

Erleichterte Extinktion von konditionierter Angst durch Oxytocin

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

Claudia Scholz

aus Köln

2017

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. René Hurlemann
2. Gutachter: Prof. Dr. phil. Christoph Helmstädter

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.12.2016

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. W. Maier

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| | Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| | Abbildungsverzeichnis | 8 |
| | Tabellenverzeichnis..... | 8 |
| 1. | Theoretischer und empirischer Hintergrund..... | 9 |
| 1.1 | Einleitung | 9 |
| 1.2 | Oxytocin | 10 |
| 1.2.1 | Oxytocin: Eine Übersicht | 10 |
| 1.2.2 | Wirkmechanismus | 10 |
| 1.2.3 | Effekte des Oxytocins..... | 14 |
| 1.2.4 | Das anxiolytische Wirkprofil | 15 |
| 1.3 | Die klassische Konditionierung nach Pavlov | 17 |
| 1.3.1 | Pavlovs Konditionierung und Angststörungen | 19 |
| 1.3.2 | Die neuronalen Grundlagen von Konditionierung und Extinktion | 20 |
| 1.4 | Ziel der Untersuchung | 21 |
| 2. | Methoden und Material | 23 |
| 2.1 | Probanden..... | 23 |
| 2.2 | Neuropsychologische Tests | 24 |
| 2.3 | Studienablauf | 25 |
| 2.4 | Oxytocingabe | 26 |
| 2.5 | Messung der elektrodermalen Aktivität | 28 |
| 2.6 | fMRt-Messung..... | 29 |
| 2.7 | Paradigma..... | 31 |
| 2.8 | Auswertung | 34 |
| 2.8.1 | SCR-Daten..... | 34 |

| | | |
|-----------|-------------------------------------|-----------|
| 2.8.2 | fMRT-Daten..... | 34 |
| 3. | Ergebnisse..... | 37 |
| 3.1 | Neuropsychologische Testung | 37 |
| 3.2 | SCR-Daten..... | 38 |
| 3.2.1 | Konditionierung | 38 |
| 3.2.2 | Extinktion..... | 39 |
| 3.3 | fMRT-Ergebnisse | 41 |
| 3.3.1 | Konditionierung | 41 |
| 3.3.2 | Extinktion..... | 42 |
| 3.3.2.1 | BOLD-Analyse..... | 42 |
| 3.3.2.2 | Konnektivitätsanalyse..... | 45 |
| 3.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 46 |
| 4. | Diskussion | 48 |
| 5. | Zusammenfassung..... | 55 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 57 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| ANOVA | Varianzanalyse |
| ASI-3 | Angstsensitivitätsindex-3 |
| ASS | Autismus-Spektrum-Störung |
| AVP | Arginin-Vasopressin |
| BDI II | Becks Depression Inventar |
| BOLD | Blood Oxygen Level Dependent |
| BPS | Borderline-Persönlichkeitsstörungen |
| CANTAB | Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery |
| CR | konditionierte Reaktion |
| CS | konditionierter Reiz |
| CSF | Liquor cerebrospinalis |
| CT | Computertomographie |
| dACC | dorsaler anteriorer cingulärer Cortex |
| EPI | Echo-Planar-Imaging |
| ETI | Essener-Trauma-Inventar |
| FA | Flip Winkel |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztherapie |
| FWE | kontrolliert nicht versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit |
| FWHM | full width at half maximum |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure |
| GLM | Generalisierte Lineare Modelle |
| gPPI | generalisierte context-abhängige psychophysiologische Interaktionen |
| IP3 | Inositol-1,4,5-trisphosphat |
| ISI | Interstimulus Intervall |

| | |
|---------|--|
| IU | Internationale Einheit |
| kb | Kilobasenpaare |
| LCD | liquid crystal display |
| mid-PFC | mittlerer präfrontaler Cortex |
| MNI | Montreal Neurological Institute |
| mPFC | medialer präfrontaler Cortex |
| MPRAGE | Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo |
| MTS | Match to Sample Visual Search Test |
| Ncl. | Nucleus |
| NS | Neutraler Stimulus |
| OXT | Oxytocin |
| OXTR | Oxytocin-Rezeptor |
| PAL | Paired Associates Learning Test |
| PANAS | Positive and Negative Affect Schedule |
| PCC | posteriorer Gyrus Cinguli |
| PLC | Placebo |
| PTBS | posttraumatische Belastungsstörung |
| ROI | Regions of interest |
| SCR | Skin Conductance Response |
| SNP | Einzelnukleotid-Polymorphismen |
| SST | Stop Signal Task |
| STAI | State-Trait Anxiety Inventory |
| SWM | Spatial Working Memory |
| TAS | Toronto-Alexithymie-Skala |
| TE | Echozeit |
| TR | Repetitionszeit |

| | |
|-------|--|
| UCR | unkonditionierte Reaktion |
| UCS | unkonditionierter Stimulus |
| vmPFC | ventraler medialer präfrontaler Cortex |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: Die klassische Konditionierung | 18 |
| Abb. 2: Schematische Darstellung des Studienablaufes | 26 |
| Abb. 3: Schematischer Ablauf einer BOLD Antwort | 30 |
| Abb. 4: Die vier ausgewählten Bilder aus der Karolinska Datenbank..... | 32 |
| Abb. 5: Ablauf des Konditionierungs-Paradigmas | 33 |
| Abb. 6: SCR-Antwort während der Konditionierung | 39 |
| Abb. 7: Änderung der SCR während der Extinktion | 40 |
| Abb. 8: Korrelationsanalyse von SCR und STAI Fragebogen | 41 |
| Abb. 9: räumliche Darstellung der aktivierten Hirnareale bei CS+ Präsentation | 42 |
| Abb. 10A: Räumliche Darstellung der bei Extinktion aktivierten Areale | 44 |
| Abb. 10B: Verlauf der Signaländerung bei Stimulusdarbietung in der OXT-Gruppe | 44 |
| Abb. 10C: Verlauf der Signaländerung bei Stimulusdarbietung in der PLC-Gruppe | 44 |
| Abb. 11A: Räumliche Darstellung der unter OXT verminderten Aktivität | 45 |
| Abb. 11B: Amygdala-Aktivität in Abhängigkeit von der Behandlung | 45 |
| Abb. 12: Die funktionelle Kopplung in Abhängigkeit von der Behandlung | 46 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tab. 1: Demografie und neuropsychologische Performance der Probanden | 38 |
| Tab. 2: Aktivierungsmuster der GLM-Analyse..... | 43 |

Abb. 6 – 12 und Tab. 1 und 2 nachgedruckt von Biological Psychiatry (in Press), Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, Preckel K, Schlaepfer TE, Grinevich V, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R, Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans, Copyright (2014), mit Genehmigung von Elsevier.

1. Theoretischer und empirischer Hintergrund

1.1 Einleitung

Oxytocin (OXT) ist ein hypothalamisches Hormon, dessen Wirkung dank Sir Henry Dale bereits seit über hundert Jahren bekannt ist (Dale, 1906); seit dieser Zeit findet es in der Perinatalmedizin Anwendung. Seit einigen Jahren ist das Hormon zudem häufiger Gegenstand neuropsychiatrischer Forschung. Sowohl Studien anhand von Tiermodellen (Dluzen et al., 1998; Winslow und Insel, 1991) als auch humane Grundlagenstudien zeigen eine große Bandbreite an pro-sozialen Verhaltenseffekten, wie Kooperation, Empathie und Vertrauen, nach intranasaler Verabreichung von OXT (Domes et al., 2007b; Eckstein und Hurlemann, 2013; Hurlemann et al., 2010; Kosfeld et al., 2005). Hierdurch hat Oxytocin im Laufe der Zeit den populärwissenschaftlichen Beinamen „Bindungshormon“ erhalten. Klinische Studien, die den Einfluss von Oxytocin auf die Therapie von zahlreichen psychiatrischen Erkrankungen untersuchten, konnten positive Effekte finden, was die Hoffnung zulässt, mit OXT einen Wirkstoff gefunden zu haben, der die Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen pharmakologisch effektiv unterstützen kann. So fand sich auf Basis intranasaler Oxytocingabe beispielsweise eine Symptombesserung bei Patienten mit einer Autismus-Spektrum-Störung (ASS) (Guastella et al., 2010), sozialen Angststörungen (Labuschagne et al., 2010), Suchterkrankungen (McRae-Clark et al., 2013) oder Schizophrenie (Pedersen et al., 2011).

In der vorliegenden Studie möchten wir näher auf die Effekte der intranasalen OXT-Gabe auf Angststörungen eingehen. Der derzeitige Goldstandard zur Behandlung von Angststörungen ist die Konfrontationstherapie im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie (Hofmann, 2007). Diese ist vom Konzept her der Pavlov'schen Extinktion sehr ähnlich (Myers und Davis, 2007), welche uns daher als modellhaftes Korrelat dient. Ausgehend von der Vermutung, dass die Entstehung und Aufrechterhaltung von pathologischer Angst mit einer unzureichenden Extinktion zusammenhängt, wollen wir im Rahmen unserer Studie untersuchen, inwiefern OXT in diesen Prozess modulierend eingreifen kann. Diese Grundlagenstudie an gesunden Probanden soll ein erster Schritt sein, die zugrundeliegenden Mechanismen und Prozesse am gesunden Gehirn zu verstehen, um auf lange Sicht eine Basis für die klinische Behandlung der Angststörungen zu schaffen.

1.2 Oxytocin

1.2.1 Oxytocin: Eine Übersicht

Bei Oxytocin handelt es sich um ein zyklisches Nonapeptid mit der Summenformel $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$. Seine Bildung findet in kleinem Anteil in peripheren Geweben wie Uterus und Placenta statt, hauptsächlich aber in den magnozellulären Neuronen des Nucleus paraventricularis und zu geringerem Anteil als dort auch im Nucleus supraopticus des Hypothalamus. Neben Oxytocin wird in diesen Zellen auch das Nonapeptid Vasopressin gebildet. Strukturell ist es dem Oxytocin sehr ähnlich; die beiden Hormone unterscheiden sich lediglich durch eine Disulfidbrücke. In seiner Wirkung unterscheidet Vasopressin sich allerdings sehr stark von OXT. Seine Hauptfunktionen sind die Regulierung des Wasserhaushaltes und des Blutdruckes. Im Folgenden liegt das Hauptaugenmerk aufgrund der Thematik der Studie jedoch auf OXT.

Der axonale Transport des noch an Neurophysin I gebundenen Oxytocins aus dem Hypothalamus in den Hypophysenhinterlappen erfolgt über Fortsätze, die in die Neurohypophyse gerichtet sind. Die wahrscheinliche Funktion des Neurophysins besteht wohl in der Verpackung und Speicherung des OXT in sekretorischen Granula in der Neurohypophyse, bis bei entsprechendem Reiz eine protolytische Abspaltung und die Freisetzung in die periphere Zirkulation erfolgt (Renaud und Bourque, 1991). Freigesetzt kann OXT eine Vielzahl von hormonellen Wirkungen entfalten, zum Beispiel die Kontraktion des Uterus bei Frauen unter Geburt (Trepel, 2012). Diesen Effekt publizierte Sir Henry Dale schon 1906 (Dale, 1906) und er ist verantwortlich für die Namensgebung des Hormons, die aus dem Altgriechischen stammt und sich von (altgriech.) ὄκυς, *ōkys* „schnell“ und τόκος *tokos* „Geburt“ ableitet und somit *okytokos* „leicht gebärend“ ergibt. Zusätzlich erfolgt über parvozelluläre Neurone des Ncl. paraventricularis eine direkte Abgabe in andere Hirnareale wie Amygdala und Ncl. accumbens. Ermöglicht durch dendritische Sekretion in den Extrazellularraum kann OXT zudem auch weit entlegene Bereiche des Gehirns via Diffusion erreichen (Meyer-Lindenberg et al., 2011; Stoop, 2012).

1.2.2 Wirkmechanismus

Oxytocin besitzt einen spezifischen Rezeptor, den Oxytocinrezeptor (OXTR). Das dafür transkribierende Gen befindet sich auf Chromosom 3p25. Seine Größe umfasst 17 kb und beinhaltet vier Exons sowie drei Introns (Inoue et al., 1994). Es kodiert ein aus 389

Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das mit seiner heptahelicalen Transmembran-domäne zur Klasse I der G-protein-gekoppelten Rezeptoren gehört (Meyer-Lindenberg et al., 2011). Der OXTR ist hauptsächlich ein Gq-gekoppelter-Rezeptor, welcher über den Second Messenger IP3 (Inositol-1,4,5-trisphosphat) die Phospholipase C aktiviert (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Bekannte genetische Variationen finden sich hauptsächlich in Form von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) im Bereich der Introns. Auf Intron 3 befinden sich beispielsweise zwei SNPs (rs53576 und rs2254298), die im Zusammenhang mit dem Auftreten einer ASS zu stehen scheinen (Wermter et al., 2010; Wu et al., 2005). Solche genetische Varianten zeigen zudem eine Relevanz bei der Wirksamkeit von intranasal verabreichtem OXT (Heinrichs et al., 2009; Yamasue, 2013; Meyer-Lindenberg et al., 2011). In Abhängigkeit von dem vorliegenden OXTR-Genotyp wurden Unterschiede in der Verarbeitung von psychosozialen Stress oder auch der Amygdalareaktivität aufgezeigt (Chen et al., 2011; Eckstein und Hurlmann, 2013; Sauer et al., 2013).

Im Laufe der Zeit hat man viele Agonisten und Antagonisten für den OXTR entwickelt. Atosiban bspw. ist ein synthetisch hergestelltes Nonapeptid und wird in der Geburtshilfe durch seine kompetitiv antagonistische Wirkung am OXTR als Tokolytikum verwendet (Akerlund et al., 1985). Als Beispiel für einen Agonisten gehört synthetisch hergestelltes OXT zu einem der am häufigsten angewendeten Medikamente in der Geburtshilfe. Es dient einerseits zur Einleitung der Geburt („Wehentropf“), aber auch therapeutisch zur Stimulation der Milchproduktion bei Stillenden (Hayes und Weinstein, 2008).

Über lange Zeit war nur der periphere Wirkmechanismus des OXT bekannt, mit einem besonderen Augenmerk auf die Wirkung auf den weiblichen Reproduktionstrakt (Dale, 1906; Ott und Scott, 1904). Doch nachgewiesener Weise finden sich nicht nur dort OXTR, sondern auch in anderen peripheren Geweben, wie zum Beispiel an Herz (Jankowski et al., 2010), Pankreas, Thymus, Niere und im männlichen Reproduktionstrakt (Gimpl und Fahrenholz, 2001). Auch der Effekt auf das zentrale Nervensystem war lange Zeit nicht bekannt, da davon ausgegangen wurde, dass OXT über die Neurohypophyse ausschließlich in die periphere Zirkulation ausgeschüttet wird und die Blut-Hirn-Schranke anschließend nicht mehr überwunden werden kann. Die erst später entdeckten paraventriculären Neurone des Ncl. paraventricularis gehören ebenfalls zu den OXT

synthetisierenden Neuronen und ermöglichen eine direkte Abgabe in andere Hirnareale wie Amygdala und Ncl. accumbens. Zusätzlich kann OXT durch dendritische Sekretion in den Extrazellularraum auch weit entlegene Bereiche des Gehirns via Diffusion erreichen und dort seine Wirkung entfalten (Gimpl und Fahrenholz, 2001; Meyer-Lindenberg et al., 2011; Stoop, 2012).

Schon in den 1980er und 1990er Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen zur Verteilung der OXTR in verschiedenen Spezies durchgeführt. Mittels Rezeptorautoradiographie zeigten sich einerseits starke Unterschiede zwischen den Spezies (Dubois-Dauphin et al., 1992; Elands et al., 1988; Insel et al., 1993a; Tribollet et al., 1992), aber auch zwischen den Geschlechtern einer Spezies (Uhl-Bronner et al., 2005). Als Regionen mit hoher Oxytocinrezeptordichte wurden bei Nagetieren unter anderem Bulbus olfactorius, Neocortex, zentrale und laterale Amygdala, Nucleus accumbens und ventromedialer Hypothalamus identifiziert (Gould und Zingg, 2003; Insel et al., 1991; Veinante und Freund-Mercier, 1997). Eine aktuellere Studie, welche die Verteilung des OXTR im menschlichen Gehirn immunhistochemisch untersuchte, fand im Bereich des limbischen Systems (Amygdala, Cortex Cinguli, Cortex) und des Hypothalamus eine besonders hohe Rezeptordichte, aber auch in anderen Arealen wie dem Ncl. hypoglossus und Ncl. tractus solitarii (Boccia et al., 2013). Neben solchen spezies-abhängigen Unterschieden in der Expression beeinflussen nachweislich auch Steroidhormone OXT und OXTR-Dichte. Östrogen spielt dabei eine wichtige Rolle. Auf den magnozellulären Neuronen der supraoptischen und der paraventriculären Kerne, welche bekanntlich die Hauptsyntheseorte für Oxytocin darstellen, wurde ein Östrogenrezeptor- β nachgewiesen (Hrabovszky et al., 2004). Zusätzlich befindet sich ein „Estrogen Response Element“ an der Promotorregion des OXT-Gens, welches durch Östrogen stimuliert werden kann und so die Transkription und darüber die Menge an synthetisiertem Oxytocin beeinflussen kann (Richard und Zingg, 1990). Richter et al. (2004) zeigten zudem, dass Östrogen ebenso einen Einfluss auf die OXTR-Dichte im Uterus hat. Bekannt sind ebenfalls positive Effekte auf die Rezeptordichte in den Myoepithelzellen der Brustdrüsen (Soloff, 1982) und der Niere (Ostrowski et al., 1995). Dies ist ein Grund dafür, dass OXT-Studien kaum an weiblichen Probanden durchgeführt werden, da die Östrogenspiegel während des weiblichen Zyklus stark schwanken und so möglicherweise zu zyklusabhängigen unterschiedlichen OXT-Effekten führen könnten (Rilling et al., 2014). Bei Un-

tersuchungen von Ratten fand sich ebenfalls ein solch positiver Einfluss von Östrogen auf die OXTR-Dichte im Gehirn (Breton und Zingg, 1997), Gegenteiliges jedoch bei Mäusen (Insel et al., 1993b), was darauf hindeutet, dass es sich bei dem Östrogeneinfluss um einen sehr spezies-abhängigen Effekt handelt.

Die Datenlage zeigt also, dass einerseits die Rezeptordichte, andererseits aber auch ihre Regulation von Spezies zu Spezies sehr variabel ist. Ebenso spielen Geschlecht und individuelle Genpolymorphismen eine relevante Rolle. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, wieso sich mitunter große Unterschiede bei der Wirkung von OXT zwischen verschiedenen Spezies, aber auch zwischen verschiedenen Individuen einer Spezies zeigen, weshalb Studien oft nur an einem Geschlecht durchgeführt werden. Auch in unserer Studie haben wir uns dafür entschieden, diese nur an männlichen Probanden durchzuführen, um unabhängig von geschlechtsspezifischen Variablen die generelle Wirksamkeit von OXT auf die Furcht-Extinktion zu untersuchen. Dass OXT generell eine modulierende Wirkung auf das Entstehen und Aufrechterhalten pathologischer Angst hat, erscheint schlüssig, da die für die Regulierung verantwortlichen Hirnareale wie Amygdala und Gyrus Cinguli Regionen mit einer sehr hohen Expression des OXTR darstellen (Boccia et al., 2013; Gould und Zingg, 2003).

