

Aus der
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Transdiagnostische Untersuchungen zu interpersonellem
Erleben, sozialem Verhalten und Oxytocin
bei affektiven Erkrankungen und
der Borderline-Persönlichkeitsstörung**

Habilitationsschrift

vorgelegt von

Dr. med. Andrea Jobst-Heel

2018

„If no one turned around when we entered, answered when we spoke, or minded what we did, but if every person we met cut us dead, and acted as if we were non-existing things, a kind of rage and impotent despair would ere long well up in us, from which the cruellest bodily torture would be a relief.“

William James (*The Principles of Psychology*, 1890)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
1.1 Fragestellung und Zielsetzung	4
1.2 Stand der Forschung	5
1.2.1 Interpersonelle Probleme	5
1.2.2 Sozialer Ausschluss (Ostrazismus)	8
1.2.3 Oxytocin und soziales Verhalten	10
2. Methoden	14
2.1 Diagnostik und psychopathologische Charakterisierung	14
2.2 Soziales Ausschlussparadigma Cyberball	15
2.3 Adult Attachment Projective Picture System	17
2.4 Hormonelle Messungen	19
2.5 CBASP-Psychotherapie	20
2.6 Statistische Auswertungen	21
3. Detaillierte Darstellung der habitationsrelevanten Originalarbeiten	21
3.1 Sozialer Ausschluss führt zu einem Abfall von Oxytocin-Plasmaspiegeln bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung	21
3.2 Patienten mit chronischer Depression reagieren auf sozialen Ausschluss mit negativeren Emotionen und Oxytocin-Abfall im Vergleich zu Gesunden	24
3.3 Borderline-Patienten mit desorganisiertem Bindungsstil weisen niedrigere Oxytocin-Plasmaspiegel auf als Patienten mit organisiertem Bindungsstil	27
3.4 Die emotionale Reaktion auf sozialen Ausschluss ist abhängig vom individuellen Bindungsstil: depressive Patienten mit desorganisiertem Bindungsstil weisen nach sozialem Ausschluss eine ausgeprägtere Bedürfnisbedrohung auf als Patienten mit organisiertem Bindungsstil	29
3.5 Oxytocin-Plasmaspiegel als möglicher Prädiktor für das Psychotherapieoutcome	33
3.6 Fluktuationen im Oxytocin-Verlauf während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit postpartaler Depression	35
3.7 Niedrigere Oxytocin- und Vasopressin-Plasmaspiegel bei männlichen Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden	37
3.8 Oxytocin-induzierte Gruppenkonformität erhöht Unehrllichkeit unter Wettbewerbsbedingungen	39
3.9 Oxytocin fördert altruistisches Bestrafen durch negative Emotionen gegen Gruppenbedrohung	43
4. Zusammenfassung	45
5. Ausblick	49
5.1 Therapeutisches Potential von Oxytocin	52
6. Literaturverzeichnis	55
7. Anlagen	67
7.1 Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen	67
7.2 Lebenslauf	74
7.3 Danksagung	75
7.4 Anhang habitationsrelevanter Originalarbeiten	76

1. Einleitung

1.1 Fragestellung und Zielsetzung

Interaktionelle Schwierigkeiten von Menschen mit psychischen Erkrankungen, die sowohl im Beruf als auch in der Familie und im Freundeskreis auftreten können, sind für den Verlauf und die Prognose psychischer Erkrankungen sowohl klinisch als auch psychosozial und gesundheitsökonomisch von großer Bedeutung (Stone; Javaras *et al.*, 2017). Komplexe affektive Erkrankungen, zu denen spezifische Subformen depressiver Störungen (v.a. chronische Verlaufsformen; chronische Depression - CD) und die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) gezählt werden, sind in diesem Zusammenhang exemplarisch. Anhaltende interaktionelle Probleme der Patienten werden bei diesen Erkrankungen oft zu aufrechterhaltenden Faktoren für die Störungsbilder und sind mit einer hohen psychosozialen Belastung und ungünstigen Prognose verbunden (Stone; Javaras *et al.*, 2017). Belastende Beziehungserfahrungen in der Kindheit und Jugend der Patienten, die bis zu schweren Traumatisierungen reichen, spielen bei der Entstehung der Erkrankungen eine bedeutende Rolle. Im Erwachsenenalter liegt eine Beziehungsstörung mit sozialen Schwierigkeiten vor. Es bestehen oft Probleme in der Beziehungsgestaltung, die von Missverständnissen und Streitigkeiten am Arbeitsplatz bis hin zu Beziehungsabbrüchen, sozialer Isolation und Vereinsamung reichen. Anhaltende Erfahrungen sozialen Ausschlusses (*Ostrazismus*¹) werden v.a. von Patienten mit Erfahrungen emotionaler Vernachlässigung oder Missbrauchs in der Kindheit berichtet (Bungert *et al.*, 2015b; Chesin *et al.*, 2015; Berenson *et al.*, 2016). Die chronische Zurückweisung durch primäre Bezugspersonen in der Kindheit führt zu einer anhaltenden Angst vor und einer Sensibilität für soziale Zurückweisung im späteren Leben der Patienten. Sie entwickeln dysfunktionale Verhaltensmuster (z.B. Passivität, sozialer Rückzug, feindliche Interaktionsmuster), welche wiederum zu neuerlichen Ausschlusserfahrungen führen können. Auf neurobiologischer Ebene wird eine Dysregulation des hypophysären Hormons und Neurotransmitters Oxytocin (OT) als ein Mediator zwischen frühen, belastenden und traumatischen Beziehungserfahrungen und interpersonellen Problemen im Erwachsenenalter angenommen (Herpertz and Bertsch, 2015; Kirsch, 2015; Smearman *et al.*, 2016). Die unter diesem Aspekt gut untersuchte BPS kann als exemplarische Erkrankung zum Verständnis der neurobiologischen und psychopathologischen Mechanismen, welche aus belastenden frühkindlichen Bindungserfahrungen hervorgehen können, herangezogen werden. Dabei scheint nach derzeitigem Kenntnisstand eine Dysregulation im OT-System in verschiedenen Symptomkomplexen der BPS eine maßgebliche Rolle zu spielen (Stanley and Siever, 2010; Herpertz and Bertsch, 2015; Brune, 2016): 1. Interpersonelle Hypersensibilität mit negativ

¹ *Ostrazismus*, lat.; von *ostrakismós*, altgriechisch; abgeleitet von *ostrakon*, die Tonscherbe, auf die Namen von ungeliebten und zu verbannenden Personen geschrieben wurden

beeinflusstem Erkennen von Emotionen und Veränderungen im limbischen System (sogenannter „Bottom Up“-Prozess); 2. Affektive Dysregulation auf dem Boden fronto-limbischer Entkopplung (sogenannter „Top Down“-Prozess); 3. Negativ beeinflusste Wahrnehmung anderer mit Misstrauen und mangelndem sozialem Coping und Veränderungen im Belohnungssystem; 4. Eingeschränkte Empathiefähigkeit und 5. Hypoalgesie durch Modulationen des Endocannabinoid-Systems (Herpertz and Bertsch, 2015).

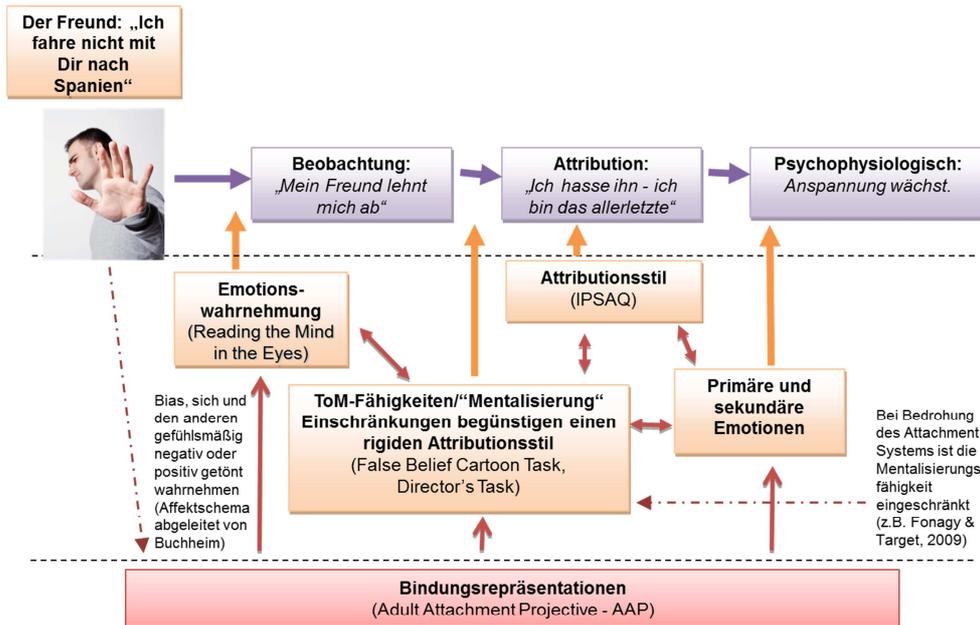
Im Rahmen des Habilitationsprojektes erfolgte eine experimentell psychopathologische Charakterisierung von interpersonellen Dysfunktionen bei komplexen affektiven Erkrankungen. Anhand eines experimentell induzierten sozialen Ausschlussparadigmas (Cyberball-Paradigma) wurden Patienten mit einer BPS, einer chronischen Depression sowie vergleichend klinische (episodisch depressive Patienten) und gesunde Kontrollprobanden untersucht. Dabei wurden die individuellen emotionalen sowie behavioralen Auswirkungen einer sozialen Ausschlusssituation erfasst. Neurobiologisch wurde der Zusammenhang mit einer Dysregulation im OT-System untersucht. Dabei kamen OT-Plasma-Bestimmungen zum Einsatz. Ein weiterer Aspekt war die Herstellung eines Zusammenhangs mit frühkindlichen Bindungsrepräsentanzen, die mithilfe des *Adult Attachment Projective Picture Systems* (Buchheim *et al.*, 2003; George and West, 2011) erhoben wurden. Auch bei weiteren Patientengruppen mit interpersonellen Problemen (Patienten mit einer Schizophrenie und Probandinnen mit postpartaler depressiver Symptomatik) wurden OT-Plasmawerte bestimmt und in Zusammenhang gebracht mit erkrankungsspezifischer Symptomatik. In einer weiteren Untersuchungsreihe wurden interaktionelle Effekte einer OT-Applikation bei gesunden Probanden untersucht. Die Ergebnisse sollen zum ursächlichen Verständnis sozialer Interaktionsprobleme sowie zur Weiterentwicklung psychotherapeutischer Verfahren, insbesondere im Bereich interpersoneller Kompetenzen, beitragen.

1.2 Stand der Forschung

1.2.1 Interpersonelle Probleme

Interpersonelle Probleme sowie Regulationsstörungen im Sozialverhalten werden bei Patienten mit komplexen affektiven Erkrankungen (chronische Depression und BPS) vielfach beschrieben. Auch die Fokussierung auf interpersonelle Elemente in der Psychotherapie dieser Patienten zeigt die Relevanz des Bereichs für Genesung und Lebensqualität der Patienten (Linehan, 1993; McCullough, 2000; Schramm *et al.*, 2011b). Deutliche Probleme bestehen in der Beziehungsgestaltung. Interpersonelle Probleme lassen sich dabei auf verschiedenen Ebenen beschreiben und durch unterschiedliche Testinstrumente der experimentellen Psychopathologie erfassen (siehe Abb. 1).

Interpersonelle Dimensionen bei komplexen affektiven Erkrankungen



Jobst, Bauriedl-Schmidt und Padberg

Abbildung 1: Modell interpersoneller Dimensionen bei komplexen affektiven Erkrankungen nach Jobst, Bauriedl-Schmidt und Padberg.

