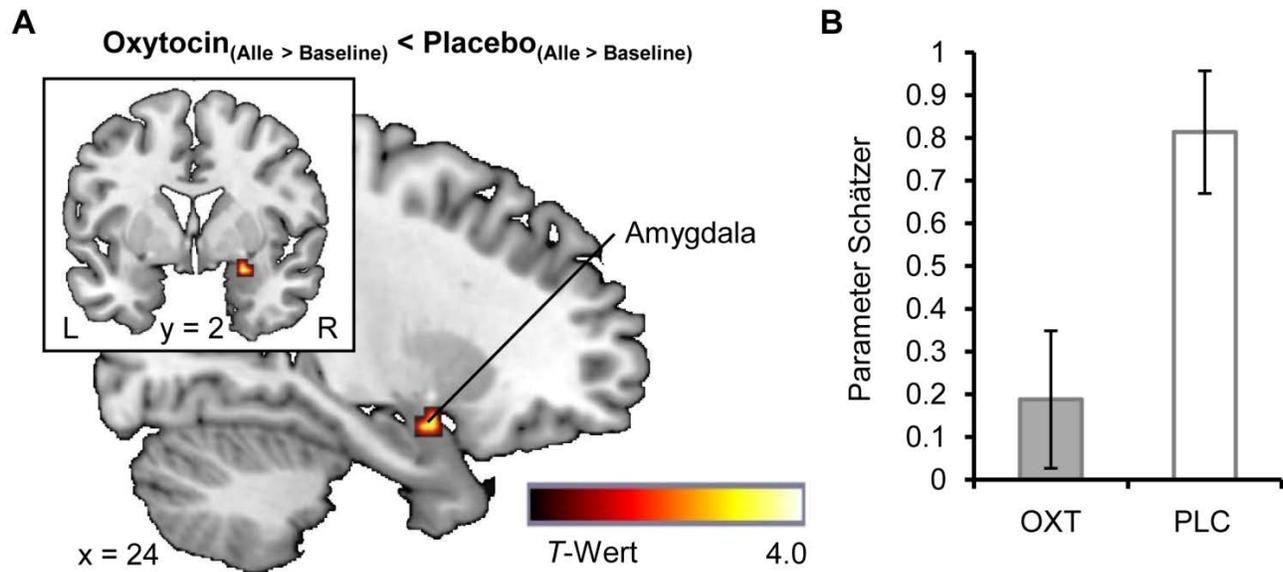


Abbildung 13: (A-B) OXT dämpfte die generelle Aktivierung der Amygdala.
Abkürzungen. L, Links, R, Rechts, OXT, Oxytocin, PLC, Placebo

Um die Effekte von OXT auf das Zusammenspiel der Regionen die durch Extinktion impliziert werden zu untersuchen, wurde eine funktionelle Konnektivitätsanalyse durchgeführt. Gegeben der Relevanz des mPFC für das Extinktionslernen, suchten wir den Höchstwert des BOLD Effektes aus (MNI Koordinaten $x, y, z = 24, 26, 43$), einschließlich einer Sphäre von 6mm als Seed Region. Unsere Ergebnisse zeigen, dass OXT die funktionelle Kopplung zu einem Cluster im posteriorem Cingulum (PCC) und dem Precuneus (drei Höchstwerte; MNI Koordinaten $x, y, z = -3, -55, 1; 0, -37, -2; 12, -31, -8$) und für den Kontrast $OXT^{[CS+>CS-]} > PLC^{[CS+>CS-]}$ ($T_{(60)} = 4,40, P < 0,05$) in der frühen Phase der Extinktion erhöht. Da die Amygdala als wichtigste Region für die OXT Effekte im Gehirn identifiziert wurde, führten wir eine weitere gPPI Analyse durch, um die Effekte der funktionellen Kopplung mit der Amygdala, definiert durch die anatomischen ROI, zu untersuchen (Kirsch et al., 2005; Domes et al., 2007b; Striepens et al., 2012). Daten von fünf Probanden (zwei für die linke und drei für die rechte Amygdala) konnten aufgrund des Fehlens von Daten in der individuellen Amygdala ROI nicht verarbeitet werden. Unsere Analyse zeigte, dass OXT die extinktionsbedingte

Kopplung der Extinktion der späten Trials erhöht ($[OXT^{[CS+\>CS-]} > PLC^{[CS+\>CS-]}]$). Für die linke Amygdala wurde die Kopplung mit einem Cluster, das im Precuneus lokalisiert war (drei Höchstwerte MNI Koordinaten $x, y, z = 30, -40, 43; -15, -17, 49; 30, -58, 49$) durch OXT erhöht ($T_{(58)} = 4.25, P < 0.01$) und für die rechte Amygdala wurde die Kopplung sowohl mit einem Cluster des Precuneus (Drei Höchstwerte MNI Koordinaten $x, y, z = -9, -43, 64; -24, -40, 64; -9, -52, 61$) ($T_{(57)} = 3,76, P < 0,01$) und mit einem Cluster der linken Insula (Drei Höchstwerte MNI Koordinaten $x, y, z = 57, -4, 34; -42, -1, 10; -9, -52, 61$) ($T_{(57)} = 3,76, P < 0,05$) erhöht (vgl. **Abbildung 14**). Zusammengenommen zeigten die Teilnehmer als Folge der OXT Behandlung einen stärkeren Rückgang in ihrem SCR und erhöhte extinktionsbedingte Aktivität im mPFC während der frühen Extinktionstrials, was darauf hindeutet, dass OXT die Extinktion von Furcht begünstigt. Während der späten Extinktionstrials erhöhte OXT die funktionale Kopplung zwischen Amygdala und Precuneus genauso wie der Insula, was auf ein verändertes Lernen der neuen Sicherheitsassoziationen hindeutet.

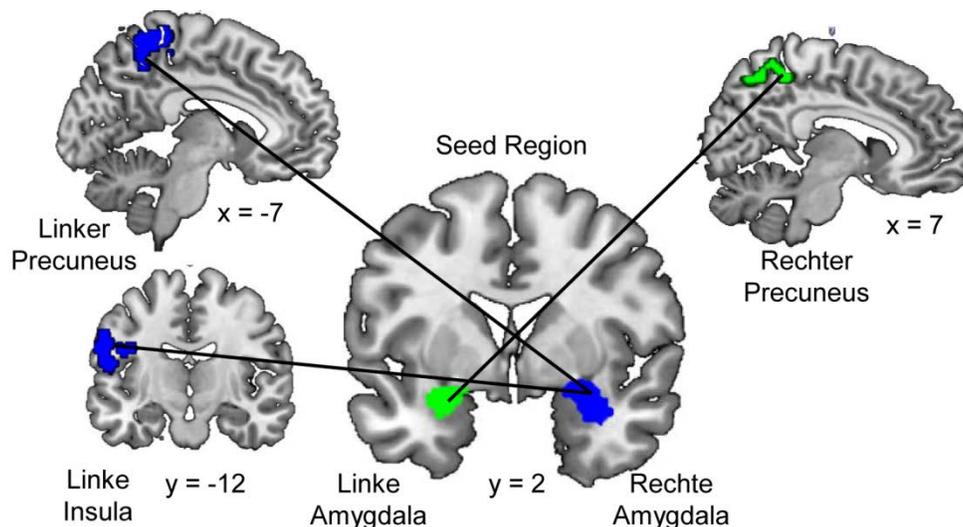


Abbildung 14: Effekte von OXT auf die Amygdala Konnektivität während der späten Phase der Extinktion. Grün indiziert die Konnektivität der linken Amygdala, blau indiziert die Konnektivität der rechten Amygdala.