Wie der Großteil schon vorangegangener Studien haben wir den Probanden unserer Studie eine Oxytocindosis von 24 IU intranasal verabreicht. Zur zentralen Kinetik und Dosis-Wirkungs-Beziehung beim Menschen liegen bisher leider kaum Studien vor (Eckstein und Hurlemann, 2013). Doch entsprechen die von uns verwendete Dosis und der Zeitraum von 30 Minuten zwischen Verabreichung und Experimentbeginn den Daten zahlreicher anderer Studien, die intranasale OXT-Gabe beinhalteten (Dreu et al., 2010; Oliveira et al., 2012; Eckstein et al., 2014b; Scheele et al., 2012). Die intranasale Verabreichung wird deshalb gewählt, weil intravenös verabreichte Dosen aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nur schwierig ins Gehirn gelangen können (Hollander et al., 2003) und es bei einer oralen Gabe zu einem sofortigen Abbau des Proteins im oberen Gastrointestinaltrakt kommen würde (Eckstein und Hurlemann, 2013). Trotz der regelmäßigen Nutzung der intranasalen Darreichungsform ist bis zum heutigen Stand unbekannt, wie genau das verabreichte OXT ins Gehirn gelangt. Möglich wäre ein axonaler Transport über die Riechbahnen (Chen et al., 1998) oder extraneurale Wege entlang des Nervus trigeminus.

minus (Ross et al., 2004). Diskutiert wird ebenfalls die Möglichkeit, dass es sich um einen positiven Rückkopplungsmechanismus aus der Peripherie handelt, bei dem erhöhte periphere OXT-Konzentrationen zu einer weiteren endogenen Freisetzung führen. Dieser Erklärungsansatz wird von den Ergebnissen von Striepens et al. (2013) gestützt, die zeigten, dass es nach intranasaler Einmalgabe von 24 IU sowohl zu signifikant erhöhten OXT-Konzentrationen im peripher venösen Blut als auch im zentralen Liquor kommt.

1.2.3 Effekte des Oxytocins

Nachdem man entdeckt hatte, dass Oxytocin nicht nur eine wichtige Rolle in der Perinatalmedizin spielt, sondern offensichtlich auch ein potenter Neuromodulator ist, wurde das Neuropeptid Gegenstand zahlreicher neuropsychiatrischer Studien. In vielzähligen präklinischen Studien mit gesunden Probanden konnten pro-soziale Effekte nach intranasaler OXT-Gabe nachgewiesen werden. Insbesondere zeigte sich ein positiver Effekt auf die Bereiche Vertrauen, soziales Lernen, Empathie und Kooperation (Domes et al., 2007b; Eckstein und Hurlmann, 2013; Hurlmann et al., 2010; Kosfeld et al., 2005). Zusätzlich ließ sich nachweisen, dass unter OXT die Amygdala-Aktivität bei Furchterzeugenden Stimuli abnimmt (Domes et al., 2007a; Meyer-Lindenberg et al., 2011; Striepens et al., 2012) und so ein anxiolytischer Wirkmechanismus zum Tragen kommt, auf welchen wir uns in unserer Studie konzentrieren. Doch führt OXT scheinbar auch zu einigen negativen Effekten. Neuere Studien wiesen nach, dass es ebenso zu einer Zunahme von Neid und Schadenfreude kommen kann (Shamay-Tsoory et al., 2009) sowie zu verstärkter Erinnerung an schlechte Ereignisse und zur Wahrnehmung von Angstgefühlen (Grillon et al., 2013; Guzmán et al., 2013).

Ausgehend von den Ergebnissen an gesunden Probanden folgten eine Reihe klinischer Humanstudien mit einem besonderen Fokus auf neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Autismus-Spektrum-Störung (ASS) (Guastella et al., 2010), soziale Angststörungen (Labuschagne et al., 2010), Suchterkrankungen (McRae-Clark et al., 2013), Depression (MacDonald et al., 2013), Borderline-Persönlichkeitsstörungen (BPS) (Bartz et al., 2011) und Schizophrenie (Pedersen et al., 2011). Während sich bei ASS, sozialen Angststörungen, Abhängigkeitserkrankungen und Schizophrenie ein mögliches Therapiepotenzial des OXT offenbarte, war dies bei Patienten, die unter BPS oder Depressionen leiden nicht der Fall. Bei den erstgenannten Erkrankungen führte OXT beispielsweise dazu,

dass sich bei behandelten ASS-Patienten die kognitive Empathie verbesserte (Guastella et al., 2010). Bei Patienten, die unter einer chronischen Schizophrenie mit Positivsymptomatik leiden, bewirkte OXT innerhalb von 2-3 Wochen eine Abnahme der Positivsymptomatik (Feifel et al., 2010; Pedersen et al., 2011). Bei BPS und Depression hingegen liegt eine uneinheitliche Datenlage vor. Während Bertsch et al. (2013) unter OXT-Einfluss eine Dämpfung der Hypersensitivität von BPS-Patienten gegenüber bedrohlichen Reizen und somit einen positiven Effekt des OXT nachwies, legten die Patienten in der Studie von Bartz et al. (2011) eine Verringerung von Vertrauen und Kooperationsbereitschaft an den Tag. Bei depressiven Patienten scheint es sogar der Fall zu sein, dass die Selbstwahrnehmung negativer Gefühle unter OXT-Gabe zunimmt (Eckstein und Hurlemann, 2013; MacDonald et al., 2013; Mah et al., 2013). Dennoch lassen die positiven Ergebnisse dieser ersten klinischen Therapieversuche die Hoffnung zu, durch weitere intensive Grundlagen- und klinische Forschung OXT für die gezielte Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen einsetzen zu können. Zu diesem Ziel beabsichtigen wir, mit neuen Erkenntnissen zu den grundsätzlichen neuronalen Abläufen von Angst bei Gesunden durch die vorliegende Studie beitragen zu können

1.2.4 Das anxiolytische Wirkprofil

Neben den schon zuvor genannten teils uneinheitlichen positiven und negativen Wirkprofilen von verabreichtem Oxytocin besteht ein breiter Konsens über dessen anxiolytische Wirkung (Oliveira et al., 2012; Petrovic et al., 2008b; Kirsch et al., 2005). Die genauere Betrachtung durch zahlreiche Studien förderte dabei zutage, dass die anxiolytische Wirkung darauf beruht, dass unter OXT-Gabe die Reaktivität der Amygdala abnimmt (Domes et al., 2007a; Eckstein und Hurlemann, 2013; Meyer-Lindenberg et al., 2011; Striepens et al., 2012). Bei Mäusen wiesen Viviani und Stoop (2008) nach, dass die lokale Applikation von OXT in die zentrale Amygdala zu einer Abschwächung der Amygdala-Reaktivität bei konditionierter Angst führt. Den zugrundeliegenden Mechanismus erforschten 2012 Knobloch et al. (2012), die feststellten, dass OXT einen GABAergen Signalweg aktiviert, der zur Inhibition von Neuronen in der zentralen Amygdala führt. Dies führte bei den untersuchten Ratten wiederum zu einer reduzierten Angstreaktion.

Neben Tierstudien forschten auch zahlreiche Humanstudien an diesem Thema und fanden vergleichbare Effekte des OXT. Kirsch et al. (2005) konnten die in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse bei gesunden Probanden reproduzieren. Sie fanden unter OXT-Gabe sowohl eine reduzierte Aktivität der Amygdala gegenüber angstauslösenden Stimuli als auch eine verminderte Konnektivität der Amygdala zu anderen Arealen des Gehirns, denen eine Rolle in der Expression von Furcht zugeschrieben wird. Ähnliches berichteten auch Petrovic et al. (2008b). Sie untersuchten den Effekt von OXT auf Reize, zu denen, ähnlich wie in unserer Studie, im Vorhinein eine Furchtkonditionierung stattgefunden hatte. Wiederum ergab sich, dass die Probanden, die OXT erhalten hatten, eine verminderte Aktivität in Angst-assoziierten Hirnarealen, besonders der Amygdala, aufwiesen. Zusätzlich zu Studien mit gesunden Probanden entsprachen auch die Ergebnisse bei Patienten mit Angststörungen den durch die Grundlagenforschung zu erwartenden Effekten des OXT. Labuschagne et al. (2010) führten 2010 eine Studie mit Patienten durch, welche unter einer generalisierten sozialen Angststörung leiden. Auch hier nahm unter OXT-Gabe die erhöhte Reaktivität der Amygdala bei der Darbietung angsterzeugender Bilder ab. Zur Beeinflussung konditionierter Reize durch OXT wurde zwar bisher viel geforscht, vernachlässigt wurde dabei bislang aber größtenteils die Wirkung auf die Extinktion der Stimuli. Acheson et al. (2013) wiesen 2013 zwar in einer Humanstudie nach, dass OXT einen positiven Effekt auf die Extinktion zuvor konditionierter Reize hat, nicht aber, welche neuronalen Vorgänge diesem Prozess zugrunde liegen.

Fest steht also, dass OXT eine über die Amygdala vermittelte anxiolytische Wirkung hat. Was bisher aber am Menschen noch unerforscht blieb, ist, wie genau OXT die neuronalen Abläufe des Extinktionslernprozesses beeinflusst und dadurch zur Furchtverminderung beiträgt. Diese Lücke in der Grundlagenforschung wollen wir mit unserer vorliegenden Studie schließen. Nach unserem Wissen ist die hier präsentierte Studie die bislang erste fMRT-Studie, die den Effekt von OXT auf Extinktion am Menschen untersucht. Damit wollen wir die zugrundeliegenden Mechanismen am gesunden Gehirn klären, um langfristig einen Beitrag zur Behandlung von Angststörungen durch extinktions-basierte Therapie zu liefern.

1.3 Die klassische Konditionierung nach Pavlov

Bei der klassischen Konditionierung handelt es sich um eine behavioristische Lerntheorie, die durch den russischen Psychologen Ivan Petrovich Pavlov Anfang des letzten Jahrhunderts begründet wurde. Mit einem seiner bekanntesten Experimente zeigte er, dass es einem Hund möglich ist, die Bedeutung eines neutralen Reizes, nämlich das Läuten einer Glocke, als Vorhersagefaktor für Nahrungsaufnahme zu erlernen (Pavlov, 1927).

Im Rahmen seines Experimentes wählte Pavlov Hundefutter als unconditionierten Reiz (UCS). Dieser UCS löste ohne jeglichen Lernvorgang eine unconditionierte Reaktion (UCR) aus, nämlich dass der Hund beim Anblick seines Futters vermehrt Speichel bildete. Anschließend koppelte er den UCS Futter mit einem neutralen Stimulus (NS), der normalerweise zu keiner spezifischen Reaktion führt: dem Läuten einer Glocke. Das wiederholte Verbinden von Futter und Läuten der Glocke führte schlussendlich dazu, dass der bis dahin neutrale Reiz zu einem konditionierten Reiz (CS) wurde und allein das Läuten der Glocke ausreichte, um den vermehrten Speichelfluss als konditionierte Reaktion (CR) hervorzurufen. Der Hund hatte gelernt, dass dem Läuten der Glocke unmittelbar Futter folgen würde. Schematisch auch in Abb. 1 dargestellt.

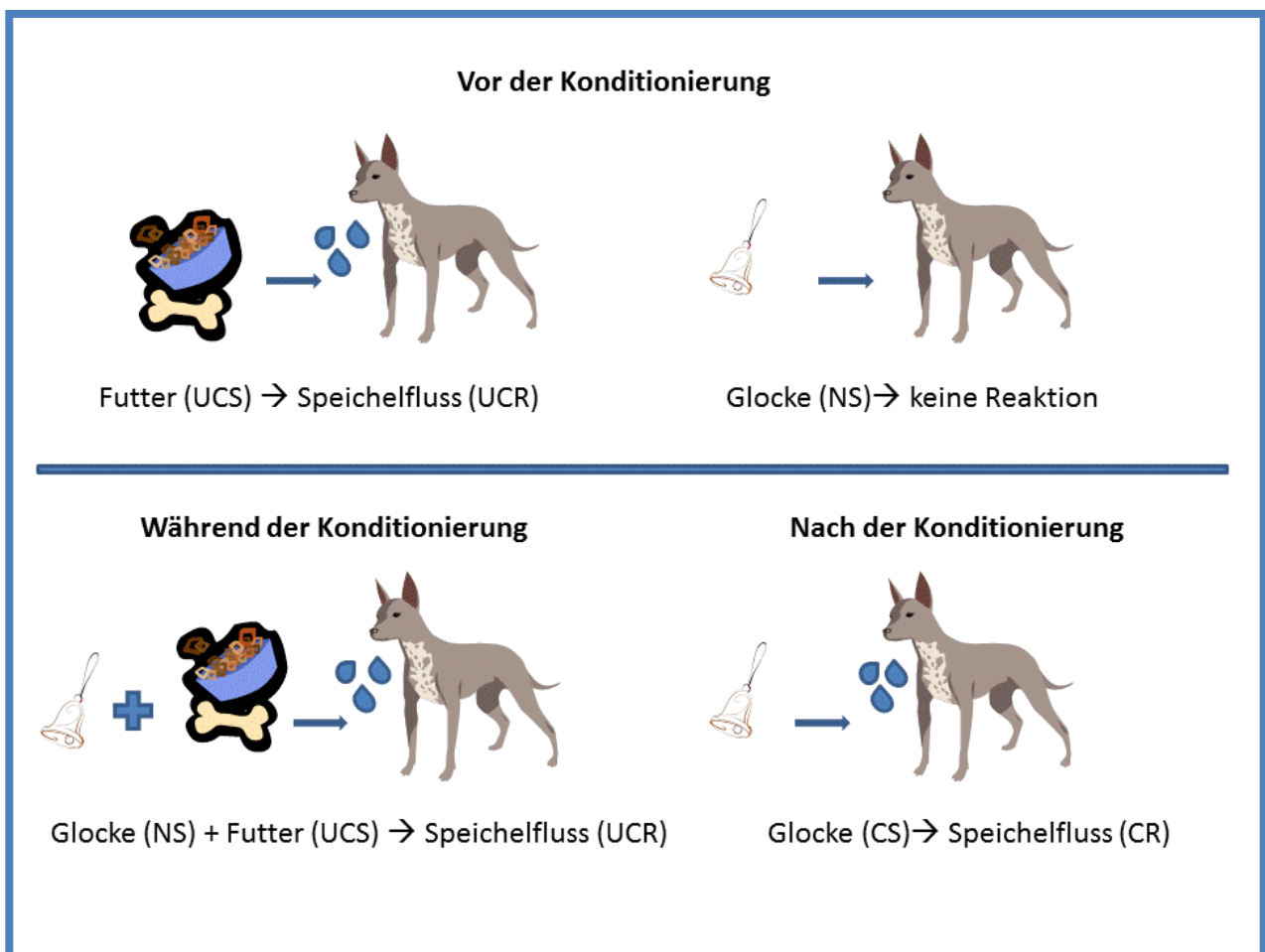


Abb. 1: Die klassische Konditionierung: Die wiederholte Paarung von NS und UCS führt dazu, dass der neutrale Reiz zu einem konditionierten Reiz wird und fortan eine konditionierte Reaktion auslöst.

Wird der konditionierte Reiz in weiterer Folge wieder ohne Kopplung an den unkonditionierten Reiz dargeboten - im Falle von Pavlovs Beispiel: die Glocke wird geläutet, aber es kommt kein Futter -, dann wird die konditionierte Reaktion immer schwächer, bis sie schließlich ganz ausbleibt. Dies liegt daran, dass der Hund nun durch wiederholte Erfahrung gelernt hat, dass kein Zusammenhang mehr zwischen Glocke und Futter besteht. Dieser Vorgang wird Extinktion genannt.

In Pavlovs Experiment handelte es sich bei dem unkonditionierten Reiz „Futter“ um einen positiven, biologisch wertvollen Reiz. Da es für Individuen aber nicht nur wichtig ist, biologisch wertvolle Reize vorhersagen zu können, sondern auch Bedrohungen, die das Leben oder die eigene Sicherheit gefährden, wurde das Experiment mit einem aversiven UCS in Form von verdünnter Säure wiederholt. Auch bei diesem Experiment wiederhol-

ten sich die Ergebnisse. Nach erfolgreicher Konditionierung schreckte der Hund schon beim Hören eines Gongs zurück, der zum konditionierten Reiz geworden war und die Applikation der Säure ankündigte (VanElzakker et al., 2014). Ähnliches demonstrierten 1920 Watson und Rayner anhand ihres berühmten und aus heutiger Sicht ethisch stark fragwürdigen „Little Albert“-Experiments (Watson und Rayner, 2000). Jedes Mal, wenn der 11-Monate-alte Albert eine weiße Ratte (CS) streichelte, ertönte ein ohrenbetäubendes, furchterregendes Geräusch im Hintergrund (UCS). Dies führte dazu, dass Albert nach einigen Durchgängen die Ratte nicht mehr streichelte, sondern vor ihr zurückschreckte (CR). Diese Angst vor der Ratte aufgrund des Geräusches führte letztendlich sogar zu einer generalisierten Angstreaktion beim Anblick von Wattebällchen, einer Weihnachtsmannmaske, einem braunen Hasen und einem schwarzen Pelzmantel. So grausam dieses Experiment auch war, stellt es einen Vorläufer der heutigen Furchtkonditionierung dar, welcher wir uns auch in unserer Studie bedient haben.

1.3.1 Pavlovs Konditionierung und Angststörungen

Die Fähigkeit, Bedrohungen zu erkennen und die drohende Gefahr abzuwenden, ist essenziell für jede Art von Spezies. Ebenso aber auch die Fähigkeit, sich an neue Umstände anzupassen und eine vorher möglicherweise als gefährlich eingeschätzte Situation nicht mehr als solche wahrzunehmen, wenn von ihr keine Bedrohung mehr ausgeht. Genau dies scheint aber bei Patienten, die unter Angststörungen wie einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) leiden, nicht zu geschehen. Hat ein traumatisches Ereignis zu einer konditionierten Angstreaktion geführt, kann die Erinnerung daran noch Jahrzehnte nach der Bedrohung zu einer pathologischen Angstreaktion führen (VanElzakker et al., 2014). Als derzeitiger Goldstandard zur Behandlung von Angststörungen gilt die Konfrontationstherapie im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie sowie ergänzende Pharmakotherapie (Hofmann, 2007). Das dabei verwendete Konzept ist dem der Pavlov'schen Extinktion sehr ähnlich (Myers und Davis, 2007). Die Patienten werden schrittweise immer ein bisschen mehr mit dem angstausslösenden Reiz konfrontiert, um die Erfahrung zu machen, dass sie keine Angst mehr von dem Auslöser zu haben brauchen, woraufhin sich ihre Furcht vermindert. Dabei wird die frühere, angstausslösende Assoziation zwischen konditioniertem und unkonditioniertem Stimulus aber nicht gelöscht, sondern eine neue Verknüpfung erlernt, die mit der alten Erinnerung konkurriert (Myers und Davis, 2007). Infolgedessen kann es im Zuge der Therapie von Angststö-

rungen nach erfolgreicher Extinktion trotzdem noch einmal zu Rückschlägen und erneutem Aufflammen der alten Angst kommen.

PTBS-Patienten haben als zugrundeliegendes Trauma selbstverständlich etwas schwerer Wiegendes erlebt, als „Little Albert“, der sich vor einem lauten Geräusch erschreckte oder als unsere Probanden, die leichte elektrische Impulse erhielten. Vielfach handelt es sich um Patienten, die Opfer sexuellen Missbrauches oder schwerer Verkehrsunfälle wurden oder einen Krieg miterleben mussten (Dohrenwend et al., 2006; Vries und Olf, 2009). Dennoch stellen Konditionierung und Extinktion ein gutes Modell dar, um die zugrundeliegenden neuropsychologischen Mechanismen der Krankheitsentstehung zu erforschen (Holmes und Singewald, 2013). Mit klassischer Konditionierung und ihrer Extinktion liegt ein allgemeingültiger Lernprozess vor, der sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern wie „Little Albert“ ohne jegliche Vorbildung abläuft. Daher stellt diese Art des Lernens ein besonders geeignetes Modell dar, um die Wirkung pharmakologischer Stoffe wie OXT auch im Hinblick auf ihren klinischen Nutzen auf dieser Grundlage zu beurteilen.