Frühkindliche traumatische Beziehungserfahrungen wie emotionale Vernachlässigung oder körperliche Gewalt durch Bezugspersonen können anhand retrospektiver Traumafragebögen abgebildet werden (Bernstein *et al.*, 2003). Der Zusammenhang zwischen Kindheitstraumata und der Entstehung komplexer affektiver Erkrankungen ist gut beschrieben (van der Kolk *et al.*, 1994; Negele *et al.*, 2015). Traumatische Beziehungserfahrungen unterstützen die Ausbildung unsicherer und desorganisierter Bindungsrepräsentationen, die es für den Patienten schwierig machen, Beziehungen als stabil und verlässlich wahrzunehmen sowie stabile Bindungen in späterem Leben einzugehen. Anhand von Testinstrumenten wie dem *Adult Attachment Projective Picture System* (Buchheim *et al.*, 2003; George and West, 2011) lassen sich Bindungsrepräsentationen untersuchen und in Zusammenhang bringen mit interpersonellen Problemen. Bei Patienten mit komplexen affektiven Erkrankungen konnte das häufigere Auftreten unsicherer und insbesondere desorganisierter Bindungsrepräsentationen bereits gezeigt werden (Buchheim and George, 2011; Diamond *et al.*, 2014; Beeney *et al.*, 2015). Darüber hinaus können frühkindliche traumatische Beziehungserfahrungen zu einer mangelnden Entwicklung sozialer Kompetenzen und hierbei insbesondere zu einer unzureichenden Ausbildung von sogenannten „Theory of Mind“-Fähigkeiten führen: Patienten haben eine mangelnde Fähigkeit, sich empathisch in andere einzufühlen oder deren Perspektive zu übernehmen (Diamond *et al.*, 2014; Beeney *et al.*, 2015). Emotionale und kognitive Empathiefähigkeit lassen sich

anhand verschiedener Testinstrumente abbilden, wie mit dem *Reading the Mind in the Eyes Test* (Baron-Cohen et al., 2001) oder mittels des sogenannten *Director's Task* (Dumontheil et al., 2010). Sowohl für Patienten mit einer BPS als auch für Patienten mit einer chronischen Depression konnten Veränderungen der Theory of Mind-Fähigkeit nachgewiesen werden (Wilbertz et al., 2010; Zobel et al., 2010; Jeung and Herpertz, 2014; Mattern et al., 2015; Hentze et al., 2016). Auf der Ebene interpersonellen Erlebens und sozialer Interaktion kann bei Patienten mit komplexen affektiven Erkrankungen beobachtet werden, dass sie interpersonelle Situationen und ihr Gegenüber als bedrohlicher und feindlicher wahrnehmen als Gesunde und sich von anderen isoliert und ausgeschlossen fühlen (Herpertz and Bertsch, 2015). Zur experimentellen Untersuchung interpersonellen Erlebens und sozialer Interaktion steht eine Reihe an psychologischen Testparadigmen zur Verfügung, die verschiedene Interaktions-Domänen abbilden. Diese reichen von Paradigmen aus der ökonomischen Spieltheorie, die insbesondere Kooperationsverhalten und Vertrauen abbildet (King-Casas et al., 2008), über emotionale Gesichtererkennung (Bertsch et al., 2017), hin zu simulierten Interaktionssituationen, wie dem *Trier Social Stress Test* (McQuaid et al., 2016) oder dem hier verwendeten sozialen Ausschlussparadigma Cyberball (siehe auch Methoden 2.2). Durch die Verwendung von emotionaler Gesichtererkennung konnte bei Patienten mit einer BPS gezeigt werden, dass sie interpersonelle Probleme eher external attribuieren: Sie reagieren auf dargebotene Gesichter mit einer erhöhten Bedrohungssensitivität, die anhand emotionaler, physiologischer und neuronaler Reaktion auf dargebotene Gesichter dargestellt werden konnte (Bertsch et al., 2013a). Darüber hinaus erleben sie neutrale Gesichtsausdrücke als weniger vertrauenswürdig als gesunde Probanden, was durch die Angst vor sozialer Zurückweisung mediiert wurde (Fertuck et al., 2013; Miano et al., 2013). Dabei zeigen Patienten mit einer BPS in sozialen Interaktionen selbst uneindeutige Gesichtsausdrücke (Renneberg et al., 2005). In Spielparadigmen mit Geldtransfer zeigten Patienten mit einer BPS weniger Vertrauen (Unoka et al., 2009) und weniger versöhnliches Verhalten (Thielmann et al., 2014) als gesunde Probanden und erhebliche Probleme, zwischenmenschliche Beziehung wiederherzustellen, wenn Vertrauen einmal verletzt wurde (King-Casas et al., 2008). Mit diesen Ergebnissen lässt sich das bei Patienten mit einer BPS beobachtete generalisierte Misstrauen gegenüber anderen experimentell nachweisen. In sozialen Situationen erwarten die Patienten ausgeschlossen, nicht beachtet, negativ bewertet, unfair behandelt oder verletzt zu werden; erklärbar ist dieses Verhalten durch die anhaltenden Erfahrungen der Invalidierung, Unsicherheit und des Missbrauchs in der Kindheit (Herpertz and Bertsch, 2015). Misstrauen und mangelnde soziale Kooperation könnten so mit unsicheren Bindungsrepräsentationen in Zusammenhang stehen (Seres et al., 2009). Um Reaktionen auf tatsächlichen sozialen Ausschluss bei Patienten mit komplexen affektiven Erkrankungen zu untersuchen, stellt das Cyberball-Paradigma ein gut validiertes, computergesteuertes Ballspiel zur Simulation sozialer Ausgrenzung

dar, welches bereits in vielen Studien angewendet wurde (Williams and Jarvis, 2006; Hartgerink *et al.*, 2015). Neurobiologische Mechanismen, die einer veränderten Reaktion auf sozialen Ausschluss zugrunde liegen, sind dagegen noch unzureichend verstanden (s.u.).

1.2.2 Sozialer Ausschluss (*Ostrazismus*)

Soziale Zugehörigkeit ist ein existentielles menschliches Bedürfnis und evolutionsbiologisch unerlässlich für das Überleben der Gruppe und des Einzelnen. Die Ausgrenzung aus der Gemeinschaft stellt damit eine existentielle Bedrohung dieses Grundbedürfnisses dar. Sozialer Ausschluss führt nach der Theorie des amerikanischen Sozialpsychologen Kipling D. Williams bei Menschen ubiquitär zu schmerzhaften Gefühlen, wie Trauer, Ärger und Traurigkeit (Williams, 2007). In der Geschichte der Menschheit wurde soziale Ausgrenzung daher auch als Instrument der Bestrafung von Personen verwendet, die sich nicht gruppenkonform verhielten (z.B. im alten Griechenland, wodurch sich der Begriff des *Ostrakismus* prägte) (Williams, 2007). Menschen besitzen ein Alarmsystem für soziale Ausschlussbedrohung, um derartige Situationen frühzeitig zu erkennen und durch gegensteuerndes Verhalten weiteren Ausschluss zu verhindern (*Social Reconnection Hypothese* beschrieben bei Williams, Kerr und Maner (Maner *et al.*, 2007; Williams, 2007; Kerr and Levine, 2008)). So konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Probanden insbesondere bedrohliche interpersonelle Signale eine Aktivierung der Amygdala auslösen (Kveraga *et al.*, 2015) und damit eine alarmierende „Bottom Up“-Reaktion zu generieren. Diese mündet in eine Modulation von Hypothalamus und Hirnstamm, um automatische Verhaltensreaktionen wie „Fight-Flight or Freeze“-Reaktionen zu aktivieren (Porges, 2009). Naomi Eisenberger gelang es erstmalig, neuronale Korrelate eines Alarmsystems für soziale Ausschlussbedrohung mittels bildgebenden Verfahren (fMRT) nachzuweisen (Eisenberger *et al.*, 2003). Während sozialem Ausschluss (Cyberball) fiel insbesondere eine Aktivierung von somatischen Schmerzarealen, insbesondere des dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC) auf, wodurch der Begriff des sozialen Schmerzes (*Social Pain*) geprägt wurde (Eisenberger and Lieberman, 2004). Nachfolgende bildgebende Studien konnten dieses Ergebnis bestätigen und weitere Hirnareale dem neuronalen Alarmsystem zuordnen (Wang *et al.*, 2017). Demnach scheint körperlicher Schmerz und sozialer Schmerz neurobiologisch nicht deckungsgleich zu sein. Es wurde festgestellt, dass im Gegensatz zu körperlichem Schmerz sozialer Schmerz bei Erinnerung wiedererlebt und erneut als schmerzhaft empfunden wird (Chen *et al.*, 2008). Bei Patienten mit frühen emotionalen Beziehungstraumata gehen wir von einer Überaktivierung des Alarmsystems für soziale Ausschlussbedrohung aus, welche ihren Ursprung in den anhaltenden Erfahrungen von Zurückweisung in der Kindheit und Jugend hat und durch neuronale Korrelate im Erwachsenenalter nachweisbar ist (Puetz *et al.*, 2014; Chesin *et al.*, 2015; Herpertz and Bertsch, 2015). Während des Cyberball-

Paradigmas konnte auf neurobiologischer Ebene eine Überaktivierung des Alarmsystems bei Probanden mit einer BPS bereits bestätigt werden: Sie wiesen im Vergleich zu gesunden Probanden während Cyberball eine Überaktivierung des dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC) sowie des medialen präfrontalen Kortex auf wie auch eine unmodulierte Aktivierung von Hirnarealen (Insula, Precuneus) unabhängig von der Cyberball-Spielsituation (Einschluss, Ausschluss oder neutrale Situation) (Domsalla *et al.*, 2014). Die Ergebnisse spiegeln die gut beschriebene Angst vor sozialer Zurückweisung sowie die Übersensitivität für soziale Bedrohung von Patienten mit einer BPS wieder (Staebler *et al.*, 2011a; Bungert *et al.*, 2015b; Herpertz and Bertsch, 2015; Bertsch *et al.*, 2017). Auch Patienten mit einer Depression und sozialer Phobie zeigten Hinweise auf ein überaktiviertes neuronales Alarmsystem für Ausschlussbedrohung (Heeren *et al.*, 2017; Kumar *et al.*, 2017). Auf behavioraler Ebene konnte die Überaktivierung des Alarmsystems für Ausschlussbedrohung ebenfalls nachgewiesen werden. So reagierten Patienten mit einer BPS mit ausgeprägteren negativen Emotionen (Staebler *et al.*, 2011a; Staebler *et al.*, 2011b; Renneberg *et al.*, 2012; Gutz *et al.*, 2016) und Bedürfnisbedrohung (Dixon-Gordon *et al.*, 2013) auf eine durch das Cyberball-Paradigma simulierte soziale Ausschlussituation im Vergleich zu gesunden Probanden und erlebten Gefühle des Ausgeschlossen-Seins auch in neutralen Spielsituationen (Renneberg *et al.*, 2012). Lediglich ein Übereinschluss während Cyberball führte bei Patienten mit einer BPS zu einem ausgeglichenen Emotionszustand (De Panfilis *et al.*, 2015). Dabei scheint die Wahrnehmung von sozialer Ausschlussbedrohung bei Patienten mit einer BPS im Vergleich zu gesunden Probanden bereits im Initialstadium der Informationsverarbeitung verändert zu sein. Eine Aktivierung von Hirnpotentialen (P3b) im EEG konnte während Cyberball bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit einer BPS als Ausdruck des Erkennens der Bedrohungssituation im Initialstadium der Informationsverarbeitung nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einer BPS lag die Potentialaktivierung auch in der Einschlusssituation vor, während derer sich die Patienten ebenfalls ausgeschlossen fühlten (Gutz *et al.*, 2015). Darüber hinaus nahm bei Patienten mit einer BPS die Fähigkeit, Emotionen in Gesichtern korrekt zu lesen, nach Cyberball ab (Savage and Lenzenweger, 2017). Auch konnte eine veränderte neuronale Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit von der Cyberball-Spielsituation bei Patienten mit einer BPS mittels bildgebender Verfahren (funktionelle Magnetresonanztomographie) gefunden werden (Bungert *et al.*, 2015a). Studien zu sozialem Ausschluss bei depressiven Patienten gibt es bislang kaum. Eine Untersuchung bei 27 depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden konnte lediglich eine weniger ausgeprägte Zunahme von positiven Emotionen in der Einschlusssituation nachgewiesen werden (Zhang *et al.*, 2017). In einer ersten bildgebenden Studie konnten kürzlich Hinweise auf eine neuronale Überaktivierung (Amygdala, Insula, ventrolateraler präfrontaler Kortex) auch bei depressiven Probanden im Vergleich zu Gesunden als Ausdruck eines überaktivierten Alarmsystems für soziale Ausschlussbedrohung

nachgewiesen werden (Kumar *et al.*, 2017). Bei Patienten mit einer Schizophrenie und Negativsymptomatik konnte dagegen bislang keine spezifische Überaktivierung von Bedrohungssensitivität während Cyberball nachgewiesen werden, sondern im Gegenteil aversive Gefühle bei Einschluss (Engel *et al.*, 2015, 2016).

Nach Kipling D. Williams kommt es während des sozialen Ausschlusses neben dem initialen Gefühl des sozialen Schmerzes zur Bedrohung von vier Grundbedürfnissen: Dem Bedürfnis nach sozialer Zugehörigkeit, dem Bedürfnis nach Kontrolle, dem Bedürfnis einer sinnvollen Existenz und dem Bedürfnis nach Festigung des eigenen Selbstwertes (*Needs-Threat-Hypothese*) (Williams, 2007). Menschen reagieren in der Folge mit Verhalten, um die bedrohten Bedürfnisse wiederherzustellen. Die Bedrohung des Bedürfnisses nach sozialer Zugehörigkeit und die Bedrohung nach Festigung des Selbstwertes führen nach Kipling D. Williams dabei eher zu prosozialen Verhaltensimpulsen und zu sozialer Achtsamkeit. Die Bedrohung des Bedürfnisses nach Kontrolle und nach sinnvoller Existenz führe eher zu antisozialen Verhaltensimpulsen. Im Rahmen der vorliegenden Habilitationsschrift wurde bei Patienten mit einer BPS und bei Patienten mit einer chronischen Depression die individuelle Bedürfnisbedrohung nach dieser *Needs-Threat-Hypothese* erfasst (siehe auch Methoden 2.2).