3.2.8. Interpretation

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die regulierenden Effekte von intranasal gegebenen OXT auf die neuronalen und psychophysiologischen Substrate der Pawlow'schen Extinktion zu untersuchen. Das Grundprinzip des Experiments war, dass die Teilnehmer nach intranasal gegebenen OXT und PLC während einer fMRT zwei Phasen des Extinktionslernens und gleichzeitig eine Hautleitwertmessung durchführten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit OXT in der frühen Phase der Extinktion eine erhöhte extinktionsbedingte BOLD Reaktion auf den früheren CS+ im rechten mPFC, welcher typischerweise in das Extinktionslernen involviert ist, induziert (Sehlmeyer et al., 2009). In dieser Phase war die funktionelle Verbindung zwischen dem mPFC und einem Cluster im PCC und Precuneus erhöht. In der späten Phase der Extinktion war die funktionelle Kopplung zwischen Amygdala und Precuneus ebenso verbessert wie die zwischen der rechten Amygdala und der linken Insula. Diese Verbesserung im Netzwerk deutet auf Effekte von OXT auf neue Gedächtnisassoziationen hin. In Übereinstimmung mit vorheriger Forschung zeigte sich, dass OXT die Aktivität in der rechten Amygdala verringert, was mit Befunden zu globaleren anxiolytischen Effekten übereinstimmt (Heinrichs et al., 2003; Kirsch et al., 2005). Diese verringerte Reaktion der Amygdala auf gefährliche und ungefährliche Reize geht mit OXT Effekten auf elektrodermale Aktivität einher. In der frühen Phase wurde die Sensibilität auf gefährliche und ungefährliche Stimuli durch OXT erhöht, dies war von einem höheren Abfall über die Zeit gefolgt. Des Weiteren korrelieren diese psychophysiologischen Effekte signifikant mit den momentanen Angstratings der Teilnehmer unter Einfluss von PLC, bei OXT ist diese Assoziation abgekoppelt. Dies könnte als weiterer plausibler Indikator für eine Reduktion der Angst gesehen werden. Interessanterweise wurden keine extinktionsbezogenen Unterschiede bei Angst in der Verarbeitung von sozialen und nicht sozialen Stimuli gefunden.

Unserem besten Wissen nach ist dies die erste fMRT Studie, die Effekte von OXT auf die Extinktion des Furchtgedächtnisses zeigt. Da unsere Ergebnisse unabhängig von einem sozialen Kontext bestehen, hat dies viele Implikationen für die klinische Psychiatrie. Aktuelle Befunde unterstützen die Annahme, dass vor allem die Effekte zu Beginn des Extinktionsprozesses besonders ausschlaggebend sind (Acheson et al., 2013). Die BOLD Antwort zeigt auf der einen Seite die erleichterte Extinktion in dieser Phase an, während auf der anderen Seite die erhöhte Verbindung zum PCC und dem Precuneus bezogen auf ein verändertes Extinktionslernen interpretiert werden können. Der PCC hält eine relevante Rolle im emotionalen Gedächtnis und der Nozizeption inne und der Precuneus spielt eine Rolle in der bewussten Selbstwahrnehmung (Vogt, 2005; Northoff et al., 2011). Beide sind als Zielregionen für OXT Effekte bekannt (Eckstein et al., 2014a). Diese Veränderungen im Extinktionslernen könnten anzeigen, dass die neue Assoziation von Sicherheit und dem CS+ bewusster erlernt wurde. Effekte auf die funktionelle Konnektivität während der späten Phase stimmen mit vorherigen Studien von Gedächtniseffekten überein (Striepens et al., 2012). Wir nehmen an, dass diese verstärkte Verbindung die neue Spur der Assoziation die in der späten Phase der Extinktion aufgebaut wurde, verstärkt. Da alle diese Effekte in phylogenetisch jüngeren kortikalen Regionen stattfinden, impliziert dies eine stärkere kognitive Verarbeitung und wiederum auch eine größere potentielle Relevanz für kognitiv-verhaltenstherapeutische Maßnahmen (Delgado et al., 2008). Vor allem der mPFC wurde bereits als vielversprechendes Ziel von OXT in Bezug auf soziale Angststörung identifiziert (Labuschagne et al., 2012).

Interessanterweise war der psychophysiologische Effekt von OXT nicht spezifisch für den CS+, er beeinflusste auch den ungefährlichen Stimulus (CS-). Dies wird auch in dem abgeschwächten Effekt auf die Amygdalaaktivität widerspiegelt. Es ist bekannt, dass die Amygdala nicht nur Anzeichen drohender Gefahr, sondern auch Anzeichen

der Sicherheit enkodiert (Sangha et al., 2013; Likhtik et al., 2014). Konditionierte Sicherheit kann wiederum den Fortschritt einer Konfrontationstherapie behindern, weil sie oft als konditionierter Hemmer agieren (zum Beispiel verhindert die Anwesenheit des Therapeuten während der Exposition Angstgefühle). Dies kann zu einem Wiederkehren der Angst führen, wenn die Person erneut alleine mit dem angstausslösenden Stimulus konfrontiert wird. Das Rescorla-Wagner Modell legt nahe, dass das Individuum den vorhersagenden Wert eines Stimulus in Bezug auf ein bestimmtes Ereignis dahingegen lernt (Wagner and Rescorla, 1972), dass ein zusätzlicher Stimulus, der Sicherheit vorhersagt die Extinktion des CS+ alleine verhindert. Deshalb könnte die Abschwächung der Reaktion auf ein Anzeichen von Sicherheit einen unterstützenden Effekt auf die Pawlow'sche Extinktion haben.

Die vorliegende Studie unterliegt einigen Einschränkungen. An dem Experiment nahmen nur männliche Personen in ihren Mittzwanzigern teil, da die Studie vor allem dazu entworfen wurde, das Konzept einer generellen Wirksamkeit von OXT bei der Extinktion von Angst im Menschen zu bestätigen. Angesichts der steigenden Belege eines Geschlechts-Dimorphismus bei OXT Effekten müssen unsere aktuellen Befunde an Stichproben mit Frauen wie auch klinischen Untersuchungen die beide Geschlechter beinhalten, repliziert werden (Hoge et al., 2014; Preckel et al., 2014a).

Obwohl unsere Ergebnisse erste Argumente für eine klinische Nutzung von OXT als Zusatz zur Konfrontationstherapie liefern, müssen künftige Forschungsprojekte noch verschiedene Fragen beantworten. Während Studien an Patienten mit einer sozialen Angststörung bereits therapeutisches Potential für OXT andeuten, gibt es kaum Befunde zu anderen Phobien und der generalisierten Angststörung (GAD) (Labuschagne et al., 2010, 2012). Bei Depressionspatienten erhöhte sich die subjektive Angst durch OXT in einer ersten Psychotherapiesitzung, was mit einer verbesserten Selbstwahrnehmung in Zusammenhang stehen könnte (Liu et al., 2013; Macdonald et

al., 2013; Scheele et al., 2014). Andere Studien finden unterschiedliche Effekte von OXT bei traumatisierten oder als Kind misshandelten Personen (Meinlschmidt and Heim, 2007; Riem et al., 2013a). Deshalb müssen die verbessernden Effekte von OXT auf die Extinktion von Angst an diesen Patientenpopulationen vorsichtig untersucht werden.