1.3.2 Die neuronalen Grundlagen von Konditionierung und Extinktion

Zahlreiche Studien haben es sich zur Aufgabe gemacht, zugrundeliegende Abläufe im Zusammenhang mit der Konditionierung von Ängsten und ihrer Extinktion zu erforschen. Diese Untersuchungen umfassten Nagetiere, gesunde Probanden, aber auch Patienten, die unter Angststörungen leiden. Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse: Bei Studien an Nagern identifizierte man zunächst einmal, dass für die Assoziation zwischen CS und UCS der laterale Kern der Amygdala verantwortlich ist, welcher dann zur zentralen Amygdala projiziert und zu entsprechendem Angstverhalten führt (Blair et al., 2001). Moduliert wird das Ganze durch verschiedene Strukturen des medialen präfrontalen Cortex (mPFC): einerseits durch den dorsalen prälimbischen Cortex, welcher während der Konditionierung wie ein Verstärker der Angstreaktion agiert, und andererseits durch den ventralen infralimbischen Cortex, welcher die Extinktion verstärkt (VanElzakker et al., 2014). Der infralimbische Cortex bewirkt dabei durch seine Projektion in die zentrale Amygdala eine Inhibition der Amygdala-Aktivität und verringert so die Angstreaktion (Amano et al., 2010; Milad und Quirk, 2012; VanElzakker et al., 2014).

Dem prälimbischen Cortex des Nagers entspricht beim Menschen der dorsale anteriore cinguläre Cortex (dACC), dem infralimbischen Cortex der ventrale mediale präfrontale Cortex (vmPFC). Es zeigen sich vergleichbare Ergebnisse wie bei den Nagern. Bei der Extinktion zeigt der vmPFC einen erhöhten Aktivierungszustand (Kalisch et al., 2006; Milad et al., 2007; Phelps et al., 2004), während die Aktivierung der Amygdala im Laufe des Lernprozesses immer weiter abnimmt (VanElzakker et al., 2014). Bei Patienten mit Angststörungen scheinen genau diese Abläufe und neuronalen Verknüpfungen nicht einwandfrei zu funktionieren. Bei neuroradiologischen Untersuchungen von Patienten mit Angststörungen fiel eine Hyperaktivität von Amygdala und dACC auf, der wiederum eine Hypoaktivität der mPFC-Strukturen gegenübersteht (Etkin und Wager, 2007; Goossens et al., 2007; Milad et al., 2014). Diese Dysfunktion der neuronalen Abläufe bei Patienten, die unter Angststörungen leiden, könnte somit ein möglicher Ansatzpunkt für unterstützende Pharmakotherapie bei einer Verhaltenstherapie sein. Die Klärung der Frage, inwieweit OXT dazu beitragen kann, die Extinktion von konditionierter Angst durch eine Reduktion der Amygdala-Aktivierung bei simultaner Verstärkung der mPFC-Funktion zu erleichtern, ist die Basis der vorliegenden Arbeit.

1.4 Ziel der Untersuchung

Das Neuropeptid Oxytocin und seine zahlreichen pro-sozialen Wirkungen sind derzeit in aller Munde. Studien, durchgeführt mit Tieren, gesunden Probanden aber auch psychiatrisch erkrankten Patienten, zeigen zudem eine anxiolytische Wirkung, die auf der Herabregulierung der Aktivität der Amygdala zu beruhen scheint. Die gegenwärtige Forschung an den zugrundeliegenden Mechanismen, die bei der Entstehung einer Angststörung vorliegen, legen nahe, dass die Entstehung pathologischer Angst mit einer fehlerhaften Extinktion zusammenhängen könnte. Daher ist der derzeitige Goldstandard bei der Therapie dieser Patienten durch kognitive Verhaltenstherapie (Hofmann, 2007) dem Konzept der Pavlov'schen Extinktion sehr ähnlich (Myers und Davis, 2007). Durch Humanstudien wurde bisher noch nicht erforscht, inwieweit OXT die neuronalen Lernprozesse der Extinktion erleichtern kann. Genau dieser Frage geht unsere Studie auf den Grund. Die vorliegende Studie ist die erste Arbeit, die den Effekt von OXT auf Extinktion am Menschen durch eine fMRT-Studie untersucht, um so die neuronalen Prozesse zu identifizieren und eine Grundlage zur pharmakologischen Unterstützung extinktions-basierter Therapie von Angststörungen zu liefern.

Unsere Hypothesen sind, dass es unter OXT-Gabe zu einem verstärkten Anstieg der Reaktivität der Hirnareale kommt, die im Zusammenhang mit Extinktion stehen, wie dem mPFC (Sehlmeyer et al., 2009). Gleichzeitig ist dabei zu erwarten, dass die Aktivität der Hirnareale, denen eine angstfördernde Funktion nachgesagt wird, wie der Amygdala, abnimmt, ebenso wie die elektrodermalen Hautleitwerte. Aufgrund von Studien, die zeigen, dass OXT die Extinktion in Abhängigkeit von ihrer Phase moduliert (LaBar et al., 1998; Merz et al., 2014; Phelps et al., 2004) und besonders in der frühen Phase einen Effekt auf erschreckende Reize hat (Acheson et al., 2013), gehen wir zusätzlich davon aus, dass sich besonders in der frühen Phase der Extinktion ein modulierender Effekt durch das OXT zeigen wird. Zur Prüfung unserer Hypothesen wurde eine placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Querschnittsstudie durchgeführt.

2. Methoden und Material

Das Experiment wurde auf Grundlage der letzten Änderung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association) von 1964 durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Ethikantrag 329/12). Zusätzlich ist die Studie bei der Clinical Trials.gov Database der US-amerikanischen Gesundheitsbehörden registriert (Identifikationsnummer: NCT02156661).

Bei dem Studiendesign handelt es sich um eine placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Querschnittsstudie.

2.1 Probanden

An der Studie nahmen 62 gesunde, rechtshändige, männliche Probanden teil. Es erfolgte eine randomisierte Zuweisung zu den zwei Studienarmen Placebo und Verum (Oxytocin). Das Durchschnittsalter betrug $24,61 \pm 4,28$ Jahre. Eine Anwerbung der Probanden erfolgte über Aushänge. Die Probanden wurden im Vorfeld über die Art der Durchführung der Studie, mögliche Nebenwirkungen und die bestehende Probandenversicherung in allgemein verständlicher Form aufgeklärt. Hinsichtlich des Zieles der Studie wurden die Probanden zunächst im Unklaren gelassen, um eine daraus resultierende Beeinflussung der Ergebnisse zu verhindern. Den Probanden wurde erklärt, es handele sich um ein Experiment bezüglich der Reaktionszeit. Die Bestätigung der Aufklärung sowie die jederzeit widerrufbare Einverständniserklärung zur Teilnahme der Probanden wurden schriftlich eingeholt. Die Probanden erhielten am Ende des Experiments eine Aufklärung über die wahren Ziele der Studie sowie eine finanzielle Aufwandsentschädigung für ihre Teilnahme.

Psychiatrische, neurologische und auch schwere internistische Erkrankungen wurden vorab durch ein strukturiertes klinisches Anamnesegespräch unter Verwendung des „Mini-International Neuropsychiatric Interview“ (Sheehan et al., 1998) sowie psychometrischer Tests wie „Becks Depression Inventar“ (BDI II) (Beck et al., 1996) ausgeschlossen. Zur Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden die neuropsychologischen Tests SWM, PAL und SST der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (Robbins et al., 1994) durchgeführt. Ferner füllten alle Probanden zusätzlich Fragebögen hinsichtlich ihres Bindungsstils, Ängstlichkeit und durchlebter

Traumata aus, um später gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse vornehmen zu können. Hierzu wurden die Tests „Social Networks Questionnaire“ (Cohen, 1997), „Toronto-Alexithymie-Skala“ (TAS) (Bagby et al., 1994), „The childhood trauma questionnaire“ (Pennebaker und Susman, 2013), „Angstsensitivitätsindex-3“ (ASI-3) (Taylor et al., 2007), „Essener-Trauma-Inventar“ (ETI) (Tagay et al., 2007) und die „Self-Monitoring-Scala“ nach Graf (Graf, 2004) verwendet.

2.2 Neuropsychologische Tests

Der „CANTAB Spatial Working Memory“ Test (SWM) (Robbins et al., 1994) überprüft die Fähigkeit des Probanden, räumliche Informationen zu behalten und zu verarbeiten. Überprüft wird folglich das räumliche Arbeitsgedächtnis. Der Test erlaubt des Weiteren eine Beurteilung der heuristischen Lösungsfindung und ist ein sensibles Maß für die Aktivität des Frontallappens sowie für kognitive Dysfunktionen.

Dem Probanden werden dabei farbige Boxen angezeigt, in denen der Computer pro Runde je eine blaue Spielmarke versteckt, welche aufgefunden werden muss. Die Anzahl der Boxen erhöht sich schrittweise von zu Beginn drei Boxen, bis in der letzten Runde 8 Boxen durchsucht werden müssen. Farbe und Position der Boxen werden von Mal zu Mal verändert, um stereotype Suchstrategien zu unterbinden.

Der „CANTAB Paired Associates Learning“ Test (PAL) (Robbins et al., 1994) untersucht das visuelle Gedächtnis und ist hauptsächlich sensitiv gegenüber veränderten Funktionen des medialen Temporallappens.

Wiederum werden dem Probanden Boxen angezeigt, welche randomisiert aufgedeckt werden und Symbole enthalten. Später muss vom Probanden korrekt wiedergegeben werden, in welcher Box sich welches Symbol verbarg, ähnlich einem Memory-Spiel. Auf höchster Stufe muss die korrekte Position von zwölf verschiedenen Symbolen verteilt auf zwölf Boxen wiedergegeben werden.

Bei dem „CANTAB Stop Signal Task“ Test (SST) (Robbins et al., 1994) handelt es sich um eine klassische Stopp-Signal-Reaktionshemmung, welche eine Einschätzung der Reaktionszeit auf ein Stoppsignal gibt. Sie gibt Auskunft über die individuelle Fähigkeit, eine intuitive Reaktion zu unterdrücken. Hierzu muss der Proband, sobald ein Pfeil nach links oder rechts erscheint, schnellstmöglich eine entsprechende Taste drücken, sofern

nicht ein Ton ertönt, der als Stoppsignal dient. Der Computer fordert die Testperson dazu nach jedem Durchgang auf, noch schneller zu reagieren und Fehler noch weiter zu reduzieren.

2.3 Studienablauf

Alle Probanden nahmen an zwei Studienterminen teil. Der erste Termin diente der ausführlichen Aufklärung der Probanden, der schriftlichen Einwilligung sowie psychometrischen Tests zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen. Des Weiteren wurde eine elektrodermale Ruhe-Aktivität abgeleitet, um einen späteren Vergleichswert zu den im MRT abgeleiteten SCR (Skin Conductance Response)-Daten zu erhalten. Zur Vermeidung von unerwünschten Reaktionen am MRT-Messtag wurde beim Screening-Termin zudem schon einmal ein verkürzter Habituationsthroughgang des Paradigmas durchgeführt, bei welchem die Stärke der elektrischen Impulse, die während des Experimentes an den Probanden abgegeben werden sollten, festgelegt wurde.

Der zweite Termin umfasste dann das eigentliche fMRT-Experiment, dessen Extinktionsphase im Fokus dieser Dissertation steht. Die Probanden wurden angewiesen, 24 Stunden vor dem Experiment keinen Alkohol zu konsumieren, ausgeschlafen zu erscheinen und zwei Stunden vor dem Termin kein Koffein mehr zu sich zu nehmen oder Sport zu treiben. Zu jedem Zeitpunkt der Studie bestand die Möglichkeit, die Teilnahme abubrechen.

Zu Beginn des fMRT-Experiments wurde jeder Proband aufgefordert, die Fragebögen „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS) (Watson et al., 1988) und State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1998) zur Erfassung positiver und negativer affektiver Zustände auszufüllen. Nach der Furchtkonditionierungsphase, die sich unter fMRT-Messung über eine Dauer von 30 Minuten erstreckte, inhalieren die Probanden entweder sechs Hübe Oxytocin-Nasenspray (OXT, 24 IU) oder sechs Hübe eines Placebo-Nasensprays (PLC, isotone Kochsalzlösung) und gaben erneut ihre Stimmungslage zu Protokoll. Etwa 30 Minuten nach der Nasenspraygabe erfolgte dann die Extinktionsphase unter fMRT-Messung, an die sich eine letzte Stimmungseinschätzung anschloss. Der Einfluss von Oxytocin im Vergleich zu Placebo auf die neuronalen Aktivierungsmuster, die während der Extinktionsphase mittels fMRT aufgezeichnet wurden,

steht im Mittelpunkt dieser Dissertation. Eine schematische Darstellung des experimentellen Ablaufes kann Abbildung 2 entnommen werden.

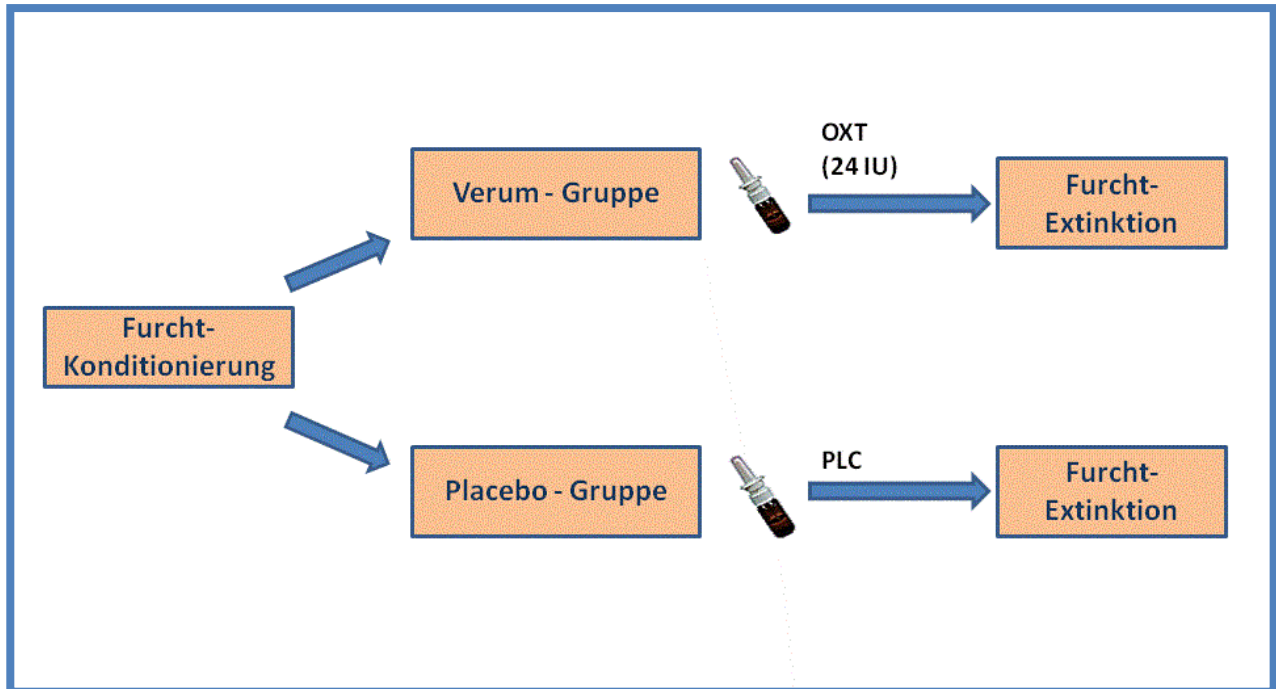


Abb. 2: Schematische Darstellung des experimentellen Ablaufes: Nach Durchlaufen der Konditionierungsphase erhielt jeder Teilnehmer Oxytocin-Nasenspray (Verum-Gruppe) oder Placebo-Nasenspray (Placebo-Gruppe). Anschließend folgte nach 30 Minuten die Furchtextinktionsphase, deren Modulation durch Oxytocin im Zentrum dieser Dissertation steht.

2.4 Oxytocingabe

Bei dem zur intranasalen Applikation verwendeten OXT handelte es um Syntocinon[®]-Spray von Novartis. Den Probanden wurde eine Einzeldosis von 24 IU OXT verabreicht. Pro Nasenloch wurden drei Hübe à 4 IU OXT abgegeben. Um eine vergleichbare Dosis bei allen Probanden sicherzustellen, wurde das Nasenspray vor und nach Applikation gewogen. Die Gabe erfolgte gemäß aktueller Leitlinien (Guastella et al., 2013).

Das Syntocinon[®]-Spray ist ein zugelassenes Medikament für die Behandlung der Milchstauung und der Mastitis puerperalis, welches gut verträglich und nebenwirkungsarm ist. In bereits abgeschlossenen Studien unserer Arbeitsgruppe konnten unter der Verwendung von OXT keine Komplikationen beobachtet werden (Eckstein et al., 2014b; Scheele et al., 2014a). Auch aus der Übersichtsarbeit von MacDonald (2011) wird er-

sichtlich, dass nach intranasaler OXT-Gabe keine nennenswerten Nebenwirkungen zu beobachten sind.

Wie auch bei der überwiegenden Mehrheit vorangegangener Studien (Dreu et al., 2010; Oliveira et al., 2012; Eckstein et al., 2014b; Scheele et al., 2012) erfolgte die OXT- bzw. PLC-Gabe 30 Minuten vor Start des fMRT- Paradigmas. Die Grundlage für diesen Zeitabstand bilden Studien über die intranasale Applikation des sehr ähnlichen Nonapeptids Arginin-Vasopressin (AVP), welche einen starken Anstieg von AVP im Liquor cerebrospinalis (CSF) 10 Minuten nach Gabe verzeichneten (Born et al., 2002). Im Jahr 2013 konnten diese Ergebnisse für OXT reproduziert werden (Striepens et al., 2013). Innerhalb von 15 Minuten nach intranasaler Gabe ließ sich bei dieser Studie die höchste OXT-Plasmakonzentration nachweisen, wohingegen sich die Konzentration im lumbalen CSF erst nach 75 Minuten signifikant erhöhte. Neurologische und verhaltensbeeinflussende Effekte treten allerdings schon wesentlich schneller auf. Ein möglicher Erklärungsansatz dafür könnte sein, dass OXT nach transnasaler Gabe zwar schnell die Blut-Hirn-Schranke überwindet und seine Wirkung entfaltet, im lumbalen CSF allerdings über längere Zeit kumulieren muss, bevor eine signifikante Konzentrationserhöhung messbar ist (Eckstein et al., 2014b).

Sowohl das OXT als auch das PLC wurden in einem Kühlschrank bei +2 °C bis +8 °C lichtgeschützt gelagert und befanden sich in identisch aussehenden Glasflaschen. Zu keinem Zeitpunkt war für den Probanden oder die Versuchsleitung ersichtlich, ob es sich bei dem Inhalt um OXT oder PLC handelte. Die Verblindung erfolgte durch die Klinikapotheke des Universitätsklinikums Bonn, eine Zuordnung zu den Probanden erfolgte per Code.

Das Syntocinon[®]-Spray enthielt neben OXT als Hauptwirkstoff laut Gebrauchsinformation 07/2006 (Novartis Pharma GmbH, 2006) zudem folgende Inhaltsstoffe: 0,2 mg Parahydroxybenzoesäurepropylester (E216), 0,4 mg Parahydroxybenzoesäuremethylester (E 218) 2,5 mg Chlorbutanol, wasserfreies Dinatriumphosphat, wasserfreie Zitronensäure, Natriumchlorid, Sorbitol 70 %, Glycerin und gereinigtes Wasser. Als Placebo diente eine 0,9 %-ige Natriumchloridlösung.