1.2.3 Oxytocin und soziales Verhalten

Das Peptidhormon OT wirkt zum einen peripher als Hormon und zum anderen zentral als Neurotransmitter. Es wird in den magnozellulären Kernregionen des Hypothalamus, den Nucleii paraventriculares (PVN) und supraopticus (SON), gebildet und erreicht durch axonalen Transport entlang des Tractus hypothalamohypophysialis den Hypophysenhinterlappen, wo es gespeichert, in seiner Funktion als Hormon sezerniert wird und die peripheren Zielorgane erreicht (Baumgartner *et al.*, 2008). Ein Teil des im Hypothalamus synthetisierten OT gelangt nicht in die Hypophyse, sondern über axonalen Transport in verschiedene Hirnregionen wie zum Hippocampus, zum Mittelhirn oder zur Amygdala, wo es freigesetzt als Neurotransmitter fungiert (Macdonald and Macdonald, 2010). OT-Rezeptoren finden sich peripher in den Myoepithelien der Milchdrüsen und des Uterus sowie in Geschlechtsorganen, Thymus, den Nieren und anderen peripheren Organen sowie zentral im präfrontalen Cortex oder der Amygdala (Gimpl and Fahrenholz, 2001).

Ausgehend von ersten Untersuchungen bei Säugetieren (Kendrick *et al.*, 1987) wurde das Neuropeptid in den vergangenen Jahrzehnten insbesondere zu seinem Einfluss auf das menschliche Sozialverhalten untersucht (Striepens *et al.*, 2011). Es fungiert als Botenstoff sowohl im ZNS als auch auf humoraler Ebene für soziales sowie emotionales Verhalten beim Menschen und ist essentiell verantwortlich für die Modulation menschlichen Bindungsverhaltens (siehe Abb.2). Eine Übersicht zum Einfluss von OT auf menschliches Sozialverhalten

geben Striepens et al. (Striepens et al., 2011). Dem Hormon wurden eine vertrauensfördernde Wirkung (Kosfeld et al., 2005) sowie ein positiver Einfluss auf zwischenmenschliche Annäherung und Bindung (Feldman et al., 2007) sowie Empathiefähigkeit (Hurlemann et al., 2010) zugeschrieben. In seiner peripheren Wirkung als Hormon fördert es die Uteruskontraktion während der Geburt und die Milchejektion während der Postpartalphase. Darüber hinaus fördert es Annäherung und Bindung zwischen Säugling und Mutter (Feldman et al., 2007). Dabei korrelierte eine unzureichende mütterliche Fürsorge mit niedrigen OT-Plasma-Spiegeln beim Kind (Feldman et al., 2013); höhere OT-Plasma-Spiegel der Eltern wurden in Zusammenhang gebracht mit einer besseren Eltern-Kind-Interaktion (Feldman et al., 2012). Der Einfluss des Hormons beschränkt sich jedoch nicht auf die Mutter-Kind-Bindung. Ein positiver Einfluss auf Paarbindungen (Gonzaga et al., 2006; Ditzen et al., 2012) sowie jegliche zwischenmenschliche Annäherung und Bindung (Heinrichs et al., 2009) konnte nachgewiesen werden. Aufgrund der vertrauensfördernden Wirkung (Kosfeld et al., 2005; Zak et al., 2005; Baumgartner et al., 2008) und dem positivem Einfluss auf die Empathiefähigkeit (Domes et al., 2007b; Hurlemann et al., 2010) wird es als „prosoziales“ Hormon beschrieben (Macdonald and Macdonald, 2010). So führen intranasale OT-Applikationen bei gesunden Probanden zu einer verbesserten Wahrnehmung von Emotionen in präsentierten Gesichtern (Schulze et al., 2011; Lischke et al., 2012), was insbesondere durch eine Modulierung von Amygdala-Aktivität mediiert werden könnte (Bertsch et al., 2013a; Domes et al., 2014). Dabei führt OT auch zu einer Zuwendung zu positiven Gesichtsausdrücken und erhöht Augensakkaden zu den Augen präsentierter Gesichter (Gamer et al., 2010). Der Zusammenhang zwischen frühkindlichen Bindungsrepräsentanzen und OT konnte an einer Untersuchung gesunder Probanden belegt werden, bei der sichere Bindungsrepräsentationen nach intranasaler OT-Applikation deutlich zunahm (Buchheim et al., 2009). Endogenes OT wird nicht nur in prosozialen Situationen auf Annäherungsreize wie taktile Berührungen und emotionale Zuwendung ausgeschüttet, sondern auch in Situationen von sozialem, psychischem oder physischem Stress. Es reduziert dabei subjektive Angst sowie neuroendokrinologische Reaktionen auf Stress über eine Inhibition der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Heinrichs et al., 2003; Ditzen et al., 2009) sowie über eine Inhibition der Amygdala-Aktivität (Kirsch et al., 2005; Knobloch et al., 2012). In sozialen Interaktionen führte OT zu einer veränderten Wahrnehmung von Stress beim sogenannten *Trier Social Stress Test*, bei dem vor Publikum vorgetragen und kopfgerechnet werden muss (Pierrehumbert et al., 2010). Die Wirkung von OT scheint allerdings abhängig von der Situation und vom Individuum zu differieren (Bartz et al., 2011a). So konnten mittlerweile auch negative Wirkungen auf soziales Verhalten von OT nachgewiesen werden. Bei Patienten mit antisozialer Persönlichkeitsstörung und gesunden Probanden mit antisozialen Persönlichkeitszügen förderte es aggressives Verhalten in einem Aggressions-Paradigma (*Point-Subtraction*

Aggression Paradigm, PSAP) nach intranasaler Applikation (Alcorn *et al.*, 2015a; Alcorn *et al.*, 2015b).

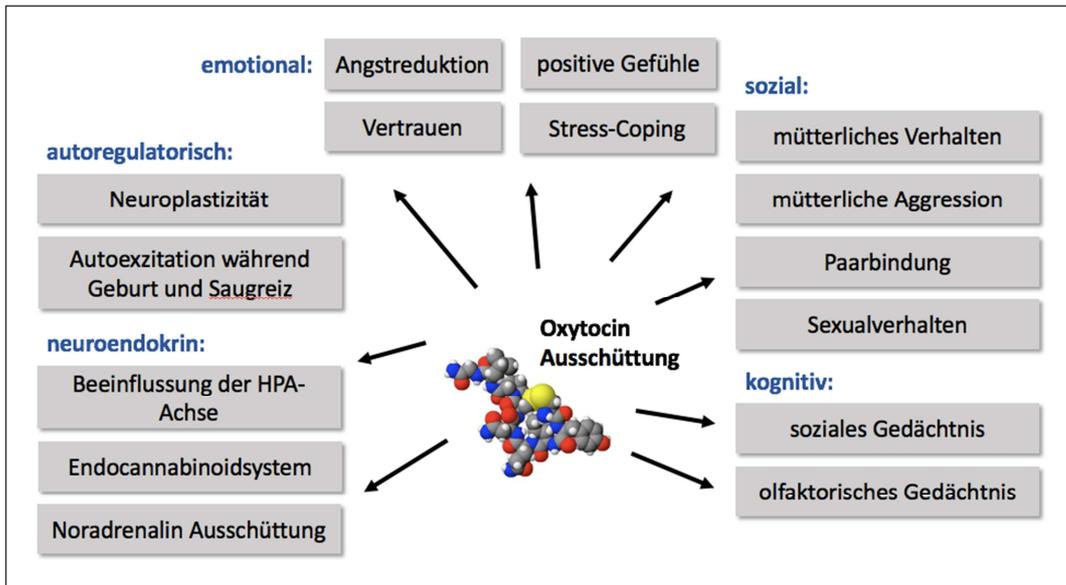


Abbildung 2: Unterschiedliche Wirkmechanismen des Neuropeptids OT

Die Wirkweise von OT ergibt sich aus endogenen Messungen in Blut, Urin, Speichel oder Liquor sowie aus Genotypisierung von Rezeptorpolymorphismen und epigenetischen Veränderungen im OT- und OT-Rezeptor-Gen [Übersicht siehe (Macdonald and Macdonald, 2010)]. Dabei scheinen nicht nur die Menge an endogen sezerniertem OT das soziale Bindungsverhalten zu beeinflussen, sondern auch die OT-Rezeptoren-Dichte in bestimmten Hirnregionen (Insel, 1997). Eine Reihe experimenteller Ansätze, bei denen OT intranasal oder intravenös verabreicht wurde, liefern weitere wichtige Hinweise. Hierbei wird die Wirkung des Hormons auf soziales Verhalten, Emotionsregulation und soziale Kognition im Rahmen verschiedener sozialer Paradigmen, teils in Kombination mit bildgebenden Verfahren, überprüft [Übersicht siehe (Macdonald and Macdonald, 2010; Striepens *et al.*, 2011)].

Bei psychischen Erkrankungen mit sozialen Schwierigkeiten auf dem Boden frühkindlicher Belastungen wurde aufgrund der Wirkweisen des Hormons eine veränderte Regulation des endogenen OT-Systems diskutiert. Insbesondere epigenetische Veränderungen und Polymorphismen des OT-Gens und OT-Rezeptor-Gens werden als Modulatoren zwischen traumatischen Erfahrungen in der Kindheit und interpersonellen Problemen im Erwachsenenalter diskutiert (Kumsta *et al.*, 2013; Myers *et al.*, 2014; Herpertz and Bertsch, 2015; Haas *et al.*, 2016; Smearman *et al.*, 2016). Untersuchungen des endogenen OT-Systems bei Menschen mit psychischen Erkrankungen konnten im Vergleich zu Gesunden überwiegend reduzierte OT-Plasmaspiegel nachweisen (Frasch *et al.*, 1995;

Modahl *et al.*, 1998; Goldman *et al.*, 2008; Ozsoy *et al.*, 2009; Andari *et al.*, 2010; Striepens *et al.*, 2011; Bertsch *et al.*, 2013b). Bisher liegen Befunde für Patienten mit Autismus (Green *et al.*, 2001), Schizophrenie (Beckmann *et al.*, 1985; Goldman *et al.*, 2008; Keri *et al.*, 2009), Depression (Apter-Levy *et al.*, 2013; Yuen *et al.*, 2014), Angststörungen (Hoge *et al.*, 2008) und für Patienten mit einer BPS (Bertsch *et al.*, 2012) vor. Patienten mit einer BPS weisen im Vergleich zu gesunden Probanden niedrigere OT-Spiegel auf als gesunde Probanden (Bertsch *et al.*, 2013b; Ebert *et al.*, 2017), die mit Traumata in der Kindheit korrelierten (Bertsch *et al.*, 2013b) und emotionaler Wärme in der Kindheit sowie mit einer veränderten Wahrnehmung von Mitgefühl in Zusammenhang gebracht werden konnten (Ebert *et al.*, 2017). Bei Patienten mit einer chronischen Depression, bei denen zwischenmenschliche Probleme ein zentrales Kriterium darstellen, gab es bislang keine veröffentlichten Untersuchungen zum endogenen OT-System. Bei den anderen o.g. Erkrankungen sind die Ergebnisse der bislang vorliegenden Untersuchungen inkonsistent und zum Teil widersprüchlich. So fanden sich beispielsweise bei Patienten mit Autismus erhöhte (Jansen *et al.*, 2006) und erniedrigte OT-Plasmakonzentrationen (Green *et al.*, 2001) im Vergleich zu gesunden Probanden. Auch bei depressiven Patienten fanden sich in Blut und Liquor niedrigere (Frasch *et al.*, 1995; Ozsoy *et al.*, 2009), höhere (Cyranowski *et al.*, 2008; Parker *et al.*, 2010) oder unveränderte (Pitts *et al.*, 1995) OT-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden (Massey *et al.*, 2016). Im Rahmen von OT-Applikationsstudien bei verschiedenen Patientenkollektiven konnten diverse Effekte von OT nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung führte die intranasale OT Gabe zu einem reduzierten Hyperarousal sowie zur Suppression von Cortisol (Pitman *et al.*, 1993; Missig *et al.*, 2010). Bei Patienten mit einer BPS führte die OT-Applikation zu einer Verminderung der bei diesem Kollektiv im Vergleich zu Gesunden erhöhten Bedrohungssensitivität (Bertsch *et al.*, 2013a). Auch konnte eine modulierende Wirkung auf die emotionale Reaktion sowie Cortisol-Ausschüttung im Rahmen einer sozialen Stresssituation bei diesen Patienten nachgewiesen werden (Simeon *et al.*, 2011). In einer anderen Studie nahm Vertrauen im Gegensatz zu gesunden Probanden bei Patienten mit einer BPS allerdings ab (Bartz *et al.*, 2011a). Bei Menschen mit Autismus fanden sich positive Effekte auf die Emotionserkennung sowie die Reaktion auf soziale Schlüsselreize (Guastella *et al.*, 2010). Insbesondere eingeschränkte Fähigkeiten in sozialer Kognition/Theory of Mind und Empathie bei Menschen mit Autismus wurden so mit einer veränderten Regulation im OT-System in Zusammenhang gebracht (Domes *et al.*, 2007b; Guastella *et al.*, 2010). Die insgesamt widersprüchlichen Befunde könnten mit den heterogenen Patientenkollektiven, den niedrigen Fallzahlen, unterschiedlichen Messmethoden und weiteren einflussnehmenden Faktoren in Zusammenhang stehen. Darüber hinaus könnten Dysfunktionen im OT-Rezeptor zu einer Bindung von exogen verabreichtem OT an den Vasopressin-Rezeptor führen und so den negativen Effekten einer OT-Applikation

zugrunde liegen (Herpertz and Bertsch, 2015). Aufgrund der bislang noch wenig eindeutigen Ergebnisse sind weitere Forschungsarbeiten dringend notwendig. Vor allem sollte die Wirkung des Hormons in Abhängigkeit von verschiedenen Situationen und individuellen Unterschieden untersucht werden.