Zusammengenommen weisen die Ergebnisse unserer Studie darauf hin, dass die Gabe einer Dosis von 24 - IU OXT die mit Extinktion assoziierte Aktivität und Konnektivität in frontalen Gehirnregionen erhöht und die angst- und sicherheitsassoziierte Aktivität der Amygdala ebenso wie elektrodermale Reaktionen dämpft. Um also effizienter zu verhindern, dass die konditionierte Angst in Angst- und PTSD Patienten wiederkehrt, könnte eine Strategie die Einnahme von OXT sein, um die extinktionsbedingte mPFC Plastizität zu vergrößern und gleichzeitig die Antworten der Amygdala auf konditionierte Angst während einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Intervention zu verringern.

4. Diskussion und Ausblick

4.1. Synopsis der Studienergebnisse

Hier wurden drei MRT Studien beschrieben, die den Effekt von IN OXT auf neurale Aktivität, endokrine, psychophysiologische und Verhaltensmessungen untersucht haben. In einem ersten Projekt bestand die Fragestellung darin, inwiefern IN OXT sozialen Stress moduliert. Es zeigte sich, dass die stress-assoziierte neurale Aktivität unter OXT erhöht war, was mit einer erhöhten subjektiven Einschätzung des Stressses einherging. Die Messung des Stresshormons Cortisol im Speichel hingegen ergab keine signifikante Veränderung durch OXT. Aufgrund der gesteigerten neuronalen Aktivität im Precuneus, einem Areal, das für Selbstwahrnehmung bekannt ist, lässt sich folgern, dass insbesondere die Wahrnehmung des Stressses verstärkt wurde (Northoff et al., 2011).

Im zweiten Projekt wurden die Effekte von OXT auf Furchtkonditionierung und -extinktion getestet. Dabei befasste sich das erste Teilprojekt mit der Frage nach dem Lernen von emotionalen Inhalten, also der klassischen Furchtkonditionierung nach Pawlow. Unter OXT konnten in diesem Zusammenhang eine gesteigerte Aktivität im ACC, sowie speziell für soziale Inhalte im MCC nachgewiesen werden. Dieser neurale Befund wurde begleitet auf behavioraler und psychophysiologischer Ebene durch stärkeres Lernen in den Reaktionszeiten und der SCR. Insgesamt führte die OXT Gabe auch zu einem stärkeren Stress-induzierten Cortisolspiegel und subjektiver Ängstlichkeit. Gleichzeitig war die neurale und psychophysiologische Response auf den UCS, den Elektroschock, unter OXT gedämpft, was im Einklang mit analgetischen Effekten von OXT steht (Rash et al., 2014; Rash and Campbell, 2014).

Im zweiten Teilprojekt wurde die Extinktion von konditionierter Furcht durch OXT moduliert. Dabei zeigte sich ebenfalls eine verbesserte Lernleistung, die in Form

gesteigerter präfrontaler Aktivierung, sowie gedämpfter SCR sichtbar wurde. Gleichzeitig war auch die Reaktivität der Amygdala gedämpft. Entsprechend können die Ergebnisse ebenfalls als verbesserte Lernleistung interpretiert werden, wobei sich auch generell anxiolytische Effekte abzeichnen (Eckstein et al., 2014b).

4.1.1. Einordnung in den Drei-Ebenen-Ansatz

Die drei beschriebenen Haupteffekte von OXT lassen sich ebenfalls in dem Drei-Ebenen-Ansatz (siehe 1.4.1) diskutieren, der die Effekte den drei neuroanatomischen Ebenen Paläokortex (Funktionen zum Überleben), Archikortex (basales Lernen und Gedächtnis) und Neokortex (Funktionen höherer Ordnung) zuordnet.

Eine verbesserte Lernleistung im Cingulum, sowie den Amygdala lässt sich gut mit einer Sensibilisierung des limbischen Systems, also des Archikortex, erklären. Selbiges gilt für eine Steigerung der cingulären Aktivität unter Stress.

Auf höherer, neokortikaler Ebene konnten ebenfalls gesteigerte Aktivierungen beobachtet werden, einerseits in Bezug auf Extinktion, im Sinne der beobachteten Unterdrückung gelernter Angst, andererseits bei der Wahrnehmung von Stress. Auf neokortikaler Ebene sind OXT Effekte oft kontextabhängig. Der Kontext unserer Paradigmen war stets ein negativer, in dem die Probanden alleine einer aversiven Situation ausgesetzt waren. Somit gab es keinen sozial unterstützenden Kontext oder ähnliches, welcher durch OXT augmentiert werden würde. Vor dem Hintergrund des rein aversiven Kontextes, können somit auch subjektive Zunahmen von Stress und Ängstlichkeit erklärt werden.

4.2. Limitationen der Studien

4.2.1. Dosiseffekte

Es ist anzunehmen, dass die Effekte von OXT in Abhängigkeit von der Dosis variieren. Leider liegen bisher keine großen Studien zu Dosis-Wirkungsbeziehungen vor. In den vorliegenden Studien wurde standardmäßig eine Dosis von 24 IU verabreicht. Des Weiteren handelte es sich stets um Einmalgaben. Effekte von wiederholter Verabreichung wurden nicht überprüft. Ob ähnliche Effekte auch unter anderen Dosen oder sogar Mehrfachapplikationen sichtbar würden, lässt sich aufgrund der Daten nicht sicher sagen.

4.2.2. Personenfaktoren

Bei den durchgeführten Studien handelt es sich um Studien an gesunden männlichen Probanden. Es gibt vielerlei Anhaltspunkte für Geschlechter-spezifische Effekte (Hoge et al., 2014; Preckel et al., 2014a). Dementsprechend können die Ergebnisse nicht auf Frauen generalisiert werden.

Es gibt weiterhin viele Hinweise darauf, dass weitere Personenfaktoren, wie Kindheitstraumata den Effekt von OXT moderieren oder auch Persönlichkeitsmerkmale wie Ängstlichkeit etc. (Bartz et al., 2011a; Alvares et al., 2012; Riem et al., 2013a). In den beiden Projekten wurden traumatische Erfahrungen und Persönlichkeitsmaße von Ängstlichkeit mit erhoben und die Analysen teilweise ohne Probanden mit höheren Werten durchgeführt. In diesem reduzierten Sample waren jeweils deskriptiv ähnliche Effekte sichtbar, weswegen wir nicht von einem moderierenden Einfluss ausgehen. Allerdings ist in unseren Stichproben nur eine sehr geringe Varianz an diesen Personen-Merkmalen vorhanden, da meist deutsche Studenten teilnehmen. In Bezug auf Angst und Traumatisierung ist diese Personengruppe sehr homogen. Möglicherweise ließe sich ein moderierender Effekt also in heterogeneren Gruppen nachweisen. Andere

Studien zeigen, dass Patientenpopulationen andere Effekte durch OXT erleben als Gesunde. So erhöht OXT beispielsweise das Vertrauen in Gesunden, verringert es aber in Borderline Patienten (Kosfeld et al., 2005; Baumgartner et al., 2008; Bartz et al., 2011b).

Es ist sehr wahrscheinlich, dass die nötige OXT Dosis, um einen Effekt zu erzielen, von dem vorhandenen, endogenen OXT Spiegel abhängt. Dieser wurde in den vorliegenden Projekten nicht erfasst, daher lässt sich dazu keine Aussage treffen.