2.5 Messung der elektrodermalen Aktivität

Die elektrodermale Aktivität (engl.: Skin conductance response (SCR)) beruht auf der Änderung des Hautleitwertes aufgrund veränderter Schweißsekretion. Bei emotional-affektiven Reaktionen kommt es typischerweise zur Erhöhung des Sympathikustonus, der zu einer erhöhten Schweißsekretion führt. Dies wiederum bewirkt eine Zunahme der Hautleitfähigkeit. Abgeleitet wird die SCR zumeist an Extremitäten, in unserem Fall an der palmaren Handfläche. Die Erfassung der elektrodermalen Aktivität ist ein weitverbreiteter psychophysiologischer Parameter bei Studien, die mit Furchtkonditionierung arbeiten (VanElzakker et al., 2014). Während der Konditionierung ergeben sich bei Präsentation aversiver Stimuli höhere SCR-Werte als bei nicht-aversiven Stimuli, was als Indikator für eine erfolgreiche Konditionierung angesehen wird (Kalisch et al., 2006; Milad et al., 2007; Petrovic et al., 2008b). Bei der Extinktion hingegen nimmt die SCR gegenüber aversiven Stimuli immer weiter ab, je weiter die Extinktion fortschreitet (Milad et al., 2005). Des Weiteren berichten fMRT-Studien von einem Zusammenhang von SCR und veränderter Hirnaktivität. Die vormals beschriebene gesteigerte Aktivität der Amygdala während der Konditionierung fällt zusammen mit einer ebenfalls gesteigerten SCR und scheint somit das neuronale Korrelat dazu zu sein (VanElzakker et al., 2014). Im Falle der Extinktion wird zudem PFC und posteriorem Gyrus Cinguli (PCC) eine Rolle bei der Repräsentation der SCR zugestanden (Phelps et al., 2004). Zu beachten ist, dass es Personen gibt, die keine verwertbare SCR produzieren. Sie werden als „non-responder“ bezeichnet. Einen Krankheitswert hat dies nicht und tritt mit einer Inzidenz von 10-20% auf (Iacono et al., 1999), allerdings führt es immer zum Ausschluss aus der Auswertung.

Sowohl während des Konditionierungs- als auch des Extinktionsdurchgangs wurde zeitgleich zur MRT-Datenakquise die elektrodermale Aktivität der Haut abgeleitet. Während der Konditionierung dienten uns die Daten als Maß für eine erfolgreiche Konditionierung, während uns bei der Extinktion die Verlaufsänderung der SCR interessierte. Die Daten wurden mit einer Frequenz von 1000 Hz durch Elektroden auf Tenar und Hypotenar der linken und somit nicht-dominanten Hand unter Verwendung von Biopac Modul EDA100C-MRI und Akquisitions Modul MP150 der Firma Biopac Systems Inc. (Goleta CA, USA) erfasst. Die ermittelten Daten wurden mit dem Programm Acqknowledge 4.3 gespeichert und analysiert.

2.6 fMRt-Messung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein bildgebendes Verfahren mit Verwendung von einem starken Magnetfeld und Hochfrequenzimpulsen. Es ist eine seit über zwanzig Jahren bewährte und vor allem nicht invasive Untersuchungsmethode zur Messung und Lokalisation spezifischer Aktivitäten des menschlichen Gehirns. Im Gegensatz zur Computertomographie (CT) wird zudem weder ionisierende Strahlung noch Kontrastmittel verwendet. Gemessen werden magnetische Impulse, die aufgrund von Anregung und Relaxation der Wasserstoffprotonen (H^+) im Körper entstehen. Unterschieden werden dabei die T1-gewichteten Aufnahmen und die T2-gewichteten Aufnahmen. Bei T1 wird die Längsrelaxation gemessen, bei T2 die Querrelaxation (Wetzke et al., 2013). Während die anatomischen T1-gewichteten Aufnahmen wegen ihrer hohen Auflösung für die morphologische Abbildung der Hirnstrukturen geeignet sind, ist die T2-gewichtete Aufnahme mit niedrigerer Auflösung gut zur Darstellung neuronaler Aktivität geeignet. Zur Untersuchung der Hirnfunktion nutzt man den BOLD-Effekt, welcher auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Blut beruht. Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch und somit ohne magnetisches Moment. Desoxygeniertes Hb hingegen ist paramagnetisch und folglich magnetisierbar. Aufgrund dieser verschiedenen Eigenschaften verursachen sauerstoffreiches und sauerstoffarmes Blut unterschiedliche Signale im fMRT, deren Signalunterschied als BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependent) bezeichnet wird (Huettel et al., 2008). Den BOLD-Effekt nutzen wir auch in der vorliegenden Studie, um die mit der Extinktion zusammenhängende Aktivierung im Hirn zu messen und zu lokalisieren. Wird ein Hirnareal aktiviert, kommt es zu einem erhöhten Stoffwechsel, wodurch ein gesteigerter Sauerstoff (O_2)-Bedarf entsteht, zu dessen Deckung über verstärkten zerebralen Blutfluss mehr O_2 zugeführt wird. Dies geschieht allerdings erst nach einer Latenzzeit von 1-2 s, wodurch zunächst noch ein höherer Gehalt Desoxyhämoglobin im venösen Schenkel des Kapillarbettes zu messen ist. Dies wird als „initial dip“ bezeichnet. Anschließend führt die große Masse an zugeführtem oxygeniertem Blut zu einer starken Signaländerung und der eigentlichen BOLD-Antwort. Gefolgt wird diese von einem bis zu 30 Sekunden andauernden „undershoot“, nachdem das ganze O_2 verbraucht ist und das Desoxyhämoglobin wieder überwiegt. Zum besseren Verständnis ist in Ab-

Abbildung 3 zeigt den schematischen Verlauf einer BOLD-Antwort grafisch dargestellt.

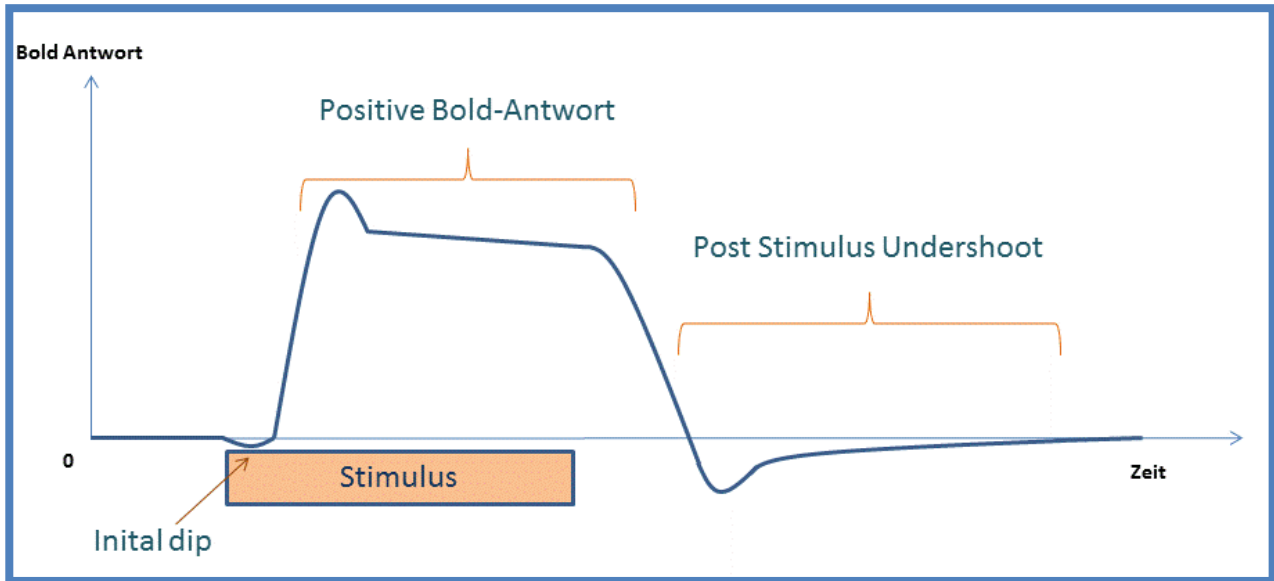


Abb. 3: Schematischer Ablauf einer BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Antwort: Wird ein Hirnareal durch ein Stimulus aktiviert benötigt es mehr Sauerstoff (O_2), welches es zunächst dem vorhandenen Blut entzieht und somit zu einer kurzzeitigen Verminderung des O_2 -Gehalts des Blutes führt, was Ursache für den sog. Initial dip ist. Nach dieser kurzen Latenzzeit wird dem aktivierten Areal in großer Menge sauerstoffhaltiges Blut zugeführt, wodurch sich die positive Bold-Antwort ergibt. Ist der Sauerstoff verbraucht kommt es folglich wieder zu einem Abfall des O_2 -Gehalts des Blutes, was sich im Post-Stimulus-Undershoot widerspiegelt.

Bei der Planung der Messung ist daher wichtig, dass der zeitliche Verlauf einer BOLD-Antwort bei dem Abstand zwischen der Präsentation der Stimuli berücksichtigt wird, um eine Überlappung des Signals einer Aktivierung und des vorangegangenen Post-Stimulus-Undershoot auszuschließen. Bei der Auswertung des BOLD-Effektes lassen sich durch statistische Testverfahren Ruhezustand und aktivierter Zustand miteinander vergleichen, wodurch sich die aktivierten Areale anhand des Signalgradienten räumlich zuordnen lassen. So können wir in Bezug auf unsere Studie beurteilen, in welchen Hirnarealen während Konditionierung und Extinktion eine hohe Aktivierung vorliegt und wie sich dies im zeitlichen Verlauf möglicherweise ändert.

Die fMRT-Daten wurden unter Verwendung eines 1,5 T Siemens Avanto MRT Systems (Siemens, Erlangen, Germany) gesammelt. Die Feldstärke dieses MRT beträgt 1,5 Tesla. Zur Untersuchung der Aktivierung der Hirnareale wurden $T2^*$ -gewichtete echoplanare (EPI) Bilder gewonnen, unter Verwendung des bereits erläuterten BOLD-Kontrastes. Bei

diesen Aufnahmen betrug die Repetitionszeit (TR) 3000 ms, die Echozeit (TE) 35 ms. Verwendet wurde eine Matrix mit der Größe: 64 x 64 sowie eine Pixelgröße von 3 x 3 x 3 mm. Es wurden 36 axiale Schichten mit einer Schichtdicke = 3,0 mm und einem Schichtabstand von 10 % aufgenommen. Die Größe der gemessenen Schichten (FoV) betrug 192 mm mit einem Anregungswinkel (flip angle) von 90 °. Zusätzlich dazu wurden von jedem Probanden hochauflösende anatomische Bilder unter Zuhilfenahme einer T1-gewichteten 3D MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo)-Sequenz erstellt. Die verwendeten Bildparameter lauteten dabei wie folgt: TR = 1570 ms, TE = 3,42 ms, Matrix-Größe: 256 x 256, Pixel-Größe: 1 x 1 x 1 mm, FoV = 256 mm, flip angle = 15 °, 160 sagittale Schichten mit einer Schichtdicke von 1,0 mm.

2.7 Paradigma

In unserem Experiment nutzten wir die klassische Konditionierung nach Pavlov, um bei den Probanden eine assoziative Verbindung zwischen einem zunächst neutralen Stimulus (NS) und einem aversiven Reiz (UCS) herzustellen. Ein leichter elektrischer Impuls von 250 Millisekunden fungierte hierbei als aversiver Reiz, welcher mittels einer speziellen fMRT-tauglichen elektrophysiologischen Apparatur der Firma Biotec appliziert wurde. Durch Kopplung des NS mit dem UCS sollte eine erlernte Reaktion hervorgerufen werden (CS). Die Impulsabgabe erfolgte über zwei Elektroden am Unterarm. Die entsprechende Stärke wurde im Zuge des Screeningtermins vorab mit jedem Probanden individuell festgelegt. Dabei wurde der Proband gebeten, eine Stärke zu wählen, welche er persönlich als unangenehm, jedoch nicht schmerzhaft erlebte. Maximal konnte eine Stärke von 20 Milliampere gewählt werden.

Als Stimulus wurden vier verschiedene Bilder verwendet: Zwei Häuser und zwei neutrale männliche Gesichter, welche aus der Karolinska Datenbank (Lundqvist et al., 1998) ausgesucht worden waren, dargestellt in Abbildung 4. Da Ergebnisse bestehender Studien darauf hindeuteten, dass OXT im Besonderen die Verarbeitung von sozialen Reizen fördert (Veening und Olivier, 2013; Hurlemann et al., 2010), hatten wir uns für die zwei Häuser als neutrale Stimuli und zum Vergleich die zwei Gesichter als soziale Reize entschieden.

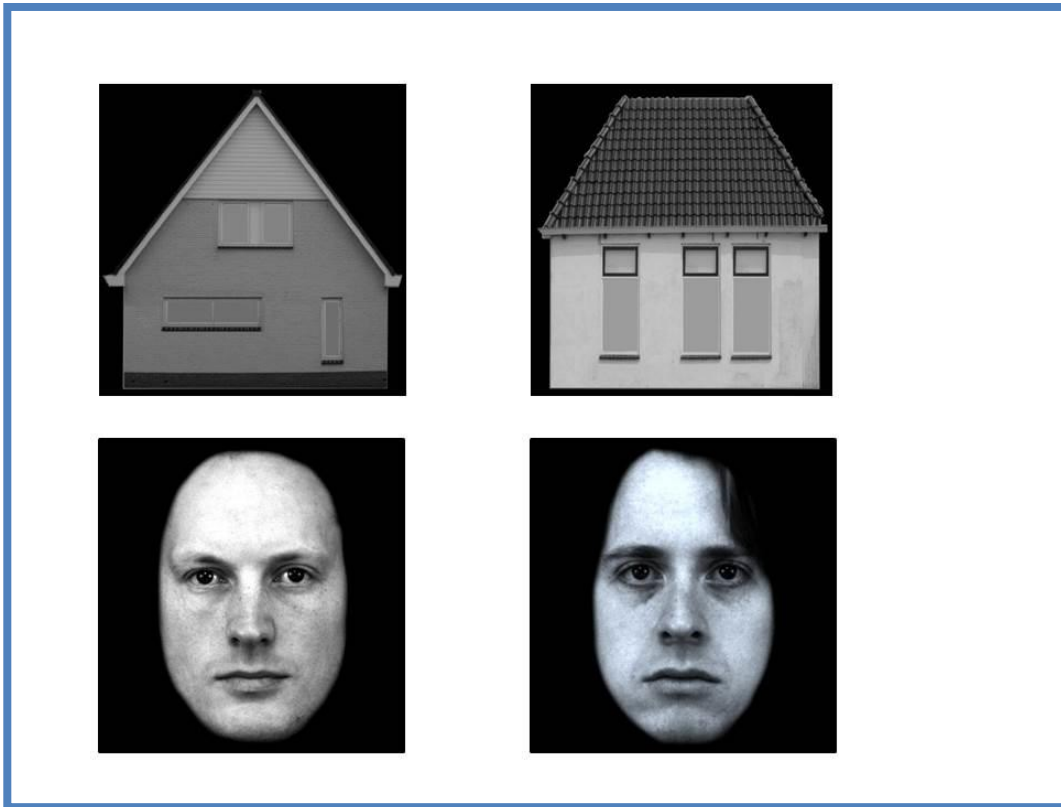


Abb. 4: Die vier ausgewählten Bilder aus der Karolinska Datenbank. Zwei Häuser wurden als neutrale Stimuli ausgewählt, zwei Gesichter als soziale Stimuli.

Jeweils eines der beiden Häuser sowie eines der beiden Gesichter wurden mit einer Kontingenz von 70 % an den Schock gekoppelt und fortan mit HouseCS+ und FaceCS+ bezeichnet. Beim Erscheinen des anderen Gesichtes bzw. des anderen Hauses erfolgte nie eine Impulsabgabe. Diese Stimuli wurden folgend mit HouseCS- und FaceCS- bezeichnet. Allen Probanden wurden dieselben vier Bilder gezeigt, die Zuordnung zu CS+ und CS- Stimuli variierte gleichmäßig für beide Probandengruppen. Die vier Bilder waren den Probanden schon vorab außerhalb des MRT, beim Eintreffen am Versuchstag, ein erstes Mal gezeigt worden, damit eine Habituation an die Bilder erfolgen und es vermieden werden konnte, dass dies erst während des Experimentes stattfand. Die Stimuli wurden den Probanden im MRT unter Verwendung von Presentation14 (Neurobehavioral Systems, Albany, CA) und einer liquid crystal display (LCD) Videobrille der Firma Nordic NeuroLab, Bergen, Norwegen dargeboten.

Während des Konditionierungsdurchgangs wurde jeder CS+ und jeder CS- Stimulus dem Probanden 30-mal für 4000 ms in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Als Ein-

schränkung galt dabei, nie zweimal denselben Stimulus hintereinander zu zeigen. Die Schockapplikation bei einem CS+ Reiz erfolgte 250 ms vor Ende des CS+. Da die Kontingenz nur 70 % betrug, blieb die Schockapplikation folglich zu 30 % bei Erscheinen des CS+ Reizes aus. Dabei bestand wiederum die Bedingung, dass dies nie bei zwei aufeinanderfolgenden Durchgängen der Fall sein durfte. Nach jeder Präsentation eines CS Stimulus folgte über einen Zeitraum von 8 bis 11 s ein Interstimulus-Intervall (ISI), in welchem dem Probanden ein Fixationskreuz gezeigt wurde. Dieser ISI diente dazu, eine Beeinflussung der elektrodermalen und BOLD-Signale durch die noch anhaltende Aktivierung durch den vorherigen Stimulus auszuschließen (Kalisch et al., 2006). Den schematischen Ablauf eines Konditionierungsdurchgangs erläutert Abbildung 5.

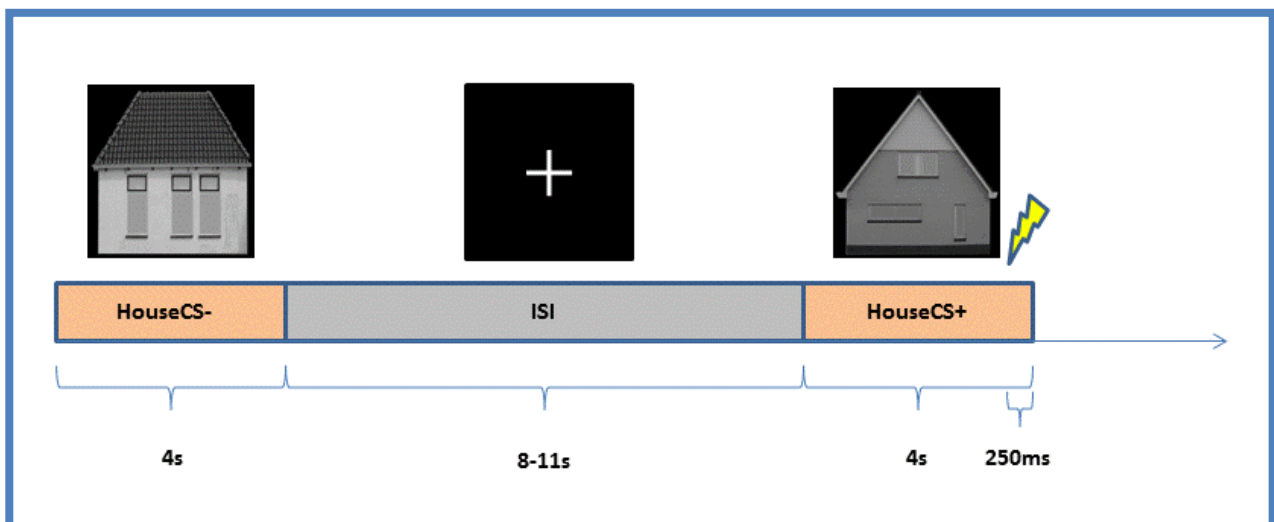


Abb. 5: Ablauf des Konditionierungs-Paradigmas: Keine Schockabgabe bei Erscheinen eines CS- Reizes, bei Erscheinen eines CS+ Reizes Schockabgabe mit einer Kontingenz von 70 %. Trennung der verschiedenen Stimuli immer durch ein ISI, um ein Überlappen der Reaktionen auf die Stimuli zu vermeiden.