Der Zusammenhang zwischen dem OT-System und spezifischem interpersonellem Coping bei sozialem Ausschluss wurde noch wenig untersucht. In einer Erhebung an 128 gesunden Probanden konnte die Sensitivität auf sozialen Ausschluss mit Polymorphismen im OT-Rezeptor-Gen in Zusammenhang gebracht werden: Träger eines GG-Genotyps, welcher in Zusammenhang steht mit höherer Empathiefähigkeit und Vertrauen, waren sensitiver bezüglich der sozialen Ausschlusssituation als Träger eines AG-Genotyps (McQuaid *et al.*, 2015). Die OT-Applikation vor Cyberball führte bei gesunden Probanden jedoch zu keiner veränderten Wahrnehmung der Ausschlusssituation, sondern lediglich zu dem Wunsch, mit einem nicht-ausschließenden Partner nochmals zu spielen (Alvares *et al.*, 2010). Bei Probanden, die den Ausschluss eines anderen Menschen beobachteten, führte die OT-Applikation bei jenen mit positiver mütterlicher Unterstützung in der Kindheit dazu, die ausgeschlossene Person wieder einzuschließen und damit zu prosozialem Verhalten (Riem *et al.*, 2013). Befunde zu endogenen Veränderungen des OT-Systems während einer sozialen Ausschlusssituation lagen bislang nicht vor. Zentrale Frage war aus diesem Grund, inwiefern eine vermutete OT-Ausschüttung in einer sozialen Ausschlusssituation und das spezifische interpersonelle Coping verschiedener Patientengruppen zusammenhängen.

2. Methoden

2.1 Diagnostik und psychopathologische Charakterisierung

Im Rahmen der Rehabilitationsprojekte wurden weibliche Patienten mit einer BPS, männliche und weibliche Patienten mit einer chronischen Depression und mit einer episodischen Depression, männliche Patienten mit einer Schizophrenie, gesunde männliche und weibliche Probanden und gesunde schwangere Probandinnen eingeschlossen. Zur Vereinfachung der Lesbarkeit wird hier allgemein von Patienten bzw. von Probanden gesprochen.

Diagnosen wurden mittels des strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV überprüft (SKID II & II) (First, 1995). Zur Erfassung der Symptomschwere bei Probanden mit einer BPS wurde die 23-Item-Version der Borderline-Symptome-List (BSL) verwendet (Bohus *et al.*, 2009). Diese beinhaltet sieben Subskalen (Selbstbild, Affektregulation, Autoaggression, Dysthymie, soziale Isolation, Intrusionen und Feindseligkeit). Zur Erfassung der Symptomschwere depressiver Patienten wurden die Montgomery-Asperg-Depressions-Skala (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979), die Hamilton-Depressionskala (HAMD) mit 24 Items (Hamilton, 1960), der Beck Depression Inventory (BDI-II) mit 21 Items

(Beck *et al.*, 1996) und bei Patienten mit Schizophrenie die Positive-und-Negative-Item-Liste (PANSS) (Kay *et al.*, 1987) verwendet.

Die individuelle Angst vor sozialer Zurückweisung wurde mit der deutschen Version des Rejection Sensitivity Questionnaire (Fragebogen zur Zurückweisungssensitivität) nach Downey & Feldman (1996) erfasst (RSQ) (Downey and Feldman, 1996). Der Fragebogen erfasst zwei voneinander unabhängige Dimensionen: Anspannung/Beunruhigung vs. Erwartung, angenommen/akzeptiert zu werden.

Frühkindliche traumatische Beziehungserfahrungen wurden mit der deutschen Version des Childhood Trauma Questionnaire (Fragebogen zu Kindheitserlebnissen) erfasst (Bernstein, 1998; Bernstein *et al.*, 2003; Klinitzke *et al.*, 2012). Dieser umfasst 31 Items und kann in die Subskalen emotionaler und sexueller Missbrauch, körperlicher Missbrauch und emotionale sowie körperliche Vernachlässigung (Neglekt) unterteilt werden.

2.2 Soziales Ausschlussparadigma Cyberball

Das Cyberball-Paradigma, ein computergesteuertes Ballspiel, ist ein weitverbreitetes, gut validiertes Instrument zur Simulation sozialer Ablehnung und wurde bereits in vielen Studien angewendet (Williams and Jarvis, 2006). Eine Metaanalyse konnte anhand von 120 Cyberball-Studien (N = 11,869) einen großen durchschnittlichen Effekt für Ausschlussbedrohung feststellen ($d > 1.4$). Dieser Effekt war generalisierbar und unabhängig von strukturellen Aspekten und den Kollektivcharakteristika (Hartgerink *et al.*, 2015). Bei Durchführung des virtuellen Ballspiels im Rahmen des Habilitationsprojektes saßen die Probanden in einem reizarmen Zimmer. Über ein Notebook mit mobiler Tastatur erfolgte die Teilnahme am Cyberball-Paradigma. Nach einigen Würfeln, während denen der Proband in das Ballspiel einbezogen war (von beiden Mitspielern 50% der Ballwürfe) erlebte der Proband, dass der Ball nicht mehr in seine Richtung geworfen wurde, sondern nur zwischen den anderen Mitspielern hin und her geworfen wurde. Der Proband wurde vom Spiel ohne ersichtlichen Grund ausgeschlossen. Am Ende der Spielzeit hatte der Proband damit insgesamt nur 10% der Ballwürfe erhalten. Dabei wurde durch Präsentation von Photographien der angeblichen Mitspieler auf dem Computerbildschirm der Eindruck realer Mitspieler vermittelt. Vor und nach dem Paradigma füllte der Proband Selbstratingfragebögen zum aktuellen Gefühlszustand sowie zu emotionalen und behavioralen Reaktionen auf den sozialen Ausschluss aus (Fragebogen zur Bedürfnisbedrohung, Emotionskala, Fragebogen zu Verhaltensintentionen, Erhebung der inneren Anspannung; s.u.).

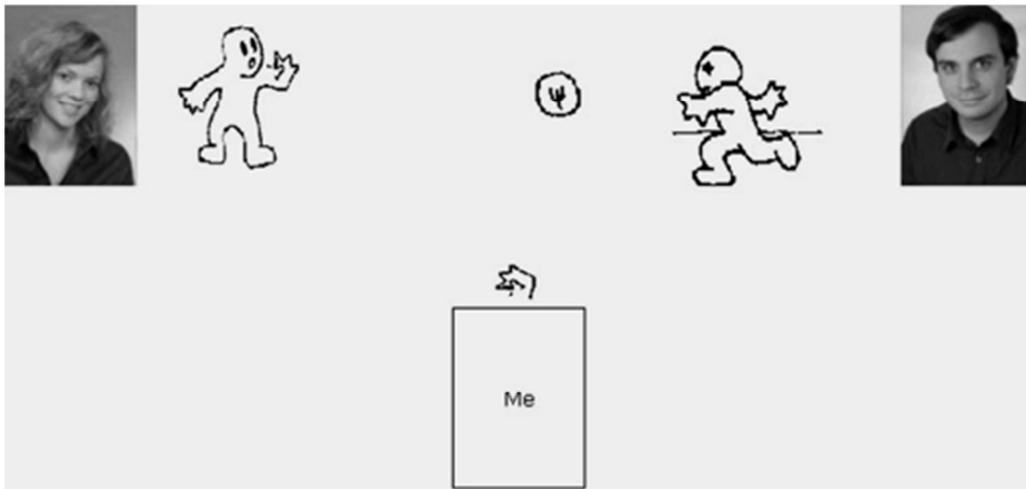


Abbildung 3: Computer-gesteuertes soziales Ausschlussparadigma Cyberball nach Kipling D. Williams

Fragebogen zur individuellen Bedürfnisbedrohung

Zur Bestimmung der Bedrohung existentieller Bedürfnisse durch sozialen Ausschluss nach dem Bedürfnis-Bedrohungs-Modell (Williams 2000) wurde die deutsche Version (Grzyb, 2005) des Needs Threat Questionnaires (NTQ) verwendet (Williams *et al.*, 2000; Staebler *et al.*, 2011b). Er beinhaltet die Überprüfung der Bedrohung der vier fundamentalen Bedürfnisse Zugehörigkeit (z.B. „Ich fühlte mich zurückgewiesen“), sinnvolle Existenz (z.B. „Ich fühlte mich nicht-existent“), Kontrolle („Ich fühlte mich kraftvoll“) und Selbstwert (z.B. „Ich fühlte mich gut bezüglich meiner selbst“) anhand von jeweils drei Items. Negative Items werden umgepolt, so dass höhere Werte eine höhere Bedürfnisbefriedigung anzeigen. Emotionen werden innerhalb des NTQ anhand von acht Items erfragt (z.B. „traurig“, „fröhlich“). Drei Kontrollitems überprüfen die Wahrnehmung des Ausschlusses durch den Probanden („Ich wurde ausgeschlossen“; „Ich wurde ignoriert“; offene Frage zur Angabe des geschätzten Ballbesitzes in Prozent). Die einzelnen Items werden anhand einer Likert-Skalierung von 0 bis 5 erfragt. Es lässt sich der sogenannte *Aversive Impact Index* (AAI) zur Messung des negativen Einflusses von sozialem Ausschluss auf ein Individuum errechnen.

Emotionsskala

Der emotionale Einfluss durch sozialen Ausschluss wurde vor und nach Cyberball mit einem 12-Item-Selbst-Auskunftsinstrument (Emotionsskala) überprüft. Die Emotionsskala wurde von Gross & Levenson (1995) (Gross, 1995) und um einige Emotionsworte erweitert, die Gefühle widerspiegeln, welche für Patienten mit einer BPS von besonderer Relevanz sind. Ekel wurde durch Missgunst ersetzt und um Stolz und Langeweile ergänzt (Stäbler *et al.* (Staebler *et al.*, 2009)). Wir selbst fügten Scham hinzu. Items wurden anhand einer Likert-Skalierung von 0 bis 5 abgefragt. In verschiedenen Studien wurde eine 3-Faktoren-Lösung gefunden, die den Gefühlswörtern zugrunde liegt: Positive Gefühle, auf sich

selbst gerichtete negative Gefühle (*self-focused negative emotions*) und auf andere gerichtete negative Gefühle (*other-focused negative emotions*). Die Einzelitems Zuneigung, Vergnügen, Stolz, Freude/Heiterkeit und Überraschung wurden der Positivskala zugeteilt; Traurigkeit, Verzweiflung, Angst, Verletztheit und Einsamkeit den auf sich selbst gerichteten negativen Gefühlen; Verachtung, Abneigung, Langeweile und Ärger/Wut wurden den auf andere gerichteten negativen Gefühlen zugeteilt.