4.2.3. Kontextfaktoren

Je nach Kontext kann OXT unterschiedliche Effekte haben. Dies lässt sich damit erklären, dass Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsprozesse moduliert werden und somit je nach Kontext ein anderer Aspekt der Situation in den Fokus rücken kann. Dies macht einen gezielten Einsatz von OXT zur therapeutischen Modulation äußerst schwierig.

Beispielsweise konnte ein stressdämpfender Effekt von OXT nachgewiesen werden, wenn OXT im Kontext sozialer Unterstützung verabreicht wurde (Heinrichs et al., 2003). In der vorliegenden MRT Studie war kein unterstützender Kontext verfügbar, sondern die Umgebung rein aversiv. Daher wurde ein stress-steigernder Effekt sichtbar. Um generelle Aussagen über stresssteigernde Effekte oder Verbesserung des emotionalen Lernens durch OXT tätigen zu können, müssen weitere Studien verschiedene Kontextfaktoren testen.

4.3.Klinische Relevanz und Implikationen

Da es sich in den vorliegenden Projekten um Studien an Gesunden handelt, lassen sich nur beschränkt klinische Implikationen ableiten. Tatsächlich sprechen oben genannte Personen- und Kontextfaktoren dafür, dass Effekte in Gesunden selten auf klinische Populationen übertragbar sind. Dennoch sollen hier einige spekulative Anwendungsmöglichkeiten genannt werden.

Zwar ist OXT aufgrund der vorliegenden Arbeit offensichtlich ungeeignet, Stressregulations-Störungen zu behandeln. Vielmehr scheint es das Bewusstsein für die eigene Situation im sozialen Raum zu schärfen. Daher wäre es eine Möglichkeit, Personen zu behandeln, die für soziale Situationen weniger sensitiv sind, wie Personen mit Autismus Spektrum Störungen. Tatsächlich gibt es zu diesem Klientel schon zahlreiche positive Befunde (Andari et al., 2010; Guastella et al., 2010a; Anagnostou et al., 2012; Watanabe et al., 2014).

Die Modulation von Lernprozessen durch OXT lässt sich intuitiv sicher am besten als Therapeutikum für Angststörungen/PTSD annehmen. Ein verbessertes Lernen wäre insbesondere für verhaltenstherapeutische Interventionen, wie der Exposition, von Relevanz. Was hingegen kontraindiziert wäre, ist eine prophylaktische Anwendung bei Risikogruppen für PTSD. Die traumatischen Erfahrungen könnten sich hierbei sogar noch stärker einprägen und die Ängstlichkeit gefördert werden. Gleichfalls wäre unter bestimmten Rahmenbedingungen auch eine Anwendung von OXT bei Depressionen vorstellbar. Zwar konnte keinen hilfreichen Effekte bei einer Augmentation von Psychotherapie gefunden werden, (im Gegenteil, eine Zunahme von Ängstlichkeit) (Macdonald et al., 2013). Aber bei andern, ebenfalls bei verhaltenstherapeutischen Ansätzen, wie etwa Genusstraining, könnte das Lernen durch OXT positiv unterstützt werden.

Lerntheoretische Konzepte kommen bei vielen Störungsbildern zum Einsatz, z.B. im Rahmen von Sozialen Kompetenz Trainingsoder Trainings gegen soziale Ängstlichkeit. Tatsächlich gibt es dafür positive Studienergebnisse zur OXT-Augmentation von Sozialem Kompetenztraining bei Schizophrenie (Davis et al., 2014) oder zu einem Expositionstraining bei Patienten mit Sozialer Angststörung (Guastella et al., 2009).

4.4.Ausblick

Die vorliegende Arbeit gibt interessante Hinweise auf künftige Forschungsthemen im Bereich von OXT. Insbesondere sollten sich künftige Arbeiten damit befassen, für welche Patientengruppen und unter welchen Kontextbedingungen OXT erwünschte Effekte erzielt und unter welchen Bedingungen ein Einsatz von OXT nicht indiziert ist.

Es ist stark davon auszugehen, dass OXT der Einzug in den klinischen Alltag für bestimmte Störungsbilder gelingen wird, darunter Autismus und Schizophrenie. Für die Behandlung von Störungen in der Stress-Regulation oder zur Prophylaxe von Angsterkrankungen scheint es aufgrund der vorliegenden Daten hingegen ungeeignet. Therapeutischer Nutzen als Augmentation zur Expositionstherapie scheint wahrscheinlich, jedoch muss er zunächst im Rahmen groß angelegte klinische Vergleichsstudien untermauert werden, bevor eine Implementierung im klinischen Kontext denkbar ist.

5. Referenzen

- Acheson D, Feifel D, de Wilde S, McKinney R, Lohr J, Risbrough V (2013) The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample. *Psychopharmacology* 229:199-208.
- Akirav I, Maroun M (2007) The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear. *Neural Plasticity* 2007.
- Alvares GA, Chen N, Balleine BW, Hickie IB, Guastella AJ (2012) Oxytocin selectively moderates negative cognitive appraisals in high trait anxious males. *Psychoneuroendocrinology* 37:2022-2031.
- Anagnostou E, Soorya L, Chaplin W, Bartz J, Halpern D, Wasserman S, Wang A, Pepa L, Tanel N, Kushki A, Hollander E (2012) Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Molecular Autism* 3:16.
- Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A (2010) Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:4389-4394.
- Averbeck BB, Bobin T, Evans S, Shergill SS (2011) Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 11:1-8.
- Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH (2013) Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Transl Psychiatry* 3:e258.
- Bartz J, Zaki J, Bolger N, Ochsner K (2011a) Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci* 15:301 - 309.
- Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Vicens V, Hollander E (2011b) Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6:556-563.
- Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Hollander E, Ludwig NN, Kolevzon A, Ochsner KN (2010) Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychol Sci* 21:1426-8.
- Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S (2003) Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Psychol Sci* 21:1426-1428.
- Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E (2008) Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron* 58:639-650.
- Baxter Jr LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM (1989) Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *ArchGen Psychiatry* 46:243.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR (2005) The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends Cogn Sci* 9:159-162.
- Becker B, Androsch L, Jahn RT, Alich T, Striepens N, Markett S, Maier W, Hurlmann R (2013) Inferior frontal gyrus preserves working memory and emotional learning under conditions of impaired noradrenergic signaling. *Front Behav Neurosci* 7.
- Bertsch K, Schmidinger I, Neumann ID, Herpertz SC (2013a) Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm Behav* 63:424-429.
- Bertsch K, Gamer M, Schmidt B, Schmidinger I, Walther S, Kastel T, Schnell K, Buchel C, Domes G, Herpertz SC (2013b) Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 28:13020263.
- Björkstrand P-A (1990) Effects of conditioned stimulus pre-exposure on human electrodermal conditioning to fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Biol Psychology* 30:35-50.

- Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, Marson L, Pedersen CA (2013) Immunohistochemical Localization of Oxytocin Receptors in Human Brain. *Neuroscience*.
- Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL (2002) Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *NatNeurosci* 5:514-516.
- Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D (2005) A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* 162:214-227.
- Brett M, Anton J-L, Valabregue R, Poline J-B (2002) Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage* 16:S497.
- Brüne M, Ebert A, Kolb M, Tas C, Edel M-A, Roser P (2013) Oxytocin influences avoidant reactions to social threat in adults with borderline personality disorder. *Hum Psychopharmacol* 28:552-561.
- Bryant RA, Hung L, Guastella AJ, Mitchell PB (2012) Oxytocin as a moderator of hypnotizability. *Psychoneuroendocrinology* 37:162-166.
- Büchel C, Dolan RJ (2000) Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 10:219-223.
- Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ (1998) Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 20:947-957.
- Burri A, Heinrichs M, Schedlowski M, Kruger TH (2008) The acute effects of intranasal oxytocin administration on endocrine and sexual function in males. *Psychoneuroendocrinology* 33:591-600.
- Butler T, Pan H, Epstein J, Protopopescu X, Tuescher O, Goldstein M, Cloitre M, Yang Y, Phelps E, Gorman J, Ledoux J, Stern E, Silbersweig D (2005) Fear-related activity in subgenual anterior cingulate differs between men and women. *Neuroreport* 16:1233-1236.
- Cabanis M et al. (2013) The precuneus and the insula in self-attributional processes. *Cogn Affect Behav Neurosci* 13:330-345.
- Cardoso C, Kingdon D, Ellenbogen MA (2014a) A meta-analytic review of the impact of intranasal oxytocin administration on cortisol concentrations during laboratory tasks: Moderation by method and mental health. *Psychoneuroendocrinology* 49:161-170.
- Cardoso C, Ellenbogen MA, Linnen A-M (2014b) The effect of intranasal oxytocin on perceiving and understanding emotion on the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT). *Emotion* 14:43-50.
- Cardoso C, Orlando MA, Brown CA, Ellenbogen MA (2014c) Oxytocin and enhancement of the positive valence of social affiliation memories: An autobiographical memory study. *Soc Neurosci* 9:186-195.
- Cardoso C, Ellenbogen MA, Orlando MA, Bacon SL, Joober R (2013) Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: A dose-response study. *Psychoneuroendocrinology* 38:399-407.
- Cassell MD, Freedman LJ, Shi C (1999) The intrinsic organization of the central extended amygdala. *Ann New York Acad Sci* 877:217-241.
- Cavanna AE, Trimble MR (2006) The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129:564-583.
- Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE (2007) Psychological stress and disease. *JAMA Psychiatry* 298:1685-1687.
- Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ (2002) Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron* 33:653-663.
- Dadds M, MacDonald E, Cauchi A, Williams K, Levy F, Brennan J (2013) Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: A randomized controlled trial. *J Autism Dev Disorders*:1-11.
- Davis MC, Green MF, Lee J, Horan WP, Senturk D, Clarke AD, Marder SR (2014) Oxytocin-augmented Social Cognitive Skills Training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*.

- De Dreu CK, Greer LL, Van Kleef GA, Shalvi S, Handgraaf MJ (2011a) Oxytocin promotes human ethnocentrism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:1262-1266.
- De Dreu CK, Greer LL, Handgraaf MJ, Shalvi S, Van Kleef GA (2011b) Oxytocin modulates selection of allies in intergroup conflict. *Proc Biol Sci* 22:279(1731):1150-4.
- De Dreu CKW, Greer LL, Handgraaf MJ, Shalvi S, Van Kleef GA, Baas M, Ten Velden FS, Van Dijk E, Feith SWW (2010) The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *science* 328:1408-1411.
- de Oliveira DC, Zuardi AW, Graeff FG, Queiroz RH, Crippa JA (2012) Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *J Psychopharm* 26:497-504.
- Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC (2009) The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage* 47:864-871.
- Dedovic K, Renwick R, Mahani NK, Engert V, Lupien SJ, Pruessner JC (2005) The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J Psychiatry Neurosci* 30:319.
- Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE, Phelps EA (2008) Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron* 59:829-838.
- Dickerson SS, Kemeny ME (2004) Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* 130:355.
- Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M (2009) Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol Psychiatry* 65:728-731.
- Ditzen B, Nater UM, Schaer M, La Marca R, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M (2012) Sex-specific effects of intranasal oxytocin on autonomic nervous system and emotional responses to couple conflict. *Soc Cogn Affect Neurosci* 8:897-902.
- Dodhia S, Hosanagar A, Fitzgerald DA, Labuschagne I, Wood AG, Nathan PJ, Phan KL (2014) Modulation of resting-state amygdala-frontal functional connectivity by oxytocin in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*.
- Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC (2007a) Oxytocin improves "Mind-Reading" in humans. *Biol Psychiatry* 61:731-733.
- Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus D, Herpertz S (2007b) Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 62:1187 - 1190.
- Domes G, Heinrichs M, Kumbier E, Grossmann A, Hauenstein K, Herpertz SC (2013) Effects of intranasal oxytocin on the neural basis of face processing in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 74:164-171.
- Domes G, Lischke A, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M, Herpertz SC (2010) Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology* 35:83-93.
- Drevets WC, Savitz J, Trimble M (2008) The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectrums* 13:663.
- Dunbar RI, Shultz S (2007) Evolution in the social brain. *Science* 317:1344-1347.
- Ebert A, Kolb M, Heller J, Edel M-A, Roser P, Brüne M (2013) Modulation of interpersonal trust in borderline personality disorder by intranasal oxytocin and childhood trauma. *Soc Neurosci* 8:305-313.
- Eckstein M, Hurlemann R (2013) Oxytozin. *Nervenarzt* 84:1321-1328.
- Eckstein M, Scheele D, Weber K, Stoffel-Wagner B, Maier W, Hurlemann R (2014a) Oxytocin facilitates the sensation of social stress. *Hum Brain Mapp*.
- Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, Preckel K, Schlaepfer T, Grinevich V, Kendrick KM, Maier W, Hurlemann R (2014b) Oxytocin Facilitates the Extinction of Conditioned Fear in Humans. *Biol Psychiatry*.

- Einfeld SL, Smith E, McGregor IS, Steinbeck K, Taffe J, Rice LJ, Horstead SK, Rogers N, Hodge MA, Guastella AJ (2014) A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in Prader Willi syndrome. *Am J Med Gen.*
- Etkin A, Wager T (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 164:1476-1488.
- Evans AC, Marrett S, Neelin P, Collins L, Worsley K, Dai W, Milot S, Meyer E, Bub D (1992) Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage* 1:43-53.
- Fanselow MS, Sterlace SR (2014) Pavlovian fear conditioning. In: *The Wiley Blackwell Handbook of Operant and Classical Conditioning*, pp 117-141: John Wiley & Sons, Ltd.
- Feder A, Nestler EJ, Charney DS (2009) Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 10:446-457.
- Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, Galangue B, Minassian A, Becker O, Cooper J, Perry W, Lefebvre M, Gonzales J, Hadley A (2010a) Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 68:678-680.
- Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, Galangue B, Minassian A, Becker O, Cooper J, Perry W, Lefebvre M, Gonzales J, Hadley A (2010b) Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 68:678-680.
- Feldman R, Gordon I, Schneiderman I, Weisman O, Zagoory-Sharon O (2010) Natural variations in maternal and paternal care are associated with systematic changes in oxytocin following parent-infant contact. *Psychoneuroendocrinology* 35:1133-1141.
- Fischer-Shofty M, Brüne M, Ebert A, Shefet D, Levkovitz Y, Shamay-Tsoory SG (2013) Improving social perception in schizophrenia: The role of oxytocin. *Schizophr Res* 146:357-362.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ (1994) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189-210.
- Gallagher HL, Frith CD (2003) Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci* 7:77-83.
- Gibson CM, Penn DL, Smedley KL, Leserman J, Elliott T, Pedersen CA (2014) A pilot six-week randomized controlled trial of oxytocin on social cognition and social skills in schizophrenia. *Schizophr Res* 156:261-265.
- Goldman M, Gomes A, Carter CS, Lee R (2011) Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology* 216:101-110.
- Goossens L, Sunaert S, Peeters R, Griez EJ, Schruers KR (2007) Amygdala hyperfunction in phobic fear normalizes after exposure. *Biol Psychiatry* 62:1119-1125.
- Gordon I, Vander Wyk BC, Bennett RH, Cordeaux C, Lucas MV, Eilbott JA, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, Feldman R, Pelphrey KA (2013) Oxytocin enhances brain function in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:20953-20958.
- Gorka S, Fitzgerald D, Labuschagne I, Hosanagar A, Wood A, Nathan P, Phan K (2014) Oxytocin modulation of amygdala functional connectivity to fearful faces in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*.
- Gould B, Zingg H (2003) Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor-LacZ reporter mouse. *Neuroscience* 122:155-167.
- Grefkes C, Eickhoff SB, Nowak DA, Dafotakis M, Fink GR (2008) Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *Neuroimage* 41:1382-1394.
- Grewen KM, Girdler SS, Amico J, Light KC (2005) Effects of partner support on resting oxytocin, cortisol, norepinephrine, and blood pressure before and after warm partner contact. *Psychosom Med* 67:531-538.