Um die Aufmerksamkeit der Probanden über das ganze Experiment aufrechtzuerhalten, wurde die Hälfte der Gruppe gebeten, bei Erscheinen eines Gesichtes schnellstmöglich mit der linken Hand und bei Erscheinen eines Hauses mit der rechten Hand einen Druckschalter zu bedienen. Bei der anderen Hälfte der Gruppe lautete die Aufforderung genau umgekehrt.

Nach einer Pause, in welcher der Proband entweder OXT oder PLC via Nasenspray erhielt, begann 30 Minuten nach Gabe der Extinktionsdurchgang. Wie auch im Konditionierungsdurchgang wurden abermals alle Stimuli je 30-mal für 4000 ms in randomisier-

ter Reihenfolge dargeboten, es erfolgte allerdings zu keinem Zeitpunkt eine Impulsabgabe. Zusätzlich mussten die Probanden vor und nach dem Konditionierungs- und Ex-tinktionsdurchgang anhand der Fragebögen „Spielberger Trait-State Anxiety Inventory“ (STAI) (Spielberger et al., 1998) und „Positive and Negative Affective Scale“ (Watson et al., 1988) (PANAS) eine Einschätzung über ihren Gemütszustand abgeben.

2.8 Auswertung

2.8.1 SCR-Daten

Die Messwerte von 28 Versuchspersonen (OXT, n=13, PLC, n=15) mussten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da sie in 50 % der Fälle keine Aktivität zeigten, die den Wert von 0.02 S (Siemens) überstieg. Dieser Wert war im Vorhinein als ein Ausschlusskriterium gewählt worden (LaBar et al., 1998). Dass einige Menschen keine verwertbaren SCR-Daten liefern, ist ein bekanntes Problem und führt immer zu einem Ausschluss aus der Auswertung (LaBar et al., 1998). Als mögliche Ursache dafür kommt einerseits in Betracht, dass die Testpersonen zu der Gruppe der SCR non-responder gehörten, oder aber, dass das Elektrodengel im Laufe des Experiments aufgrund der langen Dauer austrocknete und dies dazu führte, dass keine Werte mehr geliefert wurden. Gemäß dem Prozedere vorangegangener Studien (Becker et al., 2013; Kalisch et al., 2009; Petrovic et al., 2008a) wurde eine SCR als stärkster Signalanstieg innerhalb von 5 s nach CS-Präsentation abzüglich der SCR Baseline definiert. Um individuelle Unterschiede in der physiologischen Reaktivität zu berücksichtigen, wurden die SCR-Daten z-transformiert (Büchel und Dolan, 2000) und Ausreißer von mehr als +/- 2 Standardabweichungen aus der Auswertung herausgenommen.

2.8.2 fMRT-Daten

Zur Auswertung der gewonnenen fMRT-Daten wurde mit dem Programm Matlab 7 (The MathWorks Inc., Natick, MA) gearbeitet, insbesondere mit dem darin enthaltenen SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Die Daten durchliefen zunächst ein auf der aktuellen Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) (Evans et al., 1992; Holmes et al., 1998) beruhendes Standardprozedere, wodurch die Bilder nachbearbeitet wurden und Störfaktoren wie z.B. Messartefakte behoben werden konnten. Zu den durchgeführten Maßnahmen gehörte eine Bewegungs-

korrektur, Coregistrierung, Re-realignment, Normalisierung und eine Glättung der Artefakte unter Verwendung eines 8-mm FWHM Gauß-Filters.

Um den Einfluss von OXT auf neuronale Veränderungen während des Extinktionsvorgangs zu betrachten, wurden zu Beginn der daraufhin folgenden Analyse des Datenmaterials die vier verschiedenen CS-Stimuli als separate Bedingungen definiert. Als unabhängige Variable dienten in der frühen Phase der Extinktion die Stimulus-Durchgänge 1-16 und in der späten Phase die Durchgänge 16-30. Jede Bedingung des Experiments wurde einzeln in relativen Bezug zu der Baseline gesetzt, und die Unterschiede zwischen jeder der Konditionen wurden separat sowohl für die OXT- als auch für die PLC-Gruppe berechnet. Zur Herausfilterung von extinktionsspezifischen Effekten von OXT wurden Varianzanalysen (ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt. Dabei diente die Phase (früh, spät) als within-subject Faktor und die Behandlung (OXT, PLC) als between-subject Faktor. Dies sollte dabei helfen, phasen-spezifische Kontraste des Extinktionslernens herauszuarbeiten.

Zusätzlich erfolgte einer Untersuchung daraufhin, ob OXT verschiedene Effekte auf den Prozess des Extinktionslernens hat, abhängig davon, ob es sich um einen sozialen (Gesicht) oder nicht-sozialen Stimulus (Haus) handelt. Für diese Fragestellungen wurde wiederum eine ANOVA mit Messwiederholungen durchgeführt, diesmal mit „Sozialität“ (Gesicht, Haus) als within-subject Faktor und „Behandlung“ (OXT, PLC) als between-subject Faktor.

Aufgrund unserer Hypothese, dass OXT das Extinktionslernen beeinflusst, fokussierte sich die Effektanalyse folglich auf die dafür bekannten neuronalen Hauptregionen des limbischen Systems, nämlich die Amygdala, den mittleren präfrontalen Cortex (mid-PFC) und den medialen präfrontalen Cortex (mPFC). Als Signifikanzschwelle galt dabei $P < 0,05$.

Zuletzt erfolgte eine kontext-abhängige Analyse von psychophysiologischen Interaktionen (gPPIs) (McLaren et al., 2012), um mögliche Effekte des OXT auf die funktionelle Interaktion zwischen den in die Extinktion involvierten Hirnarealen zu untersuchen. Im Besonderen lag dabei ein Augenmerk darauf, welche regulierenden Auswirkungen OXT auf die Konnektivität dieser Regionen hat. Signifikante Effekte zeigten sich dabei in der

BOLD Level Analyse und der linken und rechten Amygdala, nach weiterer Auswertung der Datenqualität mussten allerdings zwei Gebiete der linken und drei Gebiete der rechten Amygdala aus der gPPI-Analyse ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisse

3.1 Neuropsychologische Testung

Die Auswertung der beim Screeningtermin durchgeführten neuropsychologischen Testung ergab, dass sich die beiden Versuchsgruppen OXT und PLC weder in demografischen Aspekten noch in ihrer Leistung bei den durchgeführten Tests signifikant unterschieden. Ein genauerer Überblick über die Resultate findet sich in der folgenden Tabelle 1.

Auf Grundlage dessen, dass sich keine ausschlaggebenden Differenzen in den Gruppen zeigten, kann folglich davon ausgegangen werden, dass die gefundenen Ergebnisse in MRT- und SCR-Daten auf die Oxytocinbehandlung zurückzuführen sind und nicht auf kognitive Unterschiede der randomisierten Gruppen. Die Probanden wurden zudem aufgefordert, eine Einschätzung abzugeben, ob sie ihrer Meinung nach zur Oxytocin- oder Placebogruppe gehörten. Die Einschätzungen lagen in vergleichbaren Werten ($\chi^2_{(1)} = 3,18, P > 0,05$), woraus geschlossen werden kann, dass es für die Probanden nicht ersichtlich war, welcher Gruppe sie zugehörig waren, womit eine daraus resultierende Verfälschung der Ergebnisse ausgeschlossen ist.

Die während des Experiments zu mehreren Zeitpunkten durchgeführte Stimmungseinschätzung anhand der PANAS- und STAI-Fragebögen ergab eine Abnahme der negativen Affekte von der vor der Extinktion durchgeführten Erhebung ($M = 13,98 \pm 6,41$) zu der danach folgenden ($M = 10,98 \pm 7,73$). Dieser Effekt zeigte sich parallel sowohl bei der Verum- als auch der Placebo-Gruppe, ohne dass ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Die Werte der PANAS- und STAI-Fragebögen, welche eingangs vor Beginn des Experiments erhoben wurden, wurden bei der Auswertung als Grundwerte genutzt.

Tab. 1: Übersicht über Demografie und neuropsychologische Performance der Probanden. Es zeigen sich keine ausschlaggebenden Differenzen zwischen den Probanden der Oxytocin- und Placebo-Gruppe. ^aStop Signal Task ^bPaired Associates Learning ^cSpatial Working Memory, alle drei der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) entnommen, ^dAngstsensitivitätsindex-3 ^eBecks Depression Inventar. (Eckstein et al., 2014a)

| | Oxytocin n= 31 Durchschnitt (Standardabweichung) | Placebo n=31 Durchschnitt (Standardabweichung) | t Wert | df | P Wert |
|---|---|---|--------|----|--------|
| Demographie | | | | | |
| 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 |
| Neuropsychologische Vortests | | | | | |
| SST^a | | | | | |
| Mediane Reaktionszeit (ms) | 491,65 (158,68) | 443 (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 korrekter Stopps | 0,56 (0,14) | 0,51 (0,08) | 0,088 | 60 | 0,930 |
| PAL^b | | | | | |
| Gesamtsumme Fehler | 23,52 (19,40) | 17,87 (15,77) | 1,257 | 60 | 0,214 |
| Durchschnittliche Fehlerzahl bis Erfolg | 2,10 (3,76) | 1,35 (1,68) | 1,002 | 60 | 0,200 |
| SWM^c | | | | | |
| Fehler | 5,16 (7,49) | 6,48 (9,31) | -0,616 | 60 | 0,540 |
| Strategie Punktzahl | 13,26 (4,25) | 12,45 (3,14) | 0,878 | 60 | 0,383 |
| ASI^d | | | | | |
| | 15,10 (8,36) | 17,13 (10,66) | -0,832 | 59 | 0,409 |
| BDI^e | | | | | |
| | 2,71 (3,54) | 2,65 (3,14) | 0,08 | 57 | 0,937 |

3.2 SCR-Daten

3.2.1 Konditionierung

Zum Nachweis einer erfolgreich durchgeführten Konditionierung wurde ein abhängiger t-Test für verbundene Stichproben ($t_{(57)} = -1,30$, $P < 0,1$) durchgeführt. Untersucht wurden die letzten 10 Durchgänge eines jeden Stimulus, in Bezug auf die Stärke der SCR-Antwort in Abhängigkeit vom Stimulus. Es zeigte sich eine insgesamt stärkere SCR-Antwort auf die CS+ Stimuli ($M = -0,20 \pm 0,53$) als auf die CS- Durchgänge ($M = -0,29 \pm 0,42$), was als Beleg für die erfolgreiche Konditionierung gewertet wurde. Die genannten Effekte sind grafisch deutlich in Abbildung 6 zu erkennen.

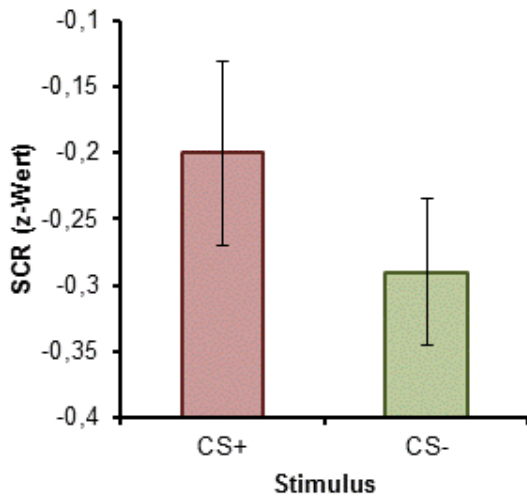


Abb. 6: Stärke der SCR-Antwort während der letzten 10 Durchgänge der Konditionierung in Abhängigkeit von der Art des Stimulus. Es zeigt sich eine deutlich stärkere Reaktion auf die CS+ als auf die CS- Stimuli. (Eckstein et al., 2014a)

3.2.2 Extinktion

Um die Effekte während des Extinktionsvorgangs zu untersuchen, wurde eine 2 x 2 x 2 ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Dabei fungierten die Art des Stimulus (CS+, CS-) und die Phase (Frühe Phase, Späte Phase) als within-subject Faktoren, die Behandlung (OXT, PLC) als between-subject Faktor und die SCR-Daten als abhängige Variable.

Wie in Abbildung 7 abzulesen, ergab sich ein signifikanter Haupteffekt von Art des Stimulus ($F_{(1,34)} = 2,99$, $P = 0,046$ einseitig, $\eta^2 = 0,08$) und Phase ($F_{(1,34)} = 7,08$, $P = 0,01$, $\eta^2 = 0,17$) sowie zudem ein Interaktionseffekt von Phase und Behandlung ($F_{(1,34)} = 4,75$, $P = 0,04$, $\eta^2 = 0,12$). Weitere signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte konnten nicht festgestellt werden (alle $P_s > 0,30$).

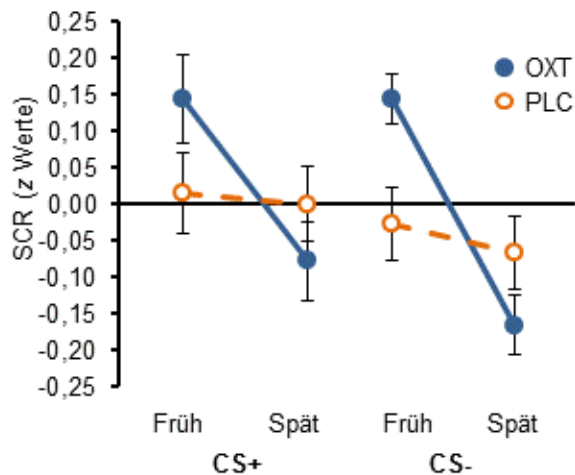


Abb. 7: Änderung der SCR während der Extinktion, aufgetrennt nach Phase (früh, spät) und Gruppenzugehörigkeit (OXT, PLC). Unter OXT fallen die SCR Werte deutlich stärker ab, insgesamt löst der CS+ Stimulus eine stärkere Reaktion aus, als der CS- Stimulus. (Eckstein et al., 2014a)

Die Grafik zeigt, dass im Verlauf von der frühen zur späten Phase durch den Stimulus CS+ eine stärkere Reaktion der Hautleitwerte zu verzeichnen war als durch den CS- Stimulus. Zusätzlich ergaben sich für beide Stimulusarten stärkere Reaktionen in der frühen als in der späten Phase der Extinktion. Die SCR-Reaktion nahm aber nicht nur über beide Gruppen mit der Zeit ab, sondern es offenbarte sich auch ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Phase und Behandlung, wodurch die Reduktion der Hautleitwerte in der OXT-Gruppe stärker ausgeprägt war als in der PLC-Gruppe. Hinzu kommen die Ergebnisse eines zusätzlichen post-hoc t-tests für unverbundene Stichproben. Dieser Test ergab, dass in der frühen Phase der Extinktion die Teilnehmer der OXT-Gruppe für beide Stimulusarten eine stärkere SCR-Reaktion zeigten als die der PLC-Gruppe ($t_{(34)} = -2,35$, $P = 0,03$, $d = -0,81$), wohingegen sich in der späten Phase der Extinktion ein entgegengesetztes Muster abzeichnete ($t_{(34)} = 1,45$, $P = 0,08$ einseitig, $d = 0,50$). Dies ist ebenfalls gut zu erkennen in Abbildung 7.

Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, deren Ergebnis in Abbildung 8 dargestellt ist. Die Analyse zeigte für die PLC-Gruppe über beide Extinktionsphasen einen signifikanten Zusammenhang zwischen SCR-Reaktion auf den CS+ Reiz und der der Extinktion vorangegangenen Gemütseinschätzung anhand des STAI ($r = 0,53$, $P < 0,05$). Für die OXT-Gruppe ergab sich hingegen keine Korrelation zwischen

diesen beiden Faktoren ($r = -0,20$, $P = 0,9$). Eine signifikante Differenz zwischen den Korrelationskoeffizienten ($z = 1,64$, $P = 0,05$, einseitig) wurde durch eine Fisher Transformation bestätigt. OXT hebt also möglicherweise die Verbindung zwischen SCR und State-Ängstlichkeit auf. Zwischen den SCR-Reaktionen in der frühen und späten Phase der Extinktion konnte keine Korrelation aufgedeckt werden (alle $P_s > 0,05$).

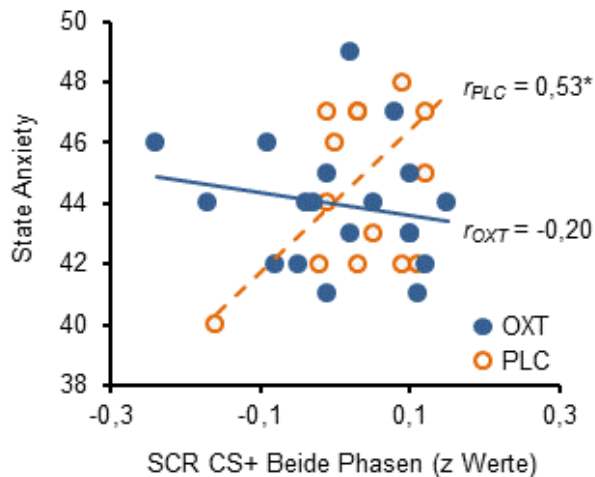


Abb. 8: Korrelationsanalyse von SCR und STAI Fragebogen. Während sich bei der Placebo-Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen SCR-Reaktion auf den CS+ Reiz und der Gemütseinschätzung anhand des STAI ergibt, ist dieser Effekt in der OXT-Gruppe aufgehoben. (Eckstein et al., 2014a)

3.3 fMRT-Ergebnisse

3.3.1 Konditionierung

Während der Konditionierung führte die CS+ Darbietung zu ausgeprägter neuronaler Aktivierung von Gebieten, welchen bekanntlich ein Zusammenhang mit Furchtkonditionierung zugesprochen wird (Sehlmeyer et al., 2009). In Abbildung 9 ist die Aktivierung dieser Areale farblich gekennzeichnet und ihre genaue Lokalisation dargestellt. Sie umfasst Insula, Gyrus Cinguli, Thalamus, Nucleus Caudatus und den mPFC. Dieses Aktivitätsmuster wurde, wie auch schon die Ergebnisse der SCR-Analyse, als Bestätigung einer erfolgreichen Furchtkonditionierung gewertet.

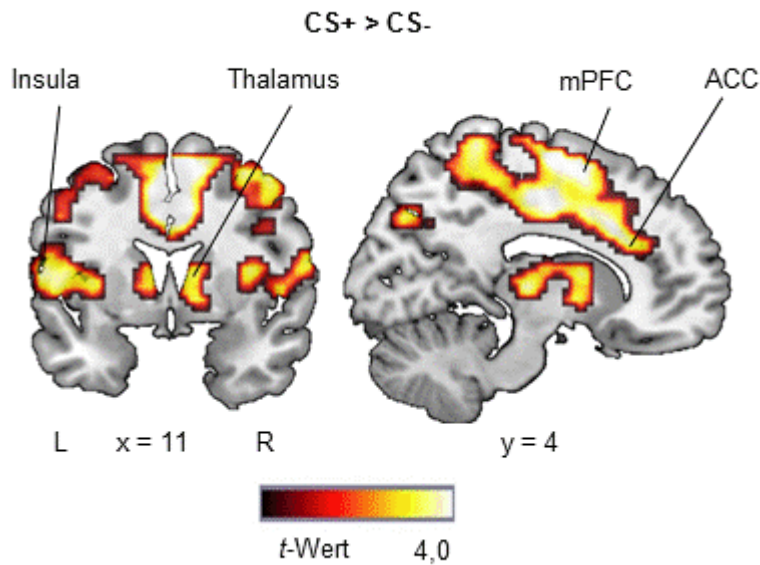


Abb. 9: Räumliche Darstellung der aktivierten Hirnareale bei CS+ Präsentation. Die CS+ Darbietung führt zu einer Aktivierung von Insula, Thalamus, mPFC und ACC. (Eckstein et al., 2014a)

3.3.2 Extinktion

Zunächst wurde untersucht, ob Oxytocin unterschiedliche Effekte hervorruft, in Abhängigkeit davon, ob es sich um einen sozialen Stimulus wie das Gesicht oder um einen nichtsozialen Stimulus handelt, in diesem Falle das Haus. Die ANOVA mit 2 x 2 Messwiederholungen, bei welcher mit „Sozialität“ (Haus, Gesicht) als within-subject Faktor und dem between-subject Faktor „Behandlung“ (OXT, PLC) gearbeitet wurde, zeigte keinerlei signifikante Interaktion zwischen diesen zwei Faktoren. Da die Wirkung von OXT somit offensichtlich nicht von der Art des Stimulus abhängt, wurden beide Stimulusgruppen für die weitere Analyse gemeinsam betrachtet, um die statistische Aussagekraft zu verstärken.