Fragebogen zu Verhaltensintentionen

Zur Abfrage von Verhaltensintentionen nach Cyberball erhielten die Probanden nach dem Spiel eine Liste an 21 möglichen Antworten („Ich habe jetzt das Bedürfnis, ...“), welche in angenehme und prosoziale Aktivitäten (z.B.: „mit anderen etwas Schönes zu unternehmen“), Selbstverletzung (z.B.: „Schmerz zu spüren“), Aggressionen gegenüber anderen (z.B.: „den anderen Spielern mit Gewalt wehzutun“), Passivität (z.B.: „gar nichts zu tun“) Fluchttendenzen (z.B.: „mich zu verstecken“) und Verbalisierung der Ausschlusserfahrung („die anderen Spieler zu fragen, warum ich nicht mitspielen durfte“) unterteilt werden können (Staebler *et al.*, 2011b).

Innere Anspannung

Die innere Anspannung wurde vor und nach Cyberball mittels der Aufforderung an die Probanden erhoben, diese in Form einer Prozentangabe frei von 0 bis 100% anzugeben („Wie angespannt fühlen Sie sich im Moment?“), wobei 0% als „keine Anspannung“, 50% als „mittlere Anspannung“ und 100% als „maximale Anspannung“ vorgegeben wurde.

2.3 Adult Attachment Projective Picture System

Bindungsrepräsentationen wurden anhand des Adult Attachment Projective Picture System (AAP) erhoben, welches bereits 1999 von C. George, M. West und O. Pettern entwickelt und 2003 von A. Buchheim weiterentwickelt wurde (Buchheim *et al.*, 2003; George and West, 2011). Im Rahmen des Tests werden den Probanden acht skizzenhafte Zeichnungen präsentiert, welche bindungsrelevante Situationen, wie Trennung, Erkrankung, Alleinsein, Tod und Bedrohung abbilden. Die Probanden werden gebeten, zu den abgebildeten Szenen eine Geschichte nachzuerzählen, die auf Audioband aufgenommen, transkribiert und im Anschluss ausgewertet wird. Nach einem einleitenden neutralen Bild (Kontrollbild), werden den Probanden vier monadische (Aktivierung internaler Bindungsrepräsentationen) und drei dyadische Szenen (Aktivierung externaler Bindungserfahrungen) gezeigt; dabei wird das Bindungssystem der Probanden zuverlässig angesprochen und aktiviert (Buchheim *et al.*, 2003). Die dargebotenen Szenen werden im Verlauf belastender, das Bindungssystem wird dabei schrittweise stärker aktiviert (Buchheim *et al.*, 2003; George and West, 2011).

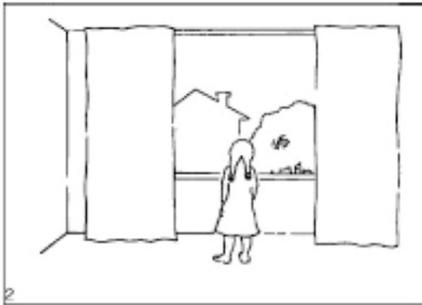


Abbildung 4 Beispielszene (monadisch) aus dem Adult Attachment Projective Picture System (AAP), Buchheim et al. (2009) (Buchheim *et al.*, 2009).

Die Durchführung des AAPs dauert etwa 20–30 Minuten. Die Auswertung der Transkripte erfolgte durch einen zertifizierten Mitarbeiter der Abteilung für Psychologie der Universität Innsbruck unter Supervision von Frau Prof. Dr. Anna Buchheim sowie durch Frau Prof. Dr. Anna Buchheim selbst. Die von den Patienten erzählten Geschichten wurden anhand von spezifischen Inhaltmarkern, der inhaltlichen Qualität hinsichtlich eines Bezugs zu Anderen oder eines Alleine-Bleibens, Abwehrmechanismen wie Deaktivierung oder kognitive Abspaltung, Lösung der Szene und Diskurs der Geschichte (Kohärenz, autobiographische Inhalte) decodiert und dadurch die Bindungsrepräsentationen ermittelt.

Unterschieden werden *sichere* und *unsichere* Bindungsrepräsentationen. Die unsicheren Bindungsrepräsentationen können weiter unterschieden werden in *unsicher-distanzierte* und *unsicher-verstrickte* Bindungsrepräsentationen sowie in den Status des *unverarbeiteten/ungelösten* Traumas. Die Bindungsrepräsentationen *sicher*, *unsicher-distanziert* und *unsicher-verstrickt* werden als *organisierte* Bindungsrepräsentationen eingestuft, die Kategorie des unverarbeiteten Traumas als einzige Untergruppe als *desorganisierte* Bindungsrepräsentation, welche mit ausgeprägten frühkindlichen Traumatisierungen assoziiert ist.

sicher	organisiert
unsicher-distanziert	
unsicher-verstrickt	
unverarbeitet/ungelöst	desorganisiert

Tabelle 1 Klassifikation der Bindungsrepräsentationen.

2.4 Hormonelle Messungen

Oxytocin- und Cortisol-Bestimmungen vor und nach sozialem Ausschlussparadigma Cyberball

Aufgrund tageszeitlicher Schwankungen der Hormone wurde das Cyberball Paradigma immer zur selben Tageszeit (9–10 Uhr vormittags) durchgeführt. Da der weibliche Zyklus Einfluss auf OT nimmt, wurde bei weiblichen Probanden in der Follikularphase des Zyklus getestet (Salonia *et al.*, 2005). Zu vier Zeitpunkten wurden OT- und Cortisol-Plasmaspiegel anhand von Blutproben bestimmt, um eine hormonelle Ausschüttung während der sozialen Ausschlusssituation abzubilden. Nach einer 15-minütigen Ruhephase wurde ein Baselinewert (t0) genommen und unmittelbar danach das Paradigma am Computer gestartet. Direkt nach Beendigung des Paradigmas (+3 Minuten nach Start = t1) und zu zwei Zeitpunkten danach (+15 Minuten = t2; +40 Minuten = t3) wurden weitere Proben genommen (Ablaufdiagramm siehe Abbildung 5). Die Entnahme von Blut erfolgte über eine Braunüle, die über ein Loch in der Wand mit einem Perfusor im Nebenzimmer verbunden war, wodurch eine Abnahme zu gezielten Zeitpunkten möglich war ohne Betreten des Untersuchungsraumes und somit Stören der sozialen Ausschlusssituation durch die Untersucher (Abb. 5).

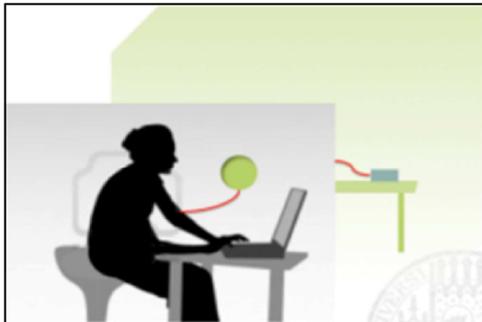


Abbildung 5: Labor-Setting mit venösem Zugang für OT- und Cortisol-Plasma-Bestimmungen.

Die Entnahme erfolgte in mit Aprotinin (Proteaseinhibitor) vorab versehene Röhrchen, um einen Abbau der Hormone zu verhindern. Nach Zentrifugation wurde das Plasma bis zur biochemischen Analyse bei minus 80°C gelagert. Die OT-Messungen erfolgten anschließend mittels kommerziell erhältlicher Tests, ELISA Kit (Enzo Life Science, Lausen, Deutschland) anhand der Methode nach Taylor *et al.* (Taylor *et al.*, 2010) und den Angaben des Herstellers durch das Labor Psychiatrische Genetik und Neurochemie PD Dr. Peter Zill im Hause. Dabei wurden für OT 2-fach Messungen durchgeführt (interassay coefficient of variation: unter 17%; intra-assay coefficient of variation bei 15%).

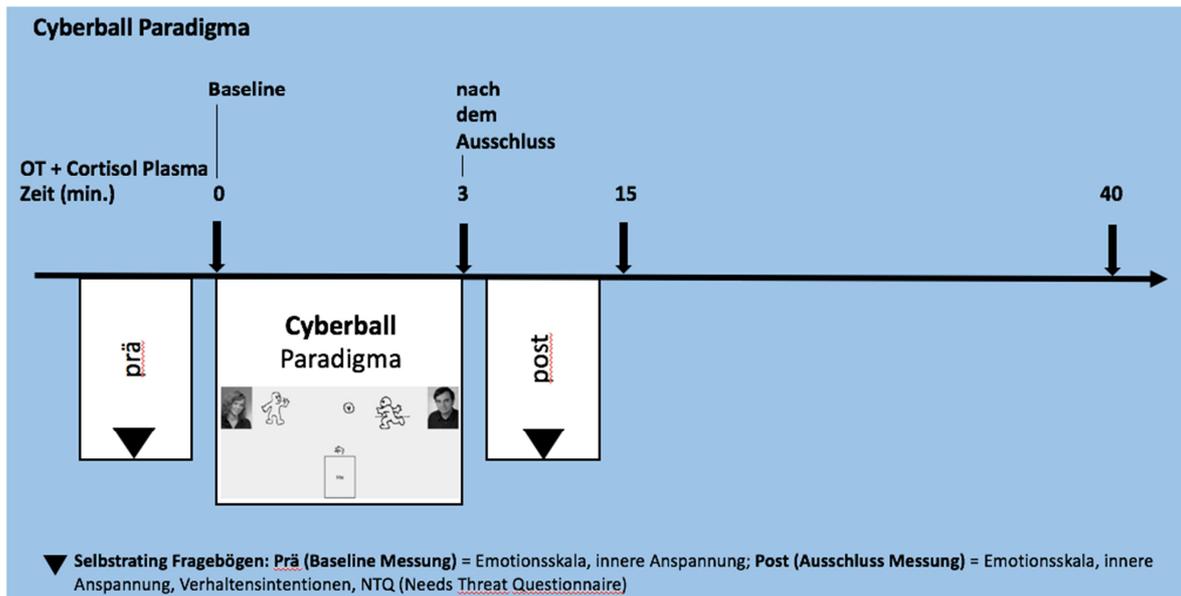


Abbildung 6: Standardisiertes Cyberball-Setting mit OT- und Cortisol-Plasma-Bestimmungen sowie prä-post-Fragebögen.

Oxytocin-Baseline-Bestimmungen

OT-Baseline-Bestimmungen bei Patienten mit einer Schizophrenie und bei gesunden schwangeren Probandinnen erfolgten ohne Messwiederholungen in oben beschriebener Analyse-Methodik (ELISA Kit [Enzo Life Science, Lausen, Deutschland]) durch das Labor Psychiatrische Genetik und Neurochemie PD Dr. Peter Zill im Hause.

Vasopressin-Baseline-Bestimmungen

Vasopressin-Bestimmungen aus dem Blutplasma von Patienten mit einer Schizophrenie erfolgten mit kommerziell erhältlichen ELISA Immunoassay Kits (Enzo Life Science, Lausen, Deutschland) anhand der Methode nach Taylor et al. (Taylor *et al.*, 2010) und den Angaben des Herstellers durch das Labor Psychiatrische Genetik und Neurochemie PD Dr. Peter Zill im Hause. Es wurde 2-fach verdünnt (Interassay coefficient of variation: unter 13%; intra-assay coefficient of variation bei 6%).

2.5 CBASP-Psychotherapie

Das Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) nach J. McCullough ist ein interpersonelles Psychotherapieverfahren zur Behandlung chronischer affektiver/depressiver Erkrankungen (McCullough, 2003; Schramm and Klein, 2012). Die Wirksamkeit der Psychotherapieform konnte in randomisierten Studien auch im deutschsprachigen Raum belegt werden (Keller *et al.*, 2000; Wiersma *et al.*, 2008; Kocsis *et al.*, 2009; Schramm *et al.*, 2011a; Bausch *et al.*, 2017a; Bausch *et al.*, 2017b). Das CBASP-Konzept auf der Spezialstation für komplexe affektive Erkrankungen der Sektion für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Klinik für Psychiatrie und

Psychotherapie der LMU ist ein zehnwöchiges stationäres Psychotherapieprogramm und beinhaltet CBASP-spezifische Einzeltherapie (2x50 Min./Woche), CBASP-spezifische Gruppentherapie (2x100 Min./Woche) sowie interaktionelle Gestaltungstherapie (2x90 Min./Woche), Achtsamkeitsgruppentherapie und bewegungstherapeutische Gruppen. Im Rahmen der CBASP-Therapie werden die frühen Prägungen durch die wichtigsten Bezugspersonen der Patienten erhoben sowie interpersonelle Übertragungshypothesen erarbeitet. Anhand von Situationsanalysen werden interpersonelle Konfliktsituationen mit Hilfe des sogenannten Kiesler-Kreises (Kiesler, 1996) analysiert und eine Modifikation von dysfunktionalem Verhaltens gelernt.

2.6 Statistische Auswertungen

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics und der Statistik-Software R. Alle Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test (K-S-Test) auf Normalverteilung hin überprüft. Die einzelnen statistischen Vorgehensweisen sind in den Originalarbeiten im Anhang beschrieben.