- Grillon C, Krinsky M, Charney DR, Vytal K, Ernst M, Cornwell B (2013) Oxytocin increases anxiety to unpredictable threat. *Mol Psychiatry* 18:958-960.
- Guastella A, Einfeld S, Gray K, Rinehart N, Tonge B, Lambert T, Hickie I (2010a) Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 67:692 - 694.
- Guastella AJ, Mitchell PB, Mathews F (2008a) Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 64:256-258.
- Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR (2008b) Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 63:3-5.
- Guastella AJ, Howard AL, Dadds MR, Mitchell P, Carson DS (2009) A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 34:917-923.
- Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, Hickie IB (2010b) Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 67:692-694.
- Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Disinger HM, Chan H-K, Chen TF, Banati RB (2013) Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology* 38:612-625.
- Guzman YF, Tronson NC, Jovasevic V, Sato K, Guedea AL, Mizukami H, Nishimori K, Radulovic J (2013) Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors. *NatNeurosci* 16:1185-1187.
- Hall SS, Lightbody AA, McCarthy BE, Parker KJ, Reiss AL (2012) Effects of intranasal oxytocin on social anxiety in males with fragile X syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 37:509-518.
- Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2009) Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Molecular psychiatry* 14:954-958.
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehler U (2003) Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 54:1389-1398.
- Hermans D, Craske MG, Mineka S, Lovibond PF (2006) Extinction in human fear conditioning. *BiolPsychiatry* 60:361-368.
- Herry C, Johansen JP (2014) Encoding of fear learning and memory in distributed neuronal circuits. *Nature Neurosci* 17:1644-1654.
- Hofmann SG (2007) Enhancing exposure-based therapy from a translational research perspective. *Behav Res Ther* 45:1987-2001.
- Hoge EA, Anderson E, Lawson EA, Bui E, Fischer LE, Khadge SD, Barrett LF, Simon NM (2014) Gender moderates the effect of oxytocin on social judgments. *Hum Psychopharm* 29:299-304.
- Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S (2007) Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *BiolPsychiatry* 61:498-503.
- Holmes CJ, Hoge R, Collins L, Woods R, Toga AW, Evans AC (1998) Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J Comput Assist Tomogr* 22:324-333.
- Huettel SA, McCarthy G (2000) Evidence for a refractory period in the hemodynamic response to visual stimuli as measured by MRI. *Neuroimage* 11:547-553.
- Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, Dziobek I, Gallinat J, Wagner M, Maier W, Kendrick KM (2010) Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 30:4999-5007.
- Insel TR, Young LJ (2001) The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2:129-136.
- Jüngling K, Seidenbecher T, Sosulina L, Lesting J, Sangha S, Clark SD, Okamura N, Duangdao DM, Xu Y-L, Reinscheid RK (2008) Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron* 59:298-310.

- Kalisch R, Holt B, Petrovic P, De Martino B, Kloppel S, Buchel C, Dolan RJ (2009) The NMDA agonist D-cycloserine facilitates fear memory consolidation in humans. *Cereb Cortex* 19:187-196.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of dsm-iii-r psychiatric disorders in the united states: Results from the national comorbidity survey. *ArchGen Psychiatry* 51:8-19.
- Kirkpatrick MG, Lee R, Wardle MC, Jacob S, de Wit H (2014) Effects of MDMA and intranasal oxytocin on social and emotional processing. *Neuropsychopharmacology* 39:1654-1663.
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay V, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 25:11489 - 11493.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH (1994) Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 19:313-333.
- Kivimaki M et al. (2012) Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 380:1491-1497.
- Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, Eliava M, Khrulev S, Cetin AH, Osten P, Schwarz MK, Seeburg PH, Stoop R (2012) Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron* 73:553-566.
- Knott V, de la Salle S, Smith D, Phillippe T, Dort H, Choueiry J, Impey D (2013) Baseline dependency of nicotine's sensory gating actions: similarities and differences in low, medium and high P50 suppressors. *J Psychopharm.*
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E (2005) Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435:673-676.
- Krishnan V, Nestler EJ (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455:894-902.
- Krueger F, McCabe K, Moll J, Kriegeskorte N, Zahn R, Strenziok M, Heinecke A, Grafman J (2007) Neural correlates of trust. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20084-20089.
- LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA (1998) Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 20:937-945.
- Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ (2010) Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 35(12):2403-13.
- Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ (2012) Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin. *Int J Neuropsychopharmacol* 15:883-896.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10:120-131.
- Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, Wust S, Pruessner JC, Rietschel M, Deuschle M, Meyer-Lindenberg A (2011) City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature* 474:498-501.
- Lee MR, Glassman M, King-Casas B, Kelly DL, Stein EA, Schroeder J, Salmeron BJ (2014) Complexity of oxytocin's Effects in a chronic cocaine dependent population. *Eur Neuropsychopharmacol.*
- Light KC, Grewen KM, Amico JA (2005) More frequent partner hugs and higher oxytocin levels are linked to lower blood pressure and heart rate in premenopausal women. *Biol Psychol* 69:5-21.
- Likhtik E, Stujenske JM, Topiwala MA, Harris AZ, Gordon JA (2014) Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. *Nat Neurosci* 17:106-113.
- Lin I-F, Kashino M, Ohta H, Yamada T, Tani M, Watanabe H, Kanai C, Ohno T, Takayama Y, Iwanami A, Kato N (2014) The effect of intranasal oxytocin versus placebo treatment on the autonomic