3.3.2.1 BOLD-Analyse

Zunächst wurde eine Ganz-Hirn-Analyse für beide Gruppen durchgeführt. Eine Auswertung der auf den CS+ folgenden Aktivität über den Verlauf beider Extinktionsphasen zeigte in der Tat, wie in Tabelle 2 ersichtlich, eine ausgedehnte neuronale Aktivierung von Regionen, die im Zusammenhang mit der Extinktion stehen, wie z.B. Insula oder auch präfrontale Areale. Diese Aktivierung bestand über beide Phasen der Extinktion sowohl in der OXT- als auch in der PLC-Gruppe.

Tab. 2: Aktivierungsmuster der GLM-Analyse für die Bedingung [CS+>Baseline]. Dargestellt sind die Regionen der Aktivierung sowie ihre genaue Größe und Lokalisation. **P<0,01; FWE korrigiert; #Schwellenwert = 0,0001. (Eckstein et al., 2014a)

| Seite | Region | Cluster Größe [#] | Z Peak | MNI Koordinaten | | |
|-------|-----------------------------|----------------------------|--------|-----------------|-----|----|
| | | | | x | y | z |
| L | Insula | 8443 | 7,12** | -42 | -1 | 10 |
| L | Gyrus postcentralis | | | -54 | -22 | 28 |
| L | Mittlerer Gyrus frontalis | | | -42 | 31 | 43 |
| R | Mittlerer Gyrus occipitalis | 1016 | 6,76** | 30 | -79 | 22 |
| R | Gyrus parahippocampalis | | | 27 | -61 | -8 |
| R | Gyrus occipitalis superior | | | 21 | -67 | 46 |
| L | Gyrus Fusiforme | 398 | 6,60** | -30 | -58 | -8 |
| L | Sub-Gyral | | | -36 | -64 | -8 |
| L | Gyrus Lingualis | | | -21 | -82 | -8 |
| L | Thalamus | 246 | 6,38** | -6 | -22 | -2 |
| R | Thalamus | | | 6 | -19 | 1 |
| L | Thalamus | | | -18 | -25 | -2 |
| L | Mittlerer Gyrus frontalis | 2247 | 6,15** | -27 | 47 | 10 |
| L | Mittlerer Gyrus frontalis | | | -27 | 41 | 22 |
| L | Gyrus frontalis superior | | | -24 | 38 | 34 |

Es folgte eine Analyse von vorher festgelegten, für die Extinktion bekannten anatomischen Arealen (Regions of interest/ROI), wie Amygdala, Insula, Gyrus Cinguli und mPFC (Kalisch et al., 2006; Milad et al., 2007; Phelps et al., 2004; VanElzakker et al., 2014). Die nähere Betrachtung der spezifischen Effekte von Oxytocin auf den Extinktionsvorgang zeigte zwar keinen signifikanten Haupteffekt über beide Phasen, dafür allerdings signifikante Interaktionseffekte. Bei Untersuchung der frühen Phase der Extinktion zeigte sich eine signifikant stärkere Aktivität im mPFC-ROI bei den Probanden, welche Oxytocin erhalten hatten (peak MNI x, y, z = 24, 29, 40, $t_{(118)} = 3,80$, $P_{FWE} < 0,05$, $k = 17$), im Vergleich zu den Probanden der PLC-Gruppe. Somit besteht für die frühe Phase also ein Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Phase und Behandlung. Bei einer spezifischen Betrachtung der frühen Phase alleine war ein weiterer signifikanter Interaktionseffekt zwischen Art des Stimulus (CS+, CS-) und Behandlung (OXT, PLC) zu erkennen, sogar auf Ganz-Hirn-Ebene. Die OXT-Gruppe zeigte eine spezifisch für den CS+ Stimulus erhöhte Aktivität in einem großen Bereich, welcher den rechten mid-PFC bis hin zum mPFC umfasste (peak MNI x, y, z = 24, 26, 43, $t_{(118)} = 4,22$, $P_{FWE} < 0,05$, $k = 136$). Die Lokalisation des aktivierten Bereiches ist in Abbildung 10A veranschaulicht.

Die unterschiedlich ausgeprägte BOLD-Signaländerung je nach Art des Stimulus in Abhängigkeit von der Behandlung wird in den Abbildungen 10B und 10C dargestellt. Der Effekt zeigte sich allerdings nur in dem frühen Abschnitt der Extinktion, nicht im späten. Eine Beeinflussung dieser präfrontalen Regionen durch Oxytocin scheint somit nur in der frühen Phase der Extinktion stattzufinden.

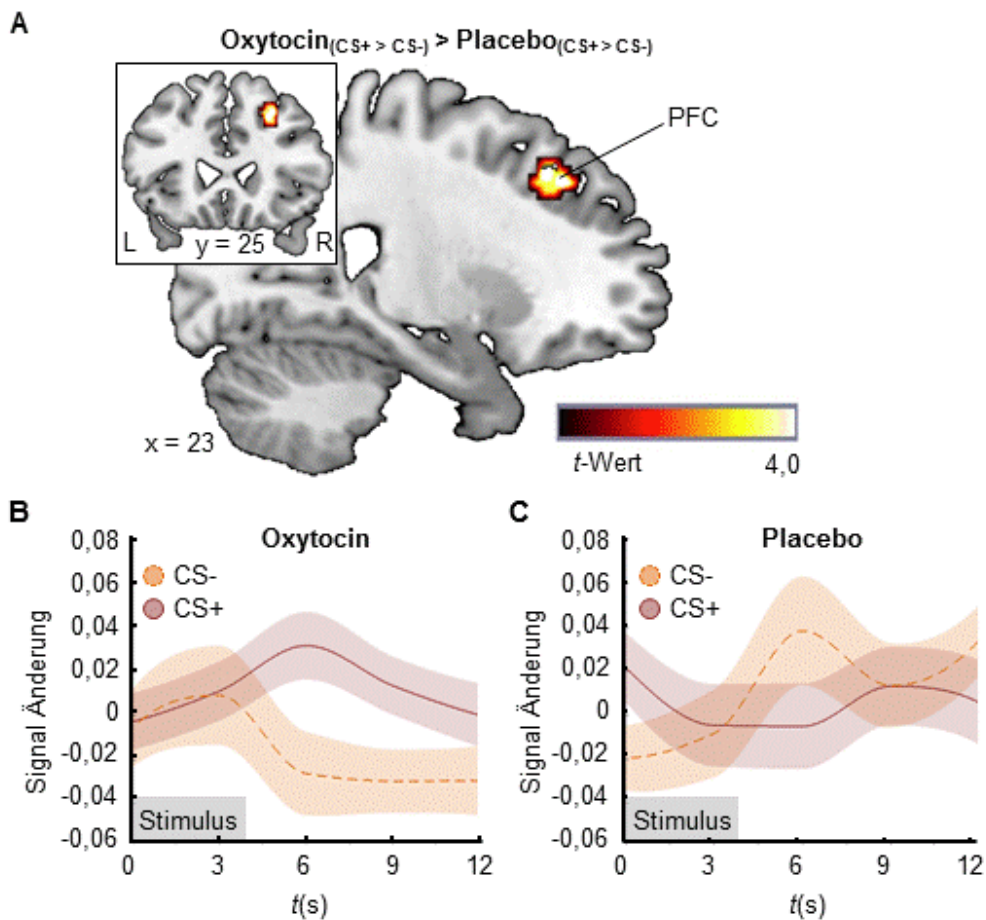


Abb. 10: **A** Räumliche Darstellung der bei Extinktion unter OXT stärker aktivierten Areale im Vgl. zu PLC. Es zeigt sich eine starke Aktivierung im Bereich des PFC. **B** Verlauf der Signaländerung bei Stimulusdarbietung in der OXT-Gruppe. Der CS+ Reiz führt zu einer deutlich stärkeren Veränderung als der CS- Reiz. **C** Verlauf der Signaländerung bei Stimulusdarbietung in der PLC-Gruppe. Im Gegensatz zu B folgt hier der CS- Präsentation eine stärkere Aktivierung. (Eckstein et al., 2014a)

Während bei der folgenden näheren Betrachtung von unspezifischen Auswirkungen von Oxytocin keine signifikante Interaktion mehr zwischen Behandlung und Phase nachgewiesen werden konnte, fanden wir stattdessen einen signifikanten Haupteffekt der Behandlung im Bereich der rechten Amygdala (peak MNI x, y, z = 24, 2, -17, $t_{(60)} = 4,13$,

$P_{FWE} < 0,05$, $k = 4$). Die genaue topografische Lage ist in Abbildung 11A dargestellt. Abbildung 11B veranschaulicht, wie sich die Amygdala-Aktivität in Abhängigkeit von der Behandlung unterscheidet. Bei der PLC-Gruppe sieht man eine signifikant stärkere Aktivierung im Vergleich zur OXT-Gruppe. Der daraus zu ziehende Schluss, dass OXT die Sensibilität der Amygdala generell, unabhängig von der Phase, herabzusetzen scheint, steht in Konsens mit bekannten Studien (Striepens et al., 2012).

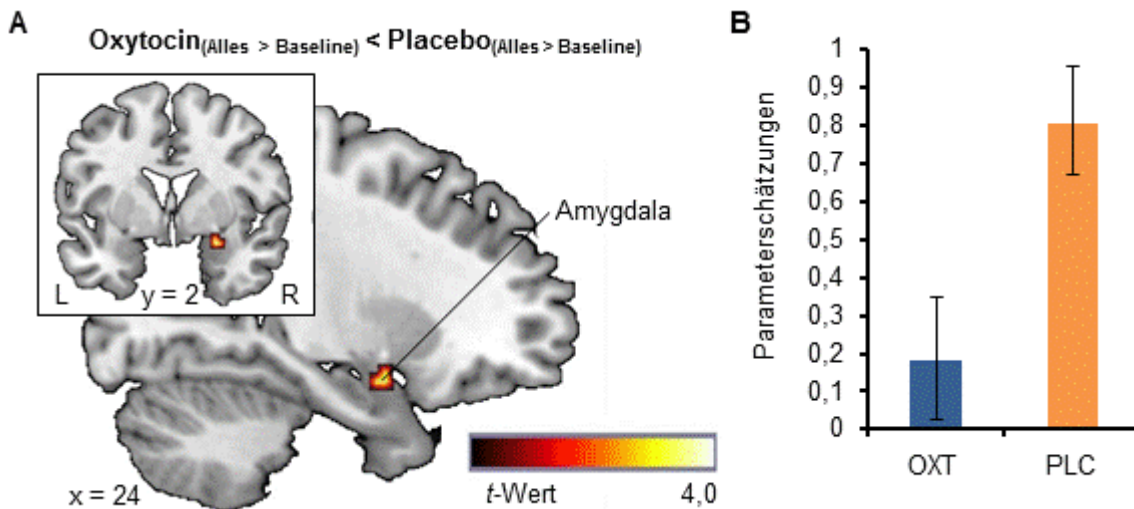


Abb. 11: **A** Räumliche Darstellung der unter OXT verminderten Aktivität im Vgl. zu PLC. Die Aktivierung im Bereich der Amygdala ist deutlich herabgesetzt. **B** Grafische Darstellung der Amygdala-Aktivität in Abhängigkeit von der Behandlung. Unter OXT-Gabe zeigt sich eine wesentlich geringere Aktivierung, als nach PLC-Gabe. (Eckstein et al., 2014a)

3.3.2.2 Konnektivitätsanalyse

Neben der BOLD-Analyse zur Untersuchung, inwieweit die mit Extinktion im Zusammenhang stehenden Areale während unseres Experiments aktiviert wurden, führten wir zusätzlich eine Auswertung der funktionellen Konnektivität der entsprechenden Bereiche durch. Eine ANOVA mit Messwiederholungen, welcher als abhängige Variable der Kontrast [CS+ > CS-], als between-subject Faktor die Behandlung (OXT, PLC) und als within-subject Faktor die Phase (früh, spät) zugrunde lagen, erbrachte keine signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekte bezüglich des mPFC. Da die Ergebnisse der vorangegangenen BOLD-Analyse die Annahme berechtigten, dass die Effekte der Oxytocinbehandlung phasen-spezifisch auftreten, führten wir anschließend jeweils zusätzliche Analysen der frühen und späten Extinktionsphase durch. In der frühen Phase fand sich unter Oxytocin eine verstärkte funktionelle Kopplung zwischen dem rechten präfrontalen

Cortex und einem Abschnitt, der sich vom linken posterioren cingulären Cortex (PCC) (peak MNI x, y, z = -3, -55, 3) bis zum rechten Precuneus erstreckte (peak MNI x, y, z = 12, -31, -8, $t_{(60)} = 4,14$, $P_{FWE} < 0,05$, $k = 136$). Dargestellt ist dieser Effekt in Abbildung 12. Während bei den Probanden der PLC-Gruppe eine diffuse Konnektivität vorliegt, zeigt sich in der OXT-Gruppe eine deutlich verstärkte Konnektivität der Extinktionszentren während der CS+ Darbietung, nicht aber während der Darbietung des nicht-aversiven Reizes CS-. Ein entsprechendes Korrelat zu diesen Ergebnissen war in der späten Phase des Extinktionsdurchlaufs nicht mehr nachweisbar.

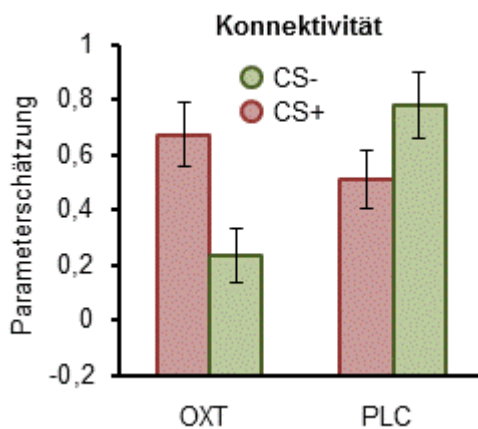


Abb. 12: Darstellung der funktionellen Kopplung in Abhängigkeit von der Behandlung (OXT, PLC) während der frühen Phase. Während sich die Konnektivität in der PLC-Gruppe für CS+ und CS- Darbietung nicht wesentlich unterscheidet, ist die Konnektivität in der OXT-Gruppe während der Präsentation des CS+ Reizes deutlich erhöht, nicht jedoch während der des CS- Reizes. (Eckstein et al., 2014a)

Fanden sich bei den Resultaten der BOLD-Analyse bezüglich der Amygdala keine nennenswerten Interaktionseffekte, so war dies bei der Konnektivitätsanalyse der Fall. Es zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der rechten Amygdala und einem Bereich des linken Precuneus (peak MNI x, y, z = -6, -40, 67, $t_{(118)} = 3,7$, $P_{FWE} < 0,05$). Diese verstärkte funktionelle Verknüpfung unter Oxytocineinfluss war allerdings nur in der späten, nicht in der frühen Phase der Extinktion nachweisbar. In Bezug auf die linke Amygdala zeigten sich keinerlei signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studie konnte nach bestätigter erfolgreicher Konditionierung einige signifikante Haupt- und Interaktionseffekte des Oxytocins auf den Prozess der Extinktion nachwei-

sen. Viele Effekte waren dabei phasen-spezifisch. Bei den Teilnehmern der Studie, die Oxytocin als Behandlung erhielten, kam es während der ersten 15 Extinktionsdurchgänge zu einer verstärkten Abnahme der Hautleitwerte und erhöhter extinktionsverbundener Aktivität des mPFC. Zudem zeigte sich über beide Phasen eine dämpfende Wirkung auf die Amygdala und eine funktionelle Kopplung zwischen Amygdala und Precuneus in der späten Phase der Extinktion. Die Unterscheidung nach sozialem und nichtsozialem Stimulus zeigte im Gegensatz zu unseren Erwartungen keinerlei Relevanz für die Wirkung des OXT. Zuletzt ist noch zu betonen, dass unter der Verwendung des OXT-Nasensprays keinerlei unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten.

4. Diskussion

Die hier vorliegende Studie untersucht den modulierenden Einfluss von Oxytocin auf neuronale und psychophysiologische Korrelate der Extinktion nach vorangegangener Pavlov'schen Konditionierung. Die Absicht dabei war, durch die Identifizierung der neuronalen Prozesse der Extinktion eine Grundlage zur pharmakologischen Unterstützung extinktions-basierter Therapie von Angststörungen zu liefern. Als neuronales Korrelat lag dabei ein besonderes Augenmerk auf dem präfrontalen Cortex und der Amygdala, welche beide schon in vorangegangenen Tier- und Humanstudien als für die Extinktion relevante Areale identifiziert wurden (Lahoud und Maroun, 2013; Phelps et al., 2004). Die Änderung der elektrodermalen Aktivität der Haut wurde als psychophysiologischer Parameter untersucht.

Die Ergebnisse der Datenanalyse bezüglich der Hautleitwerte wurden zunächst einmal während der Konditionierungsphase in Anlehnung an vorangegangene Studien (Kalisch et al., 2006; Milad et al., 2007) als Indikatoren für eine erfolgreiche Konditionierung herangezogen und bestätigten diese. Die Daten, welche die Extinktion betreffen, zeigten unter Oxytocineinfluss eine generell erhöhte Sensitivität in der frühen Phase der Extinktion, sowohl für die aversiven Stimuli (CS+) als auch für die nicht-aversiven Stimuli (CS-). In der späten Phase schloss sich daran ein stärkerer Abfall der Hautleitwerte im Vergleich zu den Teilnehmern der Placebogruppe an. Bei näherer Betrachtung der neuronalen Areale präsentierte die BOLD-Analyse nach OXT-Gabe wiederum in der frühen Phase der Extinktion eine erhöhte Reaktion des rechten PFC auf die Gefahrenreize (CS+) und eine verminderte Resonanz der Amygdala bezüglich beider Reize (CS+ und CS-) über beide Phasen. Darüber hinaus scheint Oxytocin einen positiven Effekt auf die funktionelle Kopplung sowohl zwischen PFC, PCC und rechtem Precuneus während der frühen Phase und zwischen der linken Amygdala und dem rechten Precuneus während der späten Phase der Extinktion zu haben. Insgesamt zeigte sich also, dass die Effekte des Oxytocins wie erwartet, je nach Phase der Extinktion, sehr unterschiedlich ausfallen können. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die neuronalen und psychophysiologischen Effekte bei den Teilnehmern der PLC-Gruppe signifikant mit der subjektiven State-Ängstlichkeit korrelierten. Unter OXT-Behandlung war keinerlei Korrelation mehr

zu finden, was nahelegt, dass OXT diese Assoziation entkoppelt. Zudem kann dies auch als weiterer plausibler Indikator für eine Verminderung der Angst interpretiert werden.