3. Detaillierte Darstellung der habilitationsrelevanten Originalarbeiten

3.1 Sozialer Ausschluss führt zu einem Abfall von Oxytocin-Plasmaspiegeln bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung

Jobst A, Albert A, Bauriedl-Schmidt C, Mauer MC, Renneberg B, Buchheim A, Sabass L, Falkai P, Zill P, Padberg F. Social Exclusion Leads to Divergent Changes of Oxytocin Levels in Borderline Patients and Healthy Subjects. Psychother Psychosom. 2014; 83(4):252-4.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Vor dem Hintergrund früher belastender Beziehungserfahrungen haben Patienten mit einer BPS eine ausgeprägte Angst vor sozialer Zurückweisung. Sie haben mit einem chronischen Gefühl der Einsamkeit zu kämpfen und fühlen sich oft grundsätzlich von anderen Menschen ausgeschlossen. Sie sind verzweifelt bemüht, tatsächliches oder vermutetes Verlassen werden zu vermeiden. Kommt es zu Zurückweisung, reagieren sie mit heftigen Affekten, was nicht selten zu selbstschädigendem Verhalten und suizidalen Krisen führt. Eine Dysfunktion im OT-System wird als neurobiologisches Korrelat der sozialen Defizite bei dieser Patientengruppe vermutet. Anhand einer experimentell induzierten sozialen Ausschlussituation überprüften wir behaviorale und endokrinologische Reaktionen von Patienten mit einer BPS im Vergleich zu gesunden Probanden.

Methode

Es wurden 22 weibliche Patienten mit der Diagnose einer BPS (mittleres Alter: 30.0 ± 7.95) und einer Symptomschwere von 2.07 ± 0.96 auf der Borderline-Symptom-Liste und 21 gesunde weibliche Kontrollprobanden (HC, mittleres Alter: 29.71 ± 10.26) gematcht für Alter und Schulbildung in die Studie eingeschlossen. Die kindliche Traumabelastung der BPS-Patienten lag bei einer schweren Traumatisierung für alle Subskalen im CTQ und damit signifikant über den Werten der gesunden Probanden. Die individuelle Angst vor sozialer Zurückweisung wurde mit dem Rejection Sensitivity Questionnaire erfasst (RSQ). Alle Teilnehmer nahmen an einem standardisierten Setting teil, bei dem sie eine anhand des Cyberball-Paradigmas experimentell induzierte soziale Ausschlussituation erlebten. Vor und nach dem Paradigma füllten die Probanden Fragebögen zu ihren Emotionen (Emotionsskala) und ihrer inneren Anspannung aus. Die Überprüfung der induzierten Gefühle erfolgte nach dem Spiel anhand der Items zur Manipulationsüberprüfung des NTQ. Darüber hinaus wurde nach dem Spiel die Bedürfnisbedrohung anhand des NTQ abgefragt (*Aversive Impact Index*). OT- und Cortisol-Plasmaspiegel (Letzteres zur Erfassung der Stressantwort) wurden vor und zu drei Zeitpunkten nach dem Paradigma gemessen.

Ergebnisse

Patienten mit einer BPS zeigten eine signifikant höhere Angst vor sozialer Zurückweisung im Vergleich zu gesunden Probanden (RSQ: $t = -8.474$; $df = 27$; $p = < .001$). Durch die experimentell induzierte Ausschlussituation wurden im Vergleich zu gesunden Probanden negativere Emotionen, die auf andere gerichtet sind, induziert [RM-ANOVAs: signifikanter Zeiteffekt ($F = 6.065$; $df = 1$; $p = .019$) und Gruppeneffekt ($F = 14.474$; $df = 1$; $p = .001$)]; insbesondere Wut ($t = -2.251$; $df = 18$; $p = .037$) und Verachtung ($t = -2.480$; $df = 18$; $p = .023$). Patienten mit einer BPS fühlten sich während des sozialen Ausschlussparadigmas in höherem Maße ausgeschlossen (NTQ *Intense of Exclusion*: $t = -2.359$; $df = 35$; $p = .024$) im Vergleich zu gesunden Probanden, obwohl beide Gruppen die Ausschlussituation realistisch wahrnahmen (realistische Angabe des Ballbesitzes) und sich vergleichbar nicht beachtet fühlten. Zudem kam es zu einer signifikant ausgeprägteren Bedrohung existentieller Bedürfnisse verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden (NTQ: *Aversive Impact Index*: $t = -2.815$; $df = 30.751$; $p = .008$). Die Ausschlussituation hatte keinen Einfluss auf die innere Anspannung der Probanden, Patienten mit einer BPS zeigten aber bereits vor dem Spiel eine signifikant höhere Anspannung als HC (Gruppeneffekt RM ANOVA: $F = 15.716$; $df = 1$; $p < .001$). Neurobiologisch zeigten sich eine veränderte Reagibilität mit Abnahme peripherer OT-Spiegel bei den Patienten und ein Anstieg von OT-Plasmaspiegeln bei den gesunden Probanden. Cortisol-Spiegel stiegen nach dem Paradigma nicht an, es zeigte sich eine Abnahme über die Zeit.

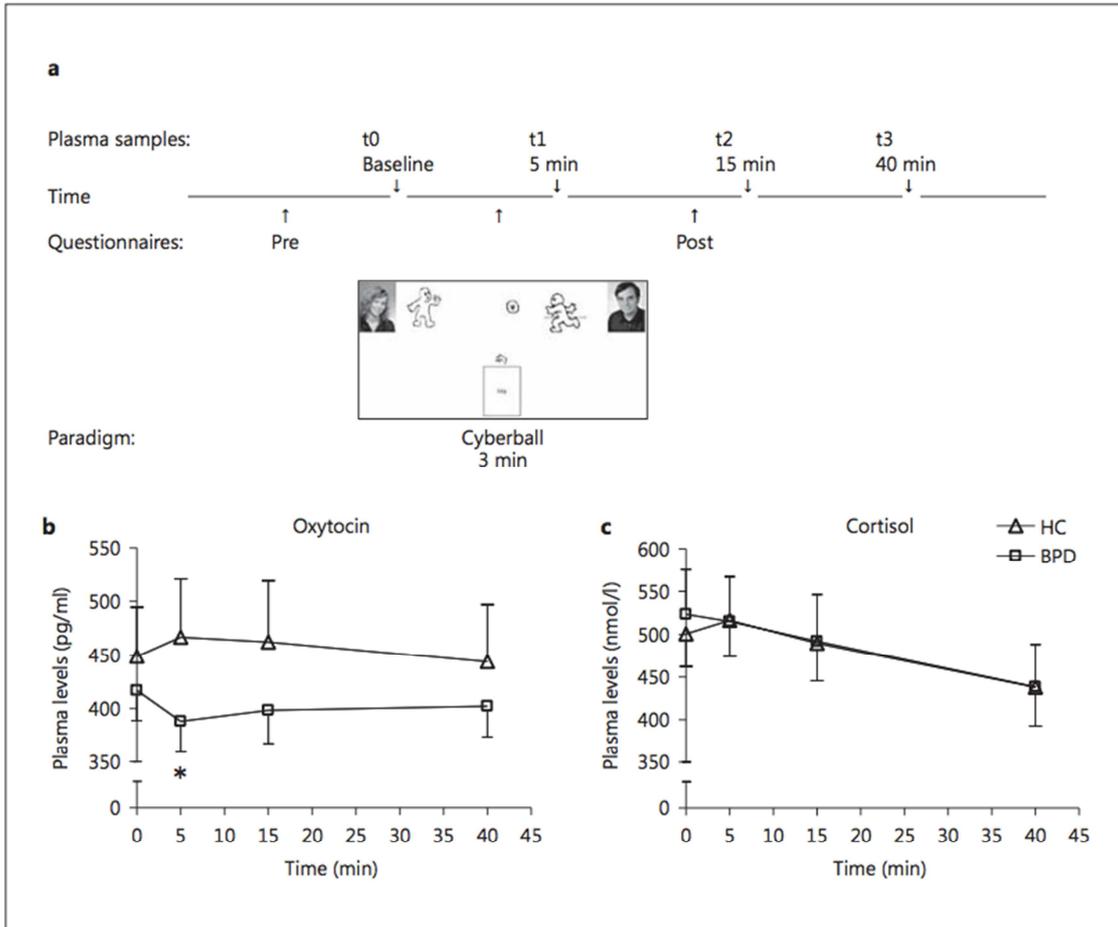


Abbildung 7 (aus Jobst et al. 2014) a: Experimentelles Design: OT- und Cortisol-Plasmaspiegel wurden zu fünf Zeitpunkten erhoben. b: Periphere OT-Spiegel. c: Cortison-Spiegel. RM ANOVAs für Baseline und t1 zeigten einen signifikanten Unterschied in der Veränderung der OT-Spiegel über die Zeit im Vergleich beider Gruppen ($F = 4.957$; $df = 1$; $p = .032$). Cortisol fiel signifikant ab in beiden Gruppen ($F = 34.301$; $df = 1.392$; $p = .001$).

Diskussion

Auf behavioraler Ebene konnten wir ausgehend von einer ausgeprägteren Angst vor sozialer Zurückweisung eine höhere emotionale Belastung und Bedürfnisbedrohung durch die soziale Ausschlussituation bei Patienten mit einer BPD im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen. Bei Patienten mit BPS induzierte das Paradigma darüber hinaus ein ausgeprägteres Gefühl des Ausgeschlossenenseins. Die bei Patienten abnehmenden OT-Plasmaspiegel könnten in diesem Zusammenhang einen mangelnden sozialen Coping-Mechanismus für Bindungsbedrohung repräsentieren. So nahmen OT-Spiegel gesunder Probanden dagegen zu im Sinne eines funktionierenden Copings. Die steigenden OT-Spiegel gesunder Probanden könnten in diesem Rahmen ein funktionierendes Coping spiegeln und als eine innere Bindungsbereitschaft und Bereitschaft zu prosozialen Verhaltensimpulsen interpretiert werden, um weiteren Ausschluss zu verhindern. Diese Hypothese soll in Folgeprojekten überprüft werden. Durch den sozialen Ausschluss kam es in Übereinstimmung mit Befunden anderer

Arbeitsgruppen zu keiner vermehrten Ausschüttung von Cortisol, so dass der soziale Ausschluss nicht als primärer Stresstrigger, sondern als bindungsrelevanter sozialer Stimulus aufgefasst werden kann.

3.2 Patienten mit chronischer Depression reagieren auf sozialen Ausschluss mit negativeren Emotionen und Oxytocin-Abfall im Vergleich zu Gesunden

Jobst A, Sabass L, Palagyi A, Bauriedl-Schmidt C, Mauer MC, Sarubin N, Buchheim A, Renneberg B, Falkai P, Zill P, Padberg F. Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression. J Psychiatr Res. 2015 Jan; 60:170-7.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Eine soziale Ausschlussituation stellt für Patienten mit einer chronischen Depression eine exemplarisch schwierige soziale Situation dar, welche negative Emotionen zur Folge hat. Chronisch depressive Patienten leiden unter sozialer Isolation und Gefühlen der Abgegrenztheit von anderen. Sie tun sich schwer, diese „zwischenmenschliche Mauer“ zu durchbrechen. Biographisch berichten Patienten über wiederholte Situationen sozialer Zurückweisung. Erfahrungen von emotionaler Vernachlässigung und emotionalem Missbrauch werden als Ursache der späteren zwischenmenschlichen Probleme von Patienten mit einer chronischen Depression aufgefasst. Ein Zusammenhang zwischen traumatisierenden Erfahrungen in der Kindheit und Veränderungen im OT-System wurde beschrieben. Bei Patienten mit chronischer Depression sind bislang keine Untersuchungen zu Veränderungen im OT System bekannt. Wir untersuchten Patienten mit einer chronischen Depression im Vergleich zu gesunden Probanden anhand einer experimentell induzierten Ausschlussituation behavioral und endokrinologisch.

Methode

21 Patienten mit der Diagnose einer chronischen Depression (15 männlich, 6 weiblich; mittleres Alter 45.8 ± 15.6 Jahre, zwischen 20 und 73 Jahren) und einer Symptomschwere von 25.95 ± 9.72 im BDI-II und von 20.74 ± 8.38 im HAMD-24 sowie 21 gesunde Kontrollprobanden (15 männlich, 6 weiblich; mittleres Alter 46.4 ± 14.4 Jahre) gematcht nach Alter, Geschlecht und Schulbildung nahmen an der Studie teil. Die kindliche Traumabelastung der chronisch depressiven Patienten lag bei einer moderaten bis schweren Traumatisierung für die Bereiche emotionale Vernachlässigung (12.95 ± 4.47) und emotionaler Missbrauch (11.05 ± 4.80) im CTQ. Die Probanden nahmen an dem standardisierten Setting mit dem Cyberball-Paradigma und begleitenden OT- und Cortisol-Plasmamessungen teil. Vor dem Paradigma wurde Zurückweisungssensitivität mittels des RSQ

erhoben. Vor und nach dem Paradigma wurde die Emotionskala ausgefüllt und die innere Anspannung erhoben, nach dem Paradigma erfolgte die Manipulationsüberprüfung anhand des NTQ und die Überprüfung der individuellen Bedürfnisbedrohung anhand des *Aversive Impact Index* (NTQ).