- responses to human sounds in autism: a single-blind, randomized, placebo-controlled, crossover design study. *Mol Autism* 5:20.
- Linnen AM, Ellenbogen MA, Cardoso C, Jooper R (2012) Intranasal oxytocin and salivary cortisol concentrations during social rejection in university students. *Stress* 15:393-402.
- Lischke A, Gamer M, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M, Herpertz SC, Domes G (2012) Oxytocin increases amygdala reactivity to threatening scenes in females. *Psychoneuroendocrinology* 37:1431-1438.
- Liu W, Pappas GD, Carter CS (2005) Oxytocin receptors in brain cortical regions are reduced in haploinsufficient (+/-) reeler mice. *Neurol Res* 27:339-345.
- Liu Y, Sheng F, Woodcock KA, Han S (2013) Oxytocin effects on neural correlates of self-referential processing. *Biol Psychol* 94:380-387.
- Lou HC, Luber B, Crupain M, Keenan JP, Nowak M, Kjaer TW, Sackeim HA, Lisanby SH (2004) Parietal cortex and representation of the mental Self. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:6827-6832.
- Lundqvist D, Flykt A, Öhman A (1998) The Karolinska Directed Emotional Faces-KDEF. CD-ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. In: ISBN 91-630-7164-9.
- Macdonald K, Feifel D (2012) Oxytocin in schizophrenia: a review of evidence for its therapeutic effects. *Acta Neuropsychiatr* 24:130-146.
- Macdonald K, Macdonald TM, Brune M, Lamb K, Wilson MP, Golshan S, Feifel D (2013) Oxytocin and psychotherapy: A pilot study of its physiological, behavioral and subjective effects in males with depression. *Psychoneuroendocrinology* 27:00211-00214.
- MacLean PD (1985) Evolutionary psychiatry and the triune brain. *Psychol Med* 15:219-221.
- Mah BL, Van Ijzendoorn MH, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ (2013) Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 40:267-272.
- Mah BL, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Smith R (2014) Oxytocin promotes protective Behavior in Depressed Mothers: A pilot Study with the enthusiastic Stranger Paradigm. *Depr Anxiety*
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19:1233-1239.
- Maren S (2001) Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Ann Rev Neurosci* 24:897-931.
- Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W (2002) The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 418:530-534.
- McLaren DG, Ries ML, Xu G, Johnson SC (2012) A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *Neuroimage* 61:1277-1286.
- McNally RJ (2007) Mechanisms of exposure therapy: How neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. *Clinical Psychology Review* 27:750-759.
- McRae-Clark A, Baker N, Maria M-S, Brady K (2013) Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study. *Psychopharmacology* 228:623-631.
- Meinschmidt G, Heim C (2007) Sensitivity to Intranasal Oxytocin in Adult Men with Early Parental Separation. *Biol Psychiatry* 61:1109-1111.
- Merz CJ, Hermann A, Stark R, Wolf OT (2014) Cortisol modifies extinction learning of recently acquired fear in men. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9:1426-1434.
- Meyer-Lindenberg A (2008) Impact of prosocial neuropeptides on human brain function. In: *Progress in Brain Research* (Inga DN, Rainer L, eds), pp 463-470: Elsevier.

- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M (2011) Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 12:524-538.
- Milad MR, Quirk GJ (2012) Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Ann Rev Psychol* 63:129-151.
- Modahl C, Green LA, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, Levin H (1998) Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 43:270-277.
- Moll J, Zahn R, de Oliveira-Souza R, Krueger F, Grafman J (2005) The neural basis of human moral cognition. *Nat Rev Neurosci* 6:799-809.
- Montag C, Sauer C, Reuter M, Kirsch P (2013) An interaction between oxytocin and a genetic variation of the oxytocin receptor modulates amygdala activity toward direct gaze: evidence from a pharmacological imaging genetics study. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 263:169-175.
- Myers K, Davis M (2007) Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry* 12:120-150.
- Ninan I (2011) Oxytocin suppresses basal glutamatergic transmission but facilitates activity-dependent synaptic potentiation in the medial prefrontal cortex. *J Neurochemistry* 119:324-331.
- Norman GJ, Cacioppo JT, Morris JS, Malarkey WB, Berntson GG, DeVries AC (2011) Oxytocin increases autonomic cardiac control: Moderation by loneliness. *Biol Psychol* 86:174-180.
- Northoff G, Northoff D, Hayes (2011) Is our self nothing but reward? *Biol Psychiatry* 69:1019-1025.
- Öhman A, Mineka S (2001) Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychol Rev* 108:483.
- Olf M, Frijling JL, Kubzansky LD, Bradley B, Ellenbogen MA, Cardoso C, Bartz JA, Yee JR, van Zuiden M (2013) The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: An update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology* 12:236-239.
- Oliveira DCG, Chagas MHN, Garcia LV, Crippa JAS, Zuardi AW (2012) Oxytocin interference in the effects induced by inhalation of 7.5% CO₂ in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 27:378-385.
- Owen SF, Tuncdemir SN, Bader PL, Tirko NN, Fishell G, Tsien RW (2013) Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons. *Nature* 500:458-462.
- Panksepp J (1998) *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*: Oxford University Press.
- Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL, Leserman J, Jarskog LF, Penn DL (2011) Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 132:50-53.
- Pedersen CA, Smedley KL, Leserman J, Jarskog LF, Rau SW, Kampov-Polevoi A, Casey RL, Fender T, Garbutt JC (2013) Intranasal oxytocin blocks alcohol withdrawal in human subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 37:484-489.
- Petrovic P, Kalisch R, Singer T, Dolan R (2008) Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J Neurosci* 28:6607 - 6615.
- Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE (2004) Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 43:897-905.
- Pierrehumbert B, Torrisi R, Laufer D, Halfon O, Ansermet F, Beck Popovic M (2010) Oxytocin response to an experimental psychosocial challenge in adults exposed to traumatic experiences during childhood or adolescence. *Neuroscience* 166:168-177.
- Pincus D, Kose S, Arana A, Johnson K, Morgan PS, Borckardt J, Herbsman T, Hardaway F, George MS, Panksepp J, Nahas Z (2010) Inverse effects of oxytocin on attributing mental activity to others in depressed and healthy subjects: a double-blind placebo controlled fMRI study. *Front Psychiatry* 1:134.