Die Ergebnisse der Analyse der elektrodermalen Aktivität während der Extinktion zeigten uns zunächst hohe Werte in der frühen Phase der Extinktion. Dies lässt sich zunächst einmal als Ausdruck gesteigerter Ängstlichkeit und erhöhter Empfindlichkeit gegen aversive Reize in Folge der Konditionierung deuten, was auch im Konsens mit anderen Studien stünde (Acheson et al., 2013; Eckstein et al., 2014b; Striepens et al., 2012). Doch zeigten sich initial nicht nur erhöhte SCR-Werte bzgl. der CS+ Stimuli, sondern auch bezüglich der CS- Stimuli. Die erhöhte elektrodermale Reaktion in Bezug auf die CS- Stimuli lassen so den möglichen Schluss zu, dass während der Konditionierung eine Generalisierung der Angst stattgefunden hat. Dies ist insofern sehr interessant, da auch klinische Angststörungen oft in eine generalisierte Form übergehen, beispielsweise im Falle des posttraumatischen Belastungssyndroms (PTBS) (Briscone et al., 2014; Lissek et al., 2005). Es wäre noch zu erwarten gewesen, dass die zunächst stärkere SCR während der Extinktion daraus resultiert, dass der Proband einen Schock erwartet, dieser dann aber ausbleibt, was wiederum als Lerneffekt zur Beschleunigung der Extinktion beiträgt. Diese Interpretation konnte allerdings nicht bestätigt werden, da sich keinerlei Zusammenhang zwischen den Werten der elektrodermalen Aktivität in der frühen und der späten Phase fand.

Die erfasste erhöhte Aktivität des dorsalen Anteils des mPFC unter Oxytocin ist stimmig mit den Ergebnissen vorangegangener Studien bezüglich der Extinktion bei Menschen (LaBar et al., 1998; Molchan et al., 1994; Yágüez et al., 2005). Möglich ist dabei, dass OXT die Extinktion dadurch unterstützt, dass durch die erhöhte Aktivität auch die daran gebundene Plastizität des mPFC verstärkt wird (Ninan, 2011). In Kontrast stehen diese Resultate allerdings zu Extinktions-Studien an Nagern, wo sich die meiste extinktionsbedingte Aktivierung im infralimbischen Cortex zeigte (Graham und Milad, 2011), was beim Menschen dem ventromedialen PFC entspricht und nicht dem bei uns gefundenen dorsalen Anteil des mPFC. Doch wie schon in der Einleitung beschrieben, muss dies kein starker Widerspruch sein, da sich schon allein inter-individuell als auch zwischen verschiedenen Spezies sehr große Unterschiede in der OXT-Wirkung auf tun können. Zudem wurde dem dorsolateralen PFC durch Kober et al. (2010) ein Mitwirken bei der

Regulation von Emotionen nachgewiesen und den lateralen Arealen des PFC eine Rolle bei der Regulation der konditionierten Angst zugestanden (Delgado et al., 2008), wodurch sich noch eine weitere Interpretation unserer Ergebnisse ergibt. Diese ist, dass OXT die Extinktion der gelernten Angst unterstützt, indem durch gesteigerte Aktivierung die mit dem PFC assoziierten Regulationsstrategien zu einer Kontrolle der Angstreaktion führen. Zusätzlich stützen lässt sich diese Theorie noch mit unseren Ergebnissen bezüglich der unter OXT verstärkten funktionellen Zusammenarbeit von mPFC, Precuneus und PCC. Nach aktuellen Studien hat der PCC eine tragende Rolle bei der emotionalen Bewertung von Stimuli (Seo et al., 2014), einschließlich aversiver und nicht-aversiver Reize (Gramsch et al., 2014). Es ist also durchaus möglich, dass die verstärkte Interaktion der Areale eine verbesserte Verarbeitung und Bewertung des Gelernten widerspiegelt (Northoff und Hayes, 2011; Vogt, 2005). In diesen Zusammenhang fügen sich zudem gut die Erkenntnisse ein, dass der mPFC eine der Hauptregionen ist, wo Oxytocin seine pro-sozialen Wirkungen auf Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung entfaltet (Watanabe et al., 2014) und er auch schon von Labuschagne (2011) als vielversprechender Ansatzpunkt für OXT im Zusammenhang mit einer sozialen Angststörung identifiziert wurde. Hiernach spielt der Precuneus eine mögliche Rolle bei einer durch OXT induzierten veränderten Wahrnehmung von psychosozialen Stress (Eckstein et al., 2014b).

Durch eine Fülle aus bestehenden Studien ist einerseits die wichtige Rolle der Amygdala bei der Furchtkonditionierung bekannt (Davis und Whalen, 2001; Fanselow und Poulos, 2005; LeDoux, 2000; Maren, 2014; Maren et al., 2013; Maren und Quirk, 2004) und andererseits auch der Einfluss von OXT auf die Amygdala (Domes et al., 2007a; Kirsch et al., 2005; Knobloch et al., 2012; Labuschagne et al., 2010; Striepens et al., 2012). Die Resultate unserer Auswertung zeigen unter OXT eine herabgesetzte Reaktion der Amygdala auf sowohl die dargebotenen aversiven (CS+) als auch die nicht-aversiven (CS-) Stimuli. Dies ist durchaus plausibel, da die Amygdala nicht nur dafür bekannt ist, Gefahrensignale zu verarbeiten, sondern auch Signale der Sicherheit (Likhtik et al., 2014; Sangha et al., 2013). Diese generell dämpfende Wirkung des OXT findet sich nicht erst in unserer Studie, sondern steht im Konsens mit den Ergebnissen vergangener Untersuchungen (Gamer et al., 2010; Hurlmann et al., 2008; Sevelinges et al., 2004; Striepens et al., 2012), ebenso wie die erhöhte funktionelle Kopplung zwischen

rechter Amygdala und linkem Precuneus. Die aktuelle Studie von Gorka et al. (2015) beschreibt bei Patienten, die unter einer generalisierten sozialen Angststörung leiden und denen ängstliche Gesichter dargeboten wurden, eine generell erhöhte Aktivität der Amygdala bei gleichzeitig verminderter Konnektivität zwischen Amygdala und Arealen des limbischen Systems. Unter OXT war dies nicht mehr der Fall. Dies lässt also die Hypothese zu, dass die bei Angststörung auftretende verstärkte Amygdala-Aktivität und ihre simultan verminderte funktionelle Kopplung mit dem limbischen System Ausdruck pathologischen Prozessierens ist und dass die bei uns gefundene, durch OXT induzierte verstärkte Verknüpfung wieder zu einer „normalen“ Verarbeitung von angsterzeugenden Reizen führt.

Unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse und der oben genannten Studien lässt sich also die Hypothese aufstellen, dass Oxytocin die Extinktion über zwei verschiedene Wege zu beeinflussen scheint. Einerseits erfolgt eine initiale Hochregulierung des PFC, was zu einer Re-Evaluation der Stimuli und einer Regulierung der Angstreaktion führt. Hinzu kommt die unspezifische Herabregulierung der Amygdala, die unter normalen Umständen durch ihre Aktivität Erwerb und Ausbildung von konditionierter Angst maßgeblich unterstützt (Maren et al., 2013). Diese Erkenntnisse eröffnen eine mögliche Chance, OXT als pharmakologische Unterstützung bei der extinktions-basierten Behandlung von Angststörungen und PTBS zu nutzen. Schließlich zeigt sich bei diesen Krankheitsbildern genau komplementär zu den von uns beobachteten Effekten des OXT eine Hypoaktivierung des mPFC (Milad et al., 2014) und eine Hyperaktivierung der Amygdala (Etkin und Wager, 2007; Goossens et al., 2007). Somit besteht die Hoffnung, diesen Patienten durch die Unterstützung mit OXT wieder zu einer adäquaten Verarbeitung der angstausslösenden Stimuli zu verhelfen.

Nicht außer Acht gelassen werden sollte zudem der Umstand, dass sich sowohl bei unserem Experiment als auch bei schon vorangegangenen Studien keinerlei unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigten, was OXT als Pharmakon noch einmal zusätzlich attraktiv macht. Andere viel verwendete Psychopharmaka haben im Gegensatz dazu vielfältige Nebenwirkungen, die sogar zu einer erhöhten kardio-vaskulären Morbidität und Mortalität führen können (Pina-Camacho et al., 2014). Unsere Probanden erhielten zwar nur eine Einzeldosis von 24 IU OXT, doch auch bei Studien, wo den Probanden über einen

längeren Zeitraum regelmäßig eine ähnliche Dosis OXT wie bei uns verabreicht wurde, zeigten sich dadurch keine vermehrt auftretenden Nebenwirkungen (Guastella et al., 2014). Zudem zeichnet sich die intranasale Applikation durch eine besonders einfache Handhabung aus. Oft müssen Medikamente oral in Tablettenform oder intravenös gegeben werden. Besonders bei Kindern, sehr alten oder auch behinderten Patienten führt dies häufig zu Schwierigkeiten, da sie beispielsweise unter Schluckbeschwerden leiden, was die Tablettenaufnahme erschwert, oder es ist teils auch sehr schwierig sowie für die Patienten schmerzhaft, Zugänge für die intravenöse Arzneimittelgabe zu legen. Sollte ein Patient nicht in der Lage sein, sich das Nasenspray selbst zu applizieren, besteht durch die leichte Handhabung sogar die Möglichkeit, dass eine Applikation durch das Pflegepersonal erfolgen kann.

Die Ergebnisse unserer Studie stehen wie beschrieben im Einklang mit vielen anderen Studien, die konditionierte Angst und deren Extinktion untersucht haben, und geben einen Hinweis zum therapeutischen Gebrauch von OXT im Klinikalltag. Wie unsere Studie zeigen auch einige andere einen möglichen klinischen Nutzen des OXT zur Behandlung von Angststörungen, so z.B. bei einer sozialen Angststörung (Labuschagne et al., 2010; Labuschagne et al., 2011). Doch hinsichtlich vieler weiterer Arten von Phobien und der generalisierten Angststörung ist bisher noch relativ wenig über einen Effekt des OXT bekannt und es besteht zudem teilweise eine sehr uneinheitliche Datenlage, beispielsweise bei Patienten mit Depressionen oder BPS, bei denen OXT auch zu negativen Effekten führte (Bartz et al., 2011; MacDonald et al., 2013). Um die Frage nach dem Nutzen von OXT bei dieser Patientenklientel zu klären sowie den Punkt, inwieweit unsere Erkenntnisse klinisch umsetzbar sind, ist weitere intensive Forschung in Form klinischer Studien erforderlich.

Insgesamt müssen bei der Betrachtung unserer Studie und ihrer Ergebnisse auch einige Einschränkungen bedacht werden. Dadurch, dass Konditionierung und Extinktion innerhalb weniger Stunden durchgeführt wurden, können Effekte auf die Gedächtniskonsolidierung, welche besonders über Nacht im Schlaf stattfindet, und das Wiederabrufen des während der Extinktion Gelernten nicht beurteilt werden. Beides hätte für die klinische Anwendung allerdings Relevanz und müsste in Folgestudien evaluiert werden (Acheson et al., 2013). Die von uns mittels elektrischer Stimulation ausgelöste Angst ist zudem, im

Vergleich zu den teils sehr schweren, durchlebten Traumata, die zu einer Angststörung oder auch PTBS führen, relativ schwach. Oft handelt es sich um Patienten, die Opfer sexuellen Missbrauches oder schwerer Verkehrsunfälle wurden oder einen Krieg miterleben mussten (Dohrenwend et al., 2006; Vries und Olff, 2009). Um zu überprüfen, inwieweit sich unsere Ergebnisse auf Patienten mit einem solch starken zugrundeliegenden Trauma übertragen lassen, sind klinische Folgestudien mit dem entsprechenden Patientenkollektiv erforderlich. Möglicherweise wäre bei solchen Patienten eine längere Extinktionsdauer nötig sowie eine höhere Dosis von OXT, um die Angst zu mildern. Des Weiteren spiegelt die klassische Konditionierung zwar einen universellen, aber nur einen von vielen Lernmechanismen wider. Bisher ist es weitestgehend unbekannt, inwieweit sich die OXT-Effekte auch auf andere Arten des emotionalen Lernens auswirken, beispielsweise auf evaluative Konditionierung (Houwer et al., 2001). Andererseits ist seit 2010 schon bekannt, dass OXT auch Lernvorgänge verbessert, die in einem sozialen Kontext stehen (Hurlemann et al., 2010). Dies lässt wiederum die Vermutung zu, dass sich ein Einfluss von OXT auch auf weitere emotionale Lernformen nachweisen lässt. Ließe sich nachweisen, dass OXT nicht nur spezielle Lernvorgänge, sondern Lernvorgänge allgemein erleichtert, würde sich eine noch viel weitere Indikationsbreite für die OXT-Anwendung in der Verhaltenstherapie eröffnen. Beispielsweise könnte man darüber nachdenken, OXT zur Verbesserung von sozialen Kompetenz-Trainings einzusetzen. Bei Patienten, die unter Schizophrenie leiden, zeigten sich dabei schon erste Erfolge (Davis et al., 2014). Doch auch zu diesen Hypothesen lässt sich erst durch Ergebnisse von noch ausstehenden klinischen Folgestudien eine klare Aussage machen. Nicht zuletzt muss natürlich auch beachtet werden, dass wir unsere Studie nur mit gesunden, männlichen Probanden durchgeführt haben, um die generelle Effizienz von OXT auf die Furcht-Extinktion bei Menschen zu untersuchen, unabhängig von möglichen geschlechtsspezifischen Wirkeffekten des OXT. In Anbetracht dessen, dass aktuelle Studien zum Teil sehr verschiedene geschlechtsspezifische Effekte von Oxytocin nachgewiesen haben (Preckel et al., 2014; Rilling et al., 2014; Scheele et al., 2014b), müssten unsere Ergebnisse somit noch einmal an einer weiblichen Probandengruppe reproduziert werden.

Abschließend lässt sich durch unsere Studie sagen, dass die intranasale Gabe einer 24 IU Einzeldosis OXT beim Prozess der Extinktion auf verschiedene Art und Weise eine

unterstützende Rolle spielt. Einerseits kommt es infolge der OXT-Gabe initial zu einer gesteigerten Aktivität und Verknüpfung der frontalen Hirnareale, andererseits auch zu über die gesamte Extinktion messbar gedämpfter Amygdala-Reaktivität, begleitet von einer herabgesetzten elektrodermalen Aktivität in der späten Phase. So entsteht die Möglichkeit, diese Effekte in Zukunft zur Behandlung von Patienten mit Angststörungen, PTBS oder anderen Phobien zu nutzen, um das Extinktionslernen während einer kognitiven Verhaltenstherapie pharmakologisch zu unterstützen und diese so in ihrer Effektivität zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Das Neuropeptid Oxytocin und seine zahlreichen pro-sozialen Wirkungen sind derzeit Gegenstand vielfältiger neuropsychiatrischer Forschungen. Neben vielen anderen bekannten Effekten weiß man auch von einer anxiolytischen Wirkung des OXT u.a. durch seinen positiven Einfluss auf den Prozess der Extinktion. Weitestgehend unbekannt war dabei bisher, auf welche genaue Art und Weise OXT die neuronalen Lernprozesse der Extinktion erleichtert. Ziel dieser Untersuchung war es daher, im Rahmen einer fMRT-Studie den Effekt von OXT auf die Extinktion am Menschen zu beurteilen, um so die zugrundeliegenden neuronalen Prozesse zu identifizieren und zu einer Grundlage zur pharmakologischen Unterstützung extinktions-basierter Therapie von Angststörungen beizutragen. Die Studie wurde als eine placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte Querschnittsstudie an 62 gesunden, männlichen Probanden durchgeführt. Aufgrund der teils sehr geschlechts-abhängigen Wirkprofile des OXT haben wir die Untersuchung nur an männlichen Probanden durchgeführt, um unabhängig von geschlechtsspezifischen Variablen die generelle Wirksamkeit von OXT auf Furcht-Extinktion zu untersuchen.

Nach Ausschluss psychiatrischer und internistischer Erkrankungen nahmen die Probanden an dem Experiment teil, welches aus Pavlov'scher Furchtkonditionierung und anschließender Extinktion bestand. 30 Minuten vor Beginn der Extinktion nahmen die Teilnehmer unter Supervision ein Nasenspray ein. Die Probanden wurden zufällig der Verum- (Oxytocin) und Placebo-Gruppe (Kochsalzlösung) zugewiesen. Weder Teilnehmern noch Studienleitern war zu irgendeinem Zeitpunkt bekannt, wer zur Verum- und wer zur Placebo-Gruppe gehörte.

Sowohl während der Konditionierung als auch während der Extinktion wurden die elektrodermale Aktivität und die neuronale Aktivierung aufgezeichnet, letztere unter Verwendung eines fMRTs. Die fMRT-Messung diente dabei der Untersuchung, in welchen Hirnarealen während Konditionierung und Extinktion eine besonders hohe Aktivierung vorlag und wie sich diese im zeitlichen Verlauf veränderte. Zur statistischen Erhebung der Daten wurden mehrfach ANOVAS mit Messwiederholungen durchgeführt. Bei der Auswertung der fMRT-Daten wurden zudem sowohl der Aspekt der neuronalen Aktivität als auch der der Konnektivität verschiedener Areale untereinander betrachtet.

Als Ergebnisse zeigten sich insbesondere phasen-spezifische Effekte des OXT. Nach intranasaler OXT-Gabe zeigten sich in der frühen Phase der Extinktion sowohl erhöhte elektrodermale Aktivität als auch erhöhte Aktivität des PFC. Im Anschluss daran war in der späten Phase der Extinktion bei der OXT-Gruppe im Vergleich zur PLC-Gruppe ein verstärkter Abfall der SCR-Werte zu verzeichnen. Darüber hinaus führte die Gabe von OXT unabhängig von der Phase der Extinktion zu einer unspezifischen Dämpfung der Amygdala-Aktivität.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass Oxytocin auf verschiedenen Wegen modulierend auf die neuronalen Netzwerke einwirkt, die eine Rolle bei der Pavlov'schen Extinktion spielen. Einerseits findet eine Modulation durch Herabsetzen der Aktivierung der Amygdala statt und andererseits durch gleichzeitig verstärkte Unterstützung des mPFC. Diese Erkenntnisse schaffen somit eine mögliche Grundlage, die extinktions-basierte Therapie von Angststörungen zu unterstützen und in ihrer Effektivität zu verbessern. Im Besonderen ist die intranasale OXT-Gabe als Therapeutikum auch dadurch attraktiv, dass es im Gegensatz zu vielen anderen Psychopharmaka keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen auslöst und eine sehr einfache Applikationsform darstellt. Die Evaluation, inwieweit OXT therapeutisch im klinischen Alltag eingesetzt werden kann, ist die anstehende Aufgabe noch folgender klinischer Studien.