Ergebnisse

Vor dem Hintergrund signifikant höherer Kindheitstraumatisierungen in den Bereichen emotionaler Missbrauch ($Z = 3.737$; $p = < .001$) und emotionale Vernachlässigung ($Z = 2.974$; $p = < .001$) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden wiesen Patienten mit einer chronischen Depression eine ausgeprägtere Angst vor sozialer Zurückweisung auf (RSQ: $t_{33} = 4.003$; $p = < .001$). In der Manipulationsüberprüfung des sozialen Ausschlusses durch den NTQ nahmen sowohl Patienten als auch gesunde Probanden den Ausschluss realistisch wahr (realistische Angabe des Ballbesitzes), und das Paradigma führte sicher zu einem Gefühl des Ausschlusses (NTQ *Intense of exclusion*) und der Nicht-Beachtung (NTQ *Intense of disregard*). Der Ausschluss hatte auch auf Patienten mit einer chronischen Depression einen signifikant aversiveren Einfluss ($t_{31} = 2.77$; $p = .009$). Chronisch depressive Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden wie erwartet vor und nach dem Paradigma signifikant höhere Werte im Bereich auf andere (Gruppeneffekt RM ANOVA: $F_{1,35} = 8.30$; $p = .007$) und auf sich selbst gerichtete negative Emotionen (Gruppeneffekt RM ANOVA: $F_{1,35} = 24.93$; $p = .001$) und signifikant niedrigere Werte im Bereich positiver Emotionen (Gruppeneffekt RM ANOVA: $F_{1,35} = 10.78$; $p = .002$), diese änderten sich durch die Spielsituation nicht signifikant. Allerdings nahmen bei den chronisch depressiven Patienten unter den auf andere gerichteten negativen Emotionen Wut und Abneigung signifikant zu (Zeit-Gruppen-Interaktion RM ANOVA: $F_{1,35} = 5.20$; $p = .029$). Übersicht zu den emotionalen Reaktionen auf Cyberball siehe Tabelle 2.

OT-Plasmaspiegel zeigten einen unterschiedlichen Verlauf zwischen Patienten mit einer chronischen Depression und gesunden Probanden (Abb. 8). Bei gesunden Probanden reagierte das OT-System mit einem Anstieg von OT-Spiegeln, bei chronisch depressiven Patienten mit einem Abfall. Post-hoc-Testungen zeigten insbesondere einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen von Baseline zu Minute 15 nach dem Paradigma ($t_{36} = 2.757$; $p = .009$). Baseline-OT korrelierte nicht mit soziodemographischen oder klinischen Variablen.

Emotional reactions to Cyberball in patients with chronic depression (CD) and healthy controls (HC).

	CD (n = 19)			HC (n = 19)			Between-group comparison	
	Before	After	p value	Before	After	p value	p value	p value Δ pre-post
	mean (SD)			mean (SD)				
Inner tension	45.74 (27.23)	46.67 (23.83)	.700	29.47 (23.39)	26.05 (26.85)	.423	<.059 pre <.029*post	.378
<i>Emotion Scale</i>								
Positive emotions	2.60 (1.21)	2.43 (1.10)	.381	3.95 (1.28)	3.67 (1.45)	.128	<.002*pre .005*post	.668
Self-focused negative emotions	3.21 (11.61)	3.18 (1.57)	.809	1.39 (0.75)	1.17 (0.46)	.032*	<.001*pre <.001*post	.261
Other- focused negative emotions	2.10 (1.21)	2.29 (1.33)	.226	1.38 (0.52)	1.28 (0.43)	.306	.038*pre <.006*post	.121
Anger/resentment	2.06 (1.43)	2.42 (1.55)	.154	1.47 (0.86)	1.16 (0.34)	.090	.141pre .001*post	.029*
<i>Needs-threat scale</i>								
	CD			HC			p value	
"I felt disregarded"	3.69 (0.87)			3.21 (1.36)			.219	
"I felt excluded"	3.81 (1.122)			3.11 (1.45)			.132	
"I owned the ball"	10.84% (7.17)			9.47% (5.31)			.521	
Aversive impact factor	28.21 (56.01)			21.45 (7.48)			.009*	
Negative mood	24.71 (6.95)			18.05 (6.66)			.006*	
Needs overall fulfillment	9.39 (3.10)			11.42 (3.49)			.075	
Belonging	2.76 (1.28)			3.12 (1.21)			.380	
Self-esteem	2.44 (0.99)			3.07 (0.93)			.057	
Meaningful existence	3.04 (1.18)			3.47 (1.33)			.380	
Control	1.53 (0.54)			1.75 (0.79)			.333	

CD = chronic depression; SD = standard deviation. * = significance according to level of significance set at $\alpha = 0.05$, ** = significance according to level of significance set at $\alpha = 0.01$.

Tabelle 2 (aus Jobst et al. 2015): Emotionale Reaktionen auf Cyberball bei Patienten mit chronischen Depression (CD) und gesunden Probanden (HC).

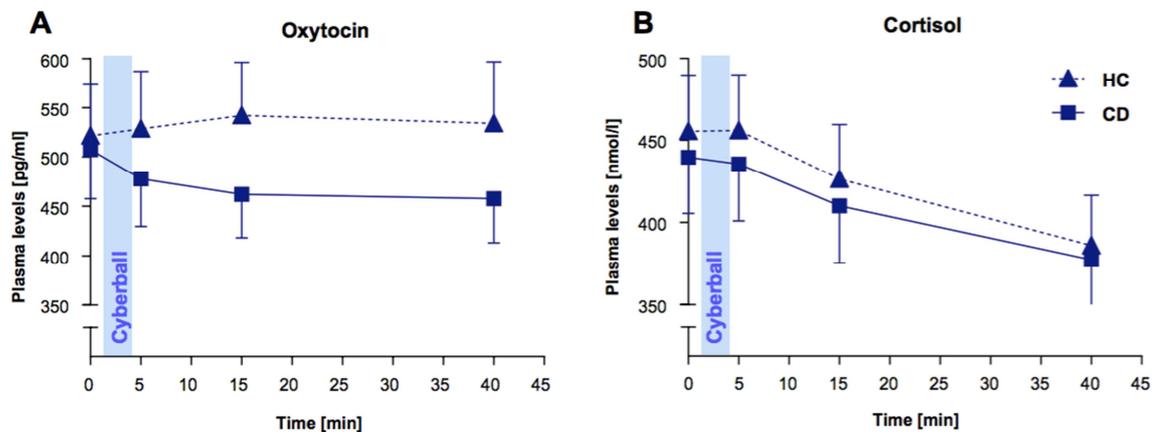


Abbildung 8 (aus Jobst et al. 2015): A Periphere OT- und B-Cortisol-Spiegel über vier Zeitpunkte. Repeated Measurement ANOVA über 4 Zeitpunkte zeigte eine signifikanten Unterschied im Verlauf der OT-Spiegel über die Zeit zwischen den Gruppen ($F_{2.64,94.96} = 3.135$; $p = .035^*$): Cortisol-Spiegel fielen in beiden Gruppen signifikant ab ($F_{1.44,51.88} = 19.506$; $p < .001^*$).

Diskussion

Hauptbefund dieser Studie war die unterschiedliche behaviorale und endokrinologische Reaktion von chronisch depressiven und gesunden Probanden. Chronisch depressive Patienten weisen vor dem Hintergrund einer höheren Traumabelastung in der Kindheit eine höhere Zurückweisungssensitivität auf und reagieren auf sozialen Ausschluss mit negativeren Emotionen und ausgeprägterer Bedürfnisbedrohung. Dabei nehmen insbesondere auf andere gerichtete negative Emotionen zu. Auf

endokrinologischer Ebene kam es begleitend im Vergleich zu gesunden Probanden zu einem Abfall von OT-Plasmaspiegeln. Dies kann als ein neurobiologisches Korrelat des mangelnden Copings in aversiven sozialen Situationen dieser Patientengruppe aufgefasst werden, wodurch interpersonelle Probleme aufrechterhalten bleiben. Durch den sozialen Ausschluss kam es in Übereinstimmung mit unseren Vorbefunden bei Patienten mit einer BPS zu keiner vermehrten Ausschüttung von Cortisol. Der in beiden Patientengruppen beobachtete Abfall der Cortison-Plasmaspiegel kann durch eine Adaptation an die Untersuchungssituation in Kombination mit der zirkadianen Rhythmik erklärt werden.

3.3 Borderline-Patienten mit desorganisiertem Bindungsstil weisen niedrigere Oxytocin-Plasmaspiegel auf als Patienten mit organisiertem Bindungsstil

Jobst A, Padberg F*, Mauer MC, Daltrozzo T, Bauriedl-Schmidt C, Sabass L, Sarubin N, Falkai P, Renneberg B, Zill P, Gander M, Buchheim A. Lower Oxytocin Plasma Levels in Borderline Patients with Unresolved Attachment Representations. Front Hum Neurosci. 2016 Mar 30;10:125.*

* geteilte Erstautorenschaft

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Patienten mit einer BPS charakterisieren sich durch das gehäufte Auftreten von ungelösten frühkindlichen Bindungsrepräsentationen. Das OT-System steht in engem Zusammenhang mit dem menschlichen Bindungsverhalten. OT-Dysfunktionen könnten in direktem Zusammenhang zu bestimmten Bindungsrepräsentationen stehen. Ziel der Studie war es den Zusammenhang zwischen peripheren OT-Spiegeln und den Bindungsrepräsentationen von Patienten mit einer BPS zu untersuchen sowie Unterschiede in emotionaler sowie endokrinologischer Reaktion auf einen negativen sozialen Stimulus (soziale Ausschlussituation) hinsichtlich verschiedener Bindungsrepräsentationen zu untersuchen.

Methode

Es wurden 22 weibliche Patienten mit der Diagnose einer BPS (mittleres Alter: 30.0 ± 7.95) und einer Symptomschwere von 2.07 ± 0.96 auf der Borderline-Symptom-Liste und 21 gesunde weibliche Kontrollprobanden (HC, mittleres Alter: 29.71 ± 10.26) gematcht für Alter und Schulbildung in die Studie eingeschlossen. Die kindliche Traumabelastung der BPS-Patienten lag bei einer schweren Traumatisierung für alle Subskalen im CTQ und damit signifikant über den Werten der gesunden Probanden. Bindungsrepräsentationen wurden anhand

des *Adult Attachment Projective Picture System* erfasst. Die Probanden nahmen an dem vorbeschriebenen standardisierten Setting mit dem Cyberball-Paradigma und begleitenden OT- und Cortisol-Plasmamessungen sowie Fragebögen teil.

Ergebnisse

Die Gruppe an Borderline-Patienten wies im Vergleich zu gesunden Probanden einen signifikant höheren Anteil an unsicheren, insbesondere *ungelöste/desorganisierte* Bindungsrepräsentationen auf. Kein Patient wies eine *sichere* Bindungsrepräsentation auf. Dagegen war im gesunden Kontrollkollektiv die Mehrzahl der Probanden *sicher* gebunden. Kein gesunder Proband wies eine *ungelöste/desorganisierte* Bindungsrepräsentation auf. Patienten mit einer *ungelöst/desorganisierten* Bindungsrepräsentationen wiesen im Vergleich zu Patienten mit *organisierter* Bindungsrepräsentationen höhere Werte kindlicher Traumatisierungen auf (CTQ), signifikant für die Bereiche des schweren körperlichen und sexuellen Missbrauchs. Patienten und gesunde Kontrollprobanden unterschieden sich bezüglich der emotionalen oder endokrinologischen Reaktion auf sozialen Ausschluss wie oben beschrieben, die Bindungsrepräsentationen hatten darauf keinen Einfluss. Sowohl Patienten mit einer BPS und einer *ungelöst/desorganisierten* Bindungsrepräsentationen als auch Patienten mit einer *organisierten* Bindungsrepräsentationen reagierten mit dem vorbeschriebenen Abfall von OT-Plasmaspiegeln. Auch wiesen beide Gruppen eine vergleichbare Angst vor sozialer Zurückweisung auf (RSQ). Allerdings konnten wir einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der OT-Plasma-Spiegel zur Baseline feststellen. Patienten mit *ungelöst/desorganisierten* Bindungsrepräsentationen wiesen signifikant niedrigere Spiegel auf als Patienten mit *organisierter* Bindungsrepräsentation ($t = 2.346$; $df = 17$; $p = .031$, $d = -1.078$).

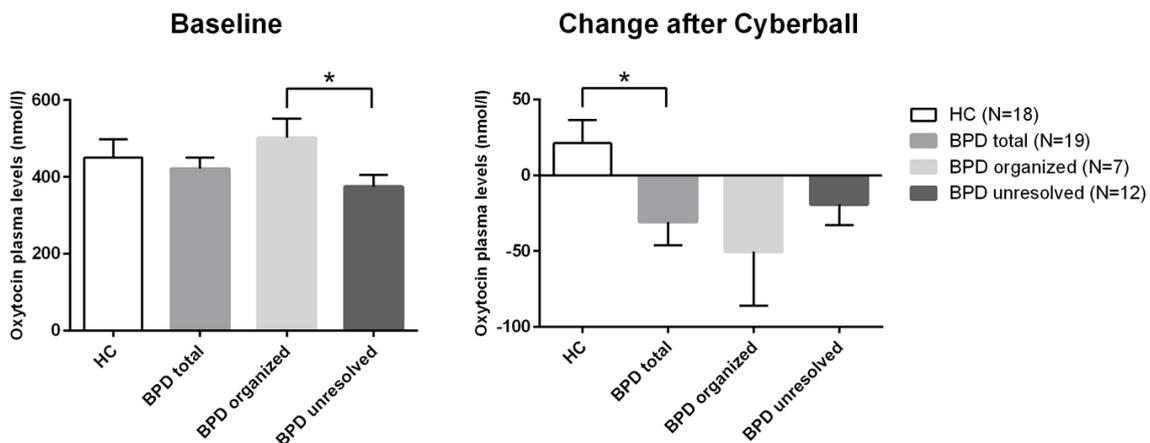


Abbildung 9 (aus Jobst et al. 2016): Unterschiede in OT-Baseline und OT-Veränderung über die Zeit (vor und nach Cyberball) bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) mit organisiertem und desorganisiertem Bindungsstil und im Vergleich mit gesunden Probanden (HC).

Diskussion

Im Rahmen unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass Borderline-Patienten mit *ungelösten/desorganisierten* Bindungsrepräsentationen signifikant niedrigere OT-Plasmaspiegel aufweisen als Patienten mit einer BPS und *organisierten* Bindungsrepräsentationen. Im Rahmen der sozialen Ausschlusssituation zeigte sich sowohl bei Patienten mit einer BPS und *ungelöst/desorganisierter* Bindungsrepräsentation als auch bei Patienten mit einer BPS und *organisierter* Bindungsrepräsentation der Abfall von OT-Plasmaspiegeln im Vergleich zu gesunden Probanden. Die endokrinologische Reaktion auf eine soziale Ausschlusssituation scheint damit durch die Zugehörigkeit zur diagnostischen Gruppe, nicht jedoch durch die Bindungsrepräsentation vorhersagbar. Wir gehen von anhaltend niedrigeren OT-Plasmaspiegeln bei Patienten mit *ungelöst/desorganisiertem* Bindungsstil aus, was als neurobiologisches Korrelat der ausgeprägteren Dysfunktion im Bindungssystem aufgefasst werden kann und es den Patienten auch im Alltag erschwert, tragfähige zwischenmenschliche Beziehungen aufzubauen und anderen Menschen zu vertrauen.

3.4 Die emotionale Reaktion auf sozialen Ausschluss ist abhängig vom individuellen Bindungsstil: depressive Patienten mit desorganisiertem Bindungsstil weisen nach sozialem Ausschluss eine ausgeprägtere Bedürfnisbedrohung auf als Patienten mit organisiertem Bindungsstil

Bauriedl-Schmidt C, Jobst A*, Gander M, Seidl E, Sabaß L, Sarubin N, Mauer C, Padberg F, Buchheim A. Attachment representations, patterns of emotion regulation, and social exclusion in patients with chronic and episodic depression and healthy controls. J Affect Disord. 2017 Mar 1;210:130-138.*

* geteilte Erstautorenschaft

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Erfahrungen von Verlust, sozialem Ausschluss und sozialer Zurückweisung gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer depressiven Störung sowie als sie aufrechterhaltende Faktoren. Patienten mit einer depressiven Störung weisen ein hohes Maß an traumatischen Kindheitserfahrungen wie anhaltende elterliche Zurückweisung und emotionale Vernachlässigung auf, welche zur Ausbildung von dysfunktionalen Interaktionsstilen und unsicheren Bindungsrepräsentationen führen. Diese wiederum erhöhen das Risiko weiterer Ausschlusserfahrungen. Durch die frühen Erfahrungen, welche zu einer ausgeprägten Angst vor sozialer Zurückweisung führen, erleben Patienten mit einer depressiven Erkrankung soziale Ausschlusserfahrungen aversiver als Gesunde. Man unterscheidet Patienten mit einer sogenannten chronischen Depression, welche als eine über mindestens zwei Jahre andauernde depressive Symptomatik charakterisiert wird,

von Patienten mit einer episodischen Depression, welche im Verlauf vollständig remittiert. Patienten mit einer chronischen Depression weisen im Gegensatz zu Patienten mit einer episodischen Depression einen früheren Krankheitsbeginn in der Adoleszenz auf, häufigere Traumatisierungen in der Kindheit, vor allem emotionale Vernachlässigung und emotionaler Missbrauch, ausgeprägtere soziale Schwierigkeiten sowie eine höhere Komorbiditätsrate, insbesondere mit Persönlichkeitsstörungen (Jobst *et al.*, 2016). Wir überprüften die Hypothese, ob sich Patienten mit einer chronischen Depression vor dem Hintergrund schwererer Traumaerfahrungen zum einen durch ein höheres Maß an unsicheren Bindungsrepräsentationen charakterisieren als Patienten mit einer episodischen Depression und zum anderen sozialen Ausschluss als aversiver erleben.

Methode

Patienten mit einer chronischen Depression (CD; n=29; mittleres Alter 46.7 ± 14.2 ; 58.6% männlich), mit einer episodischen Depression (ED; n=23, mittleres Alter 43.1 ± 11.5 ; 43.5% männlich) und gesunde Kontrollprobanden (HC; n=29, mittleres Alter 46.3 ± 13.6 ; 51.7% männlich) nahmen an einem standardisierten Cyberball-Setting (inklusive der entsprechenden Prä-post-Fragebögen) teil. Frühkindliche Bindungsrepräsentationen wurden anhand des *Adult Attachment Projective Picture System (AAP)* erhoben, frühkindliche Traumaerfahrungen anhand des CTQ. Die Symptomschwere lag bei 26.9 ± 9.7 im BDI-II und 22.3 ± 9.7 im HAMD-24 bei chronisch depressiven Patienten und bei 26.6 ± 10.8 im BDI-II und 23.8 ± 9.5 im HAMD-24 bei episodisch depressiven Patienten. Die frühkindliche Traumabelastung lag bei den Patientengruppen signifikant über der gesunder Probanden, insbesondere für die Bereiche der interpersonellen Traumata (emotionale Vernachlässigung und emotionaler Missbrauch). Überraschenderweise unterschieden sich in unserem Kollektiv chronisch und episodisch depressive Patienten hinsichtlich ihrer Traumabelastung nicht und zeigten vergleichbare Werte in allen Subskalen des CTQ.

Ergebnisse

Bei 95.5% der episodisch depressiven Probanden und bei 96.3% der chronisch depressiven Probanden lag eine *unsichere* Bindungsrepräsentation vor, bei den gesunden Probanden waren es lediglich 51.9% mit einer *unsicheren* Bindungsrepräsentation. 88.9% der gesunden Probanden waren *organisiert* gebunden, in den klinischen Gruppen waren es dagegen nur 63.6% (ED) und 66.7% (CD). Interessanterweise unterschieden sich die depressiven Gruppen entgegen unserer Hypothese bezüglich ihrer Bindungsrepräsentationen nicht. Wie erwartet unterschieden sich depressive und gesunde Probanden signifikant bezüglich ihrer Bindungsrepräsentationen (Pearson $\chi^2 = 21.344$, $df = 2$, $p = .001$). Unter beiden depressiven Gruppen zeigte die Subgruppe an *desorganisiert* gebundenen Individuen eine signifikant höhere emotionale Vernachlässigung als *organisiert* Gebundene im CTQ (*organisiert*: 12.10 ± 4.02 ; *desorganisiert*: 14.76 ± 5.48 ; $U = 184.000$; $p = .086$).

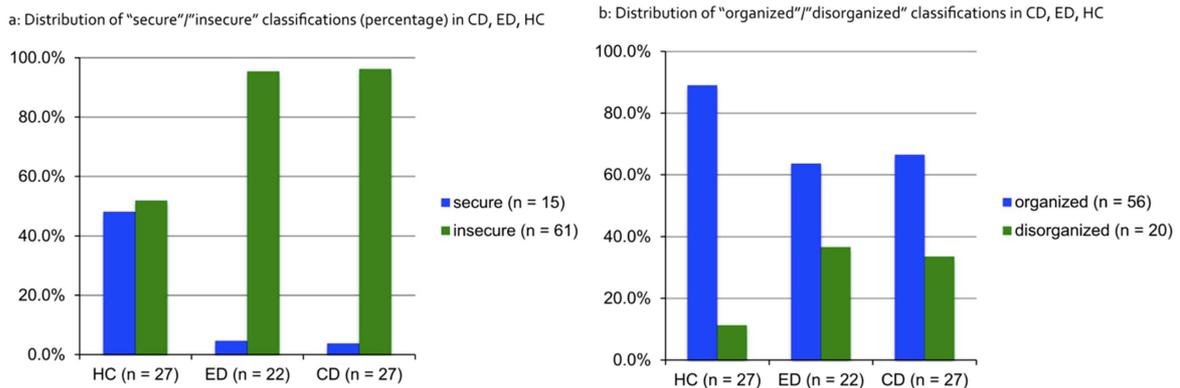


Abbildung 10 (aus Bauriedl-Schmidt et al. 2017): a: Verteilung von *sicheren/unsicheren* Bindungsrepräsentationen (Prozent) bei CD, ED, HC b: Verteilung von *organisiert/desorganisierten* Bindungsrepräsentationen bei CD, ED, HC.

Alle drei Gruppen fühlten sich in vergleichbarem Maße ausgeschlossen und zurückgewiesen und schätzten den Ballbesitz vergleichbar und realistisch ein (zurückgewiesen/ausgeschlossen: $p = .331$, Ballwürfe: $p = .564$). Depressive Probanden gaben signifikant höhere Werte für negative Emotionen an als gesunde Probanden ($U = 169.000$, $p = .001$; $U = 127.500$, $p = .003$; $U = 188.500$, $p = .263$). Entgegen unserer Hypothese unterschieden sich die depressiven Gruppen und gesunden Kontrollprobanden bezüglich ihrer emotionalen Reaktion und Bedürfnisbedrohung auf den sozialen Ausschluss in den meisten Domänen nicht voneinander (NTQ Bedürfnisbedrohung: $p = .246$, Zugehörigkeit: $p = .538$, sinnvolle Existenz: $p = .944$, Kontrolle: $p = .613$). Lediglich das Bedürfnis nach Selbstwert wurde bei chronisch depressiven Patienten, nicht bei episodisch depressiven Patienten, im Vergleich zu Gesunden signifikant mehr bedroht ($U = 233.000$; $p = .005$; $U = 179.000$; $p = .028$, $U = 179.000$; $p = .380$). Allerdings fühlte sich die Subgruppe an Patienten (episodisch und chronisch depressive Patienten) mit *desorganisiertem* Bindungsstil, eine Bindungsrepräsentation die mit frühkindlichen Traumatisierungen assoziiert ist, im Vergleich zu *organisiert* gebundenen Individuen in höherem Maße zurückgewiesen und empfand negativere Emotionen (NTQ: zurückgewiesen: $p = .042$, Emotionen: $p = .025$). *Desorganisiert* gebundene Individuen zeigten mehr passive und aggressive Verhaltensintentionen nach dem Ausschluss (Aggressivität: $p = .082$; Passivität: $p = .028$), *organisiert* gebundene Individuen dagegen zeigten mehr Verhaltensimpulse für angenehme, prosoziale Aktivitäten wie Freunde treffen und Verbalisierung des Ausschlusses (pleasant activities: $p = .048$; verbalize the rejection: $p = .056$).

Im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten beide depressiven Gruppen mehr passive Verhaltensintentionen nach dem Ausschluss ($U = 276.000$, $p = .009$; $U = 162.500$, $p = .005$; $U = 249.500$, $p = .272$), einen Wunsch nach sozialem Rückzug anzeigend sowie negativere Emotionen ($U = 169.000$, $p = .000$; $U = 127.500$, $p = .003$, $U