- Preckel K, Scheele D, Kendrick KMF, Maier W, Hurlmann R (2014a) Oxytocin facilitates social approach behavior in women. *Front Beh Neurosci* 8:191.
- Preckel K, Scheele D, Eckstein M, Maier W, Hurlmann R (2014b) The influence of oxytocin on volitional and emotional ambivalence. *Soc Cogn Affect Neurosci*.
- Prehn K, Kazzer P, Lischke A, Heinrichs M, Herpertz SC, Domes G (2013) Effects of intranasal oxytocin on pupil dilation indicate increased salience of socioaffective stimuli. *Psychophysiology* 50:528-537.
- Rash JA, Campbell TS (2014) Future directions for the investigation of intranasal oxytocin and pain. *RheumatolInt* 34:1177-1178.
- Rash JA, Aguirre-Camacho A, Campbell TS (2013) Oxytocin and pain: a systematic review and synthesis of findings. *Clin J Pain* 24:24.
- Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Huffmeijer R, van Ijzendoorn MH (2013a) Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded fellow player? A randomized-controlled trial with Cyberball. *Psychoneuroendocrinology* 38:1418-1425.
- Riem MM, Voorthuis A, Bakermans-Kranenburg MJ, Ijzendoorn MH (2013b) Pity or peanuts? Oxytocin induces different neural responses to the same infant crying labeled as sick or bored. *Dev Sci* 17(2):248-56.
- Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, Tops M, Boksem MA, Vermeiren RR, van Ijzendoorn MH, Rombouts SA (2011) Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 70:291-297.
- Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P (2009) Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 29:38-42.
- Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, Norrholm SD, Gerardi M, Dunlop B, Davis M, Bradley B, Duncan EJ, Rizzo A (2014) A Randomized, double-blind evaluation of d-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan war veterans. *Am J Psychiatry* 171:640-648.
- Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM (2010) Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res* 124:13-21.
- Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, Daverio R, Smeraldi A, Briganti A, Fabbri F, Zanni G, Rigatti P, Montorsi F (2005) Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav* 47:164-169.
- Sanders G, Freilicher J, Lightman SL (1990) Psychological stress of exposure to uncontrollable noise increases plasma oxytocin in high emotionality women. *Psychoneuroendocrinology* 15:47-58.
- Sangha S, Chadick JZ, Janak PH (2013) Safety encoding in the basal amygdala. *J Neurosci* 33:3744-3751.
- Sauer C, Montag C, Reuter M, Kirsch P (2013) Imaging oxytocin x dopamine interactions: An epistasis effect of CD38 and COMT gene variants influences the impact of oxytocin on amygdala activation to social stimuli. *Front Neurosci* 7.
- Scheele D, Striepens N, Gunturkun O, Deutschlander S, Maier W, Kendrick KM, Hurlmann R (2012) Oxytocin modulates social distance between males and females. *J Neurosci* 32:16074-16079.
- Scheele D, Wille A, Kendrick KM, Stoffel-Wagner B, Becker B, Güntürkün O, Maier W, Hurlmann R (2013) Oxytocin enhances brain reward system responses in men viewing the face of their female partner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:20308-20313.
- Scheele D, Kendrick KM, Khouri C, Kretzer E, Schläpfer TE, Stoffel-Wagner B, Güntürkün O, Maier W, Hurlmann R (2014) An oxytocin-induced facilitation of neural and emotional responses to social touch correlates inversely with autism traits. *Neuropsychopharmacology*.
- Schoen S, Miller L, B-G B, Hepburn S (2008) Psychophysiology of children with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord* 2:417 - 429.

- Schulze L, Lischke A, Greif J, Herpertz SC, Heinrichs M, Domes G (2011) Oxytocin increases recognition of masked emotional faces. *Psychoneuroendocrinology* 36:1378-1382.
- Sehlmeyer C, Schönig S, Zwitserlood P, Pfeleiderer B, Kircher T, Arolt V, Konrad C (2009) Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PloS one* 4:e5865.
- Seltzer LJ, Ziegler T, Connolly MJ, Prosocki AR, Pollak SD (2013) Stress-Induced Elevation of Oxytocin in Maltreated Children: Evolution, Neurodevelopment, and Social Behavior. *Child Dev* 84(2):501-12.
- Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ (2011) The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci* 12:154-167.
- Shahrestani S, Kemp AH, Guastella AJ (2013) The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*.
- Shamay-Tsoory SG, Fischer M, Dvash J, Harari H, Perach-Bloom N, Levkovitz Y (2009) Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biological psychiatry* 66:864-870.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59:22-33.
- Simeon D, Bartz J, Hamilton H, Crystal S, Braun A, Ketay S, Hollander E (2011) Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 36:1418-1421.
- Smith AS, Wang Z (2014) Hypothalamic oxytocin mediates social buffering of the stress response. *Biol Psychiatry* 76:281-288.
- Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R (1970) Manual for the state-trait inventory. Consulting Psychologists, Palo Alto, California.
- Sripada CS, Phan KL, Labuschagne I, Welsh R, Nathan PJ, Wood AG (2013) Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 16:255-260.
- Stallen M, De Dreu CK, Shalvi S, Smidts A, Sanfey AG (2012) The herding hormone oxytocin stimulates in-group conformity. *Psychol Sci* 23(11):1288-92.
- Stoop R (2012) Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron* 76:142-159.
- Striepens N, Kendrick KM, Maier W, Hurlemann R (2011) Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol* 32:426-450.
- Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wullner U, Maier W, Hurlemann R (2013) Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci Rep* 3.
- Striepens N, Scheele D, Kendrick KM, Becker B, Schafer L, Schwalba K, Reul J, Maier W, Hurlemann R (2012) Oxytocin facilitates protective responses to aversive social stimuli in males. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:18144-18149.
- Striepens N, Matusch A, Kendrick KM, Mihov Y, Elmenhorst D, Becker B, Lang M, Coenen HH, Maier W, Hurlemann R (2014) Oxytocin enhances attractiveness of unfamiliar female faces independent of the dopamine reward system. *Psychoneuroendocrinology* 39:74-87.
- Swaab DF (2004) Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders. In: *International Review of Cytology*, pp 305-375: Academic Press.
- Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y (2009) When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude. *Science* 323:937-939.
- Tauber M, Mantoulan C, Copet P, Jauregui J, Demeer G, Diene G, Rogé B, Laurier V, Ehlinger V, Arnaud C (2011) Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in

- patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet J Rare Dis* 6:47.
- Tuescher O, Protopopescu X, Pan H, Cloitre M, Butler T, Goldstein M, Root JC, Engeli A, Furman D, Silverman M, Yang Y, Gorman J, LeDoux J, Silbersweig D, Stern E (2011) Differential activity of subgenual cingulate and brainstem in panic disorder and PTSD. *J Anxiety Dis* 25:251-257.
- Veinante P, Freund-Mercier MJ (1997) Distribution of oxytocin- and vasopressin-binding sites in the rat extended amygdala: a histoautoradiographic study. *J Compar Neurol* 383:305-325.
- Vogt BA (2005) Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6:533-544.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR (1992) Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 2:435-443.
- Vouimba R-M, Maroun M (2011) Learning-induced changes in mPFC-BLA connections after fear conditioning, extinction, and reinstatement of fear. *Neuropsychopharmacology* 36:2276-2285.
- Wagner A, Rescorla R (1972) Inhibition in Pavlovian conditioning: Application of a theory. *Inhibit learning*:301-336.
- Walss-Bass C, Fernandes JM, Roberts DL, Service H, Velligan D (2013) Differential correlations between plasma oxytocin and social cognitive capacity and bias in schizophrenia. *Schizophr Res* 147:387-392.
- Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, et al. (2014) Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: A randomized trial. *JAMA Psychiatry* 71:166-175.
- Watson D, Clark LA, Tellegen A (1988) Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 54:1063.
- Wechsler D (1956) Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Textband zum Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE); Deutsche Bearbeitung Anne von Hardesty, und Hans Lauber.
- Weisman O, Zagoory-Sharon O, Feldman R (2013) Oxytocin administration alters HPA reactivity in the context of parent-infant interaction. *Eur Neuropsychopharmacol* 23(12):1724-31.
- Woolley J, Chuang B, Lam O, Lai W, O'Donovan A, Rankin K, Mathalon D (2014) Oxytocin administration enhances controlled social cognition in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*.
- Yamasue H (2013) Function and structure in social brain regions can link oxytocin-receptor genes with autistic social behavior. *Brain and Development* 35:111-118.
- Yamasue H, Yee JR, Hurlmann R, Rilling JK, Chen FS, Meyer-Lindenberg A, Tost H (2012) Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J Neurosci* 32:14109-14117.
- Yaoi K, Osaka M, Osaka N (2013) Medial prefrontal cortex dissociation between self and others in a referential task: an fMRI study based on word traits. *J Physiol* 107:517-525.
- Zoicas I, Slattery DA, Neumann ID (2014) Brain oxytocin in social fear conditioning and its extinction: involvement of the lateral septum. *Neuropsychopharmacology* 39:3027-3035.