6. Literaturverzeichnis

- Acheson D, Feifel D, Wilde S de, McKinney R, Lohr J, Risbrough V. The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample. *Psychopharmacology (Berl.)* 2013; 229: 199–208
- Akerlund M, Carlsson AM, Melin P, Trojnar J. The effect on the human uterus of two newly developed competitive inhibitors of oxytocin and vasopressin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 499–504
- Amano T, Unal CT, Paré D. Synaptic correlates of fear extinction in the amygdala. *Nat Neurosci* 2010; 13: 489–494
- Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994; 38: 23–32
- Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Vicens V, Hollander E. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6: 556–563
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996
- Becker B, Androsch L, Jahn RT, Alich T, Striepens N, Markett S, Maier W, Hurlmann R. Inferior frontal gyrus preserves working memory and emotional learning under conditions of impaired noradrenergic signaling. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 197
- Bertsch K, Gamer M, Schmidt B, Schmidinger I, Walther S, Kästel T, Schnell K, Büchel C, Domes G, Herpertz SC. Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1169–1177
- Blair HT, Schafe GE, Bauer EP, Rodrigues SM, LeDoux JE. Synaptic plasticity in the lateral amygdala: a cellular hypothesis of fear conditioning. *Learn Mem* 2001; 8: 229–242
- Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, Marson L, Pedersen CA. Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience* 2013; 253: 155–164
- Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL. Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nat Neurosci* 2002; 5: 514–516

- Breton C, Zingg HH. Expression and region-specific regulation of the oxytocin receptor gene in rat brain. *Endocrinology* 1997; 138: 1857–1862
- Briscione MA, Jovanovic T, Norrholm SD. Conditioned fear associated phenotypes as robust, translational indices of trauma-, stressor-, and anxiety-related behaviors. *Front Psychiatry* 2014; 5: 88
- Büchel C, Dolan RJ. Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 219–223
- Chen FS, Kumsta R, Dawans B von, Monakhov M, Ebstein RP, Heinrichs M. Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 19937–19942
- Chen X, Fawcett JR, Rahman Y, Ala TA, Frey II, William H. Delivery of Nerve Growth Factor to the Brain via the Olfactory Pathway. *J Alzheimers Dis* 1998; 1: 35–44
- Cohen S. Social Ties and Susceptibility to the Common Cold. *JAMA* 1997; 277: 1940
- Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol* 1906; 34: 163–206
- Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 13–34
- Davis MC, Green MF, Lee J, Horan WP, Senturk D, Clarke AD, Marder SR. Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 2070–2077
- Delgado MR, Nearing KI, Ledoux JE, Phelps EA. Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron* 2008; 59: 829–838
- Dluzen DE, Muraoka S, Engelmann M, Landgraf R. The effects of infusion of arginine vasopressin, oxytocin, or their antagonists into the olfactory bulb upon social recognition responses in male rats. *Peptides* 1998; 19: 999–1005
- Dohrenwend BP, Turner JB, Turse NA, Adams BG, Koenen KC, Marshall R. The psychological risks of Vietnam for U.S. veterans: a revisit with new data and methods. *Science (New York, N.Y.)* 2006; 313: 979–982

- Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007a; 62: 1187–1190
- Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 2007b; 61: 731–733
- Dreu C de, Greer LL, Handgraaf M, Shalvi S, van Kleef GA, Baas M, Velden FS ten, van Dijk E, Feith SW. The neuropeptide oxytocin regulates parochial altruism in intergroup conflict among humans. *Science* 2010; 328: 1408–1411
- Dubois-Dauphin M, Pevet P, Barberis C, Tribollet E, Dreifuss JJ. Localization of binding sites for oxytocin in the brain of the golden hamster. *Neuroreport* 1992; 3: 797–800
- Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, Preckel K, Schlaepfer TE, Grinevich V, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R. Oxytocin Facilitates the Extinction of Conditioned Fear in Humans. *Biol Psychiatry* 2014a (in Press)
- Eckstein M, Hurlmann R. Oxytozin: Evidenz für ein therapeutisches Potenzial des sozialen Neuromodulators. *Nervenarzt* 2013; 84: 1321–1328
- Eckstein M, Scheele D, Weber K, Stoffel-Wagner B, Maier W, Hurlmann R. Oxytocin facilitates the sensation of social stress. *Hum Brain Mapp* 2014b; 35: 4741–4750
- Elands J, Beetsma A, Barberis C, Kloet ER de. Topography of the oxytocin receptor system in rat brain: an autoradiographical study with a selective radioiodinated oxytocin antagonist. *J Chem Neuroanat* 1988; 1: 293–302
- Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1476–1488
- Evans AC, Marrett S, Neelin P, Collins L, Worsley K, Dai W, Milot S, Meyer E, Bub D. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage* 1992; 1: 43–53
- Fanselow MS, Poulos AM. The neuroscience of mammalian associative learning. *Annu Rev Psychol* 2005; 56: 207–234

- 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. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 678–680
- Gamer M, Zurowski B, Büchel C. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 9400–9405
- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81: 629–683
- Goossens L, Sunaert S, Peeters R, Griez E, Schruers KRJ. Amygdala hyperfunction in phobic fear normalizes after exposure. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1119–1125
- Gorka SM, Fitzgerald DA, Labuschagne I, Hosanagar A, Wood AG, Nathan PJ, Phan KL. Oxytocin Modulation of Amygdala Functional Connectivity to Fearful Faces in Generalized Social Anxiety Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40
- Gould BR, Zingg HH. Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor–LacZ reporter mouse. *Neuroscience* 2003; 122: 155–167
- Graf A. Eine deutschsprachige Version der Self-Monitoring-Skala. *Zeitschrift für Arbeits- und Organisationspsychologie A&O* 2004; 48: 109–121
- Graham BM, Milad MR. The study of fear extinction: implications for anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1255–1265
- Gramsch C, Kattoor J, Icenhour A, Forsting M, Schedlowski M, Gizewski ER, Eisenbruch S. Learning pain-related fear: Neural mechanisms mediating rapid differential conditioning, extinction and reinstatement processes in human visceral pain. *Neurobiol Learn Mem* 2014; 116C: 36–45
- Grillon C, Krimsky M, Charney DR, Vytal K, Ernst M, Cornwell B. Oxytocin increases anxiety to unpredictable threat. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 958–960
- Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, Hickie IB. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 692–694

Guastella AJ, Gray KM, Rinehart NJ, Alvares GA, Tonge BJ, Hickie IB, Keating CM, Cacciotti-Saija C, Einfeld SL. The effects of a course of intranasal oxytocin on social behaviors in youth diagnosed with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2014 (in Press)

Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Disinger HM, Chan H, Chen TF, Banati RB. Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 612–625

Guzmán YF, Tronson NC, Jovasevic V, Sato K, Guedea AL, Mizukami H, Nishimori K, Radulovic J. Fear-enhancing effects of septal oxytocin receptors. *Nat Neurosci* 2013; 16: 1185–1187

Hayes EJ, Weinstein L. Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 622.e1-7

Heinrichs M, Dawans B von, Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 548–557

Hofmann SG. Enhancing exposure-based therapy from a translational research perspective. *Behav Res Ther* 2007; 45: 1987–2001

Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 193–198

Holmes A, Singewald N. Individual differences in recovery from traumatic fear. *Trends Neurosci* 2013; 36: 23–31

Holmes CJ, Hoge R, Collins L, Woods R, Toga AW, Evans AC. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 324–333

Houwer J de, Thomas S, Baeyens F. Associative learning of likes and dislikes: a review of 25 years of research on human evaluative conditioning. *Psychol Bull* 2001; 127: 853–869

Hrabovszky E, Kalló I, Steinhauser A, Merchenthaler I, Coen CW, Petersen SL, Liposits Z. Estrogen receptor-beta in oxytocin and vasopressin neurons of the rat and human hypothalamus: Immunocytochemical and in situ hybridization studies. *J Comp Neurol* 2004; 473: 315–333

Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 2008

Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, Dziobek I, Gallinat J, Wagner M, Maier W, Kendrick KM. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 2010; 30: 4999–5007

Hurlemann R, Rehme AK, Diessel M, Kukulja J, Maier W, Walter H, Cohen MX. Segregating intra-amygdalar responses to dynamic facial emotion with cytoarchitectonic maximum probability maps. *J Neurosci Methods* 2008; 172: 13–20

Iacono WG, Ficken JW, Beiser M. Electrodermal activation in first-episode psychotic patients and their first-degree relatives. *Psychiatry Res* 1999; 88: 25–39

Inoue T, Kimura T, Azuma C, Inazawa J, Takemura M, Kikuchi T, Kubota Y, Ogita K, Saji F. Structural organization of the human oxytocin receptor gene. *J Biol Chem* 1994; 269: 32451–32456

Insel TR, Gelhard R, Shapiro LE. The comparative distribution of forebrain receptors for neurohypophyseal peptides in monogamous and polygamous mice. *Neuroscience* 1991; 43: 623–630

Insel TR, Winslow JT, Williams JR, Hastings N, Shapiro LE, Carter CS. The role of neurohypophyseal peptides in the central mediation of complex social processes--evidence from comparative studies. *Regul Pept* 1993a; 45: 127–131

Insel TR, Young L, Witt DM, Crews D. Gonadal steroids have paradoxical effects on brain oxytocin receptors. *J Neuroendocrinol* 1993b; 5: 619–628

Jankowski M, Wang D, Danalache B, Gangal M, Gutkowska J. Cardiac oxytocin receptor blockade stimulates adverse cardiac remodeling in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H265-274

- Kalisch R, Holt B, Petrovic P, Martino B de, Klöppel S, Büchel C, Dolan RJ. The NMDA agonist D-cycloserine facilitates fear memory consolidation in humans. *Cereb Cortex* 2009; 19: 187–196
- Kalisch R, Korenfeld E, Stephan KE, Weiskopf N, Seymour B, Dolan RJ. Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *J Neurosci* 2006; 26: 9503–9511
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005; 25: 11489–11493
- Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, Eliava M, Khrulev S, Cetin AH, Osten P, Schwarz MK, Seeburg PH, Stoop R, Grinevich V. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron* 2012; 73: 553–566
- Kober H, Mende-Siedlecki P, Kross EF, Weber J, Mischel W, Hart CL, Ochsner KN. Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14811–14816
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005; 435: 673–676
- LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 1998; 20: 937–945
- Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ. Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2403–2413
- Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M, Stout JC, Nathan PJ. Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011: 1–14
- Lahoud N, Maroun M. Oxytocinergic manipulations in corticolimbic circuit differentially affect fear acquisition and extinction. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2184–2195
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 155–184

- Likhtik E, Stujenske JM, Topiwala MA, Harris AZ, Gordon JA. Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. *Nat Neurosci* 2014; 17: 106–113
- Lissek S, Powers AS, McClure EB, Phelps EA, Woldehawariat G, Grillon C, Pine DS. Classical fear conditioning in the anxiety disorders: a meta-analysis. *Behav Res Ther* 2005; 43: 1391–1424
- Lundqvist D, Flykt A, Öhman A. The Karolinska Directed Emotional Faces-KDEF. Stockholm, Sweden: Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, 1998
- MacDonald E, Dadds MR, Brennan JL, Williams K, Levy F, Cauchi AJ. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 1114–1126
- MacDonald K, MacDonald TM, Brüne M, Lamb K, Wilson MP, Golshan S, Feifel D. Oxytocin and psychotherapy: a pilot study of its physiological, behavioral and subjective effects in males with depression. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2831–2843
- Mah BL, van IJzendoorn, Marinus H, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ. Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 40: 267–272
- Maren S. Out with the old and in with the new: Synaptic mechanisms of extinction in the amygdala. *Brain Res* 2014 (in Press)
- Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 417–428
- Maren S, Quirk GJ. Neuronal signalling of fear memory. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 844–852
- McLaren DG, Ries ML, Xu G, Johnson SC. A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *Neuroimage* 2012; 61: 1277–1286

- McRae-Clark AL, Baker NL, Maria MM, Brady KT. Effect of oxytocin on craving and stress response in marijuana-dependent individuals: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl.)* 2013; 228: 623–631
- Merz CJ, Hermann A, Stark R, Wolf OT. Cortisol modifies extinction learning of recently acquired fear in men. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9: 1426–1434
- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 524–538
- Milad MR, Orr SP, Pitman RK, Rauch SL. Context modulation of memory for fear extinction in humans. *Psychophysiology* 2005; 42: 456–464
- Milad MR, Quirk GJ. Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol* 2012; 63: 129–151
- Milad MR, Rosenbaum BL, Simon NM. Neuroscience of fear extinction: Implications for assessment and treatment of fear-based and anxiety related disorders. *Behav Res Ther* 2014; 62: 17–23
- Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL. Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 446–454
- Molchan SE, Sunderland T, McIntosh AR, Herscovitch P, Schreurs BG. A functional anatomical study of associative learning in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8122–8126
- Myers KM, Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 120–150
- Ninan I. Oxytocin suppresses basal glutamatergic transmission but facilitates activity-dependent synaptic potentiation in the medial prefrontal cortex. *J Neurochem* 2011; 119: 324–331
- Northoff G, Hayes DJ. Is our self nothing but reward? *Biol Psychiatry* 2011; 69: 1019–1025

- Novartis Pharma GmbH, 2006: Gebrauchsinformationen: Informationen für den Anwender: Syntocinon-Spray. http://www.big.novartispharma.at/ejbfile-432/at-default/de/productlist/pub/GI_Syntocinon_Spray.pdf (Zugriffsdatum: 07.12.2014)
- Oliveira D de, Zuardi A, Graeff F, Queiroz R, Crippa J. Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 497–504
- Ostrowski NL, Young, W S 3rd, Lolait SJ. Estrogen increases renal oxytocin receptor gene expression. *Endocrinology* 1995; 136: 1801–1804
- Ott I, Scott JC. The Action of Infundibulum upon Mammary Secretion. *Proc Soc Exp Biol* 1904: 48–49
- Pavlov IP. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. London, UK: Oxford University Press, 1927
- Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL, Leserman J, Jarskog LF, Penn DL. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 132: 50–53
- Pennebaker JW, Susman JR, 2013: Childhood Trauma Questionnaire. <http://homepage.psy.utexas.edu/HomePage/Faculty/Pennebaker/Questionnaires/TRAU MA.pdf> (Zugriffsdatum: 01.12.2014)
- Petrovic P, Kalisch R, Pessiglione M, Singer T, Dolan RJ. Learning affective values for faces is expressed in amygdala and fusiform gyrus. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008a; 3: 109–118
- Petrovic P, Kalisch R, Singer T, Dolan RJ. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J Neurosci* 2008b; 28: 6607–6615
- Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, Ledoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004; 43: 897–905
- Pina-Camacho L, Díaz-Caneja CM, Saiz PA, Bobes J, Corripio I, Grasa E, Rodríguez-Jiménez R, Fernández M, Sanjuán J, García-López A, Tapia-Casellas C, Álvarez-Blázquez M, Fraguas D, Mitjans M, Arias B, Arango C. Estudio farmacogenético del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos de segunda generación y sus efectos ad-

versos metabólicos (Estudio SLiM): justificación, objetivos, diseño y descripción de la muestra. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2014; 7: 166–178

Preckel K, Scheele D, Kendrick KM, Maier W, Hurlemann R. Oxytocin facilitates social approach behavior in women. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 191

Renaud LP, Bourque CW. Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin. *Prog Neurobiol* 1991; 36: 131–169

Richard S, Zingg HH. The human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens. *J Biol Chem* 1990; 265: 6098–6103

Richter ON, Kübler K, Schmolling J, Kupka M, Reinsberg J, Ulrich U, van der Ven H, Wardelmann E, van der Ven K. Oxytocin receptor gene expression of estrogen-stimulated human myometrium in extracorporeally perfused non-pregnant uteri. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 339–346

Rilling JK, Demarco AC, Hackett PD, Chen X, Gautam P, Stair S, Haroon E, Thompson R, Ditzen B, Patel R, Pagnoni G. Sex differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 39: 237–248

Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 1994; 5: 266–281

Ross TM, Martinez PM, Renner JC, Thorne RG, Hanson LR, Frey WH. Intranasal administration of interferon beta bypasses the blood-brain barrier to target the central nervous system and cervical lymph nodes: a non-invasive treatment strategy for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2004; 151: 66–77

Sangha S, Chadick JZ, Janak PH. Safety encoding in the basal amygdala. *J Neurosci* 2013; 33: 3744–3751

Sauer C, Montag C, Reuter M, Kirsch P. Imaging oxytocin × dopamine interactions: an epistasis effect of CD38 and COMT gene variants influences the impact of oxytocin on amygdala activation to social stimuli. *Front Neurosci* 2013; 7: 45

- Scheele D, Kendrick KM, Khouri C, Kretzer E, Schläpfer TE, Stoffel-Wagner B, Güntürkün O, Maier W, Hurlemann R. An oxytocin-induced facilitation of neural and emotional responses to social touch correlates inversely with autism traits. *Neuropsychopharmacology* 2014a; 39: 2078–2085
- Scheele D, Striepens N, Güntürkün O, Deutschländer S, Maier W, Kendrick KM, Hurlemann R. Oxytocin modulates social distance between males and females. *J Neurosci* 2012; 32: 16074–16079
- Scheele D, Striepens N, Kendrick KM, Schwering C, Noelle J, Wille A, Schläpfer TE, Maier W, Hurlemann R. Opposing effects of oxytocin on moral judgment in males and females. *Hum Brain Mapp* 2014b
- Sehlmeyer C, Schöning S, Zwitterlood P, Pfeleiderer B, Kircher T, Arolt V, Konrad C. Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS ONE* 2009; 4: e5865
- Seo D, Olman CA, Haut KM, Sinha R, MacDonald AW, Patrick CJ. Neural correlates of preparatory and regulatory control over positive and negative emotion. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9: 494–504
- Sevelinges Y, Gervais R, Messaoudi B, Granjon L, Mouly A. Olfactory fear conditioning induces field potential potentiation in rat olfactory cortex and amygdala. *Learn Mem* 2004; 11: 761–769
- Shamay-Tsoory SG, Fischer M, Dvash J, Harari H, Perach-Bloom N, Levkovitz Y. Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biol Psychiatry* 2009; 66: 864–870
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57
- Soloff MS. Oxytocin receptors and mammary myoepithelial cells. *J Dairy Sci* 1982; 65: 326–337

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1998

Stoop R. Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron* 2012; 76: 142–159

Striepens N, Kendrick KM, Hanking V, Landgraf R, Wüllner U, Maier W, Hurlmann R. Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans. *Sci Rep* 2013; 3: 3440

Striepens N, Scheele D, Kendrick KM, Becker B, Schäfer L, Schwalba K, Reul J, Maier W, Hurlmann R. Oxytocin facilitates protective responses to aversive social stimuli in males. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 18144–18149

Tagay S, Erim Y, Stoelk B, Möllering A, Mewes R, Senf W. Das Essener Trauma-Inventar (ETI) – Ein Screeninginstrument zur Identifikation traumatischer Ereignisse und posttraumatischer Störungen. *ZPPM* 2007; 5: 75–89

Taylor S, Zvolensky MJ, Cox BJ, Deacon B, Heimberg RG, Ledley DR, Abramowitz JS, Holaway RM, Sandin B, Stewart SH, Coles M, Eng W, Daly ES, Arrindell WA, Bouvard M, Cardenas SJ. Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol Assess* 2007; 19: 176–188

Trepel M. Neuroanatomie. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2012

Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ, Barberis C, Jard S. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 652: 29–38

Uhl-Bronner S, Waltisperger E, Martinez-Lorenzana G, Condes Lara M, Freund-Mercier MJ. Sexually dimorphic expression of oxytocin binding sites in forebrain and spinal cord of the rat. *Neuroscience* 2005; 135: 147–154

VanElzakker MB, Dahlgren MK, Davis FC, Dubois S, Shin LM. From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiol Learn Mem* 2014; 113: 3–18

Veening JG, Olivier B. Intranasal administration of oxytocin: behavioral and clinical effects, a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1445–1465

- Veinante P, Freund-Mercier MJ. Distribution of oxytocin- and vasopressin-binding sites in the rat extended amygdala: a histoautoradiographic study. *J Comp Neurol* 1997; 383: 305–325
- Viviani D, Stoop R. Opposite effects of oxytocin and vasopressin on the emotional expression of the fear response. *Prog Brain Res* 2008; 170: 207–218
- Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 533–544
- Vries G de, Olff M. The lifetime prevalence of traumatic events and posttraumatic stress disorder in the Netherlands. *J Trauma Stress* 2009; 22: 259–267
- Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Kawakubo Y, Kamio Y, Kato N, Miyashita Y, Kasai K, Yamasue H. Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity: a randomized trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 166–175
- Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1988; 54: 1063–1070
- Watson JB, Rayner R. Conditioned emotional reactions. 1920. *Am Psychol* 2000; 55: 313–317
- Wermter A, Kamp-Becker I, Hesse P, Schulte-Körne G, Strauch K, Remschmidt H. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 629–639
- Wetzke M, Happel C, Giesel FL, Zechmann CM. *Basics Bildgebende Verfahren*. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2013
- Winslow JT, Insel TR. Social status in pairs of male squirrel monkeys determines the behavioral response to central oxytocin administration. *J Neurosci* 1991; 11: 2032–2038
- Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, Gong X, Zhang Y, Yang X, Zhang D. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 74–77

Yágüez L, Coen S, Gregory LJ, Amaro E, Altman C, Brammer MJ, Bullmore ET, Williams SC, Aziz Q. Brain Response to Visceral Aversive Conditioning: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1819–1829

Yamasue H. Function and structure in social brain regions can link oxytocin-receptor genes with autistic social behavior. *Brain Dev* 2013; 35: 111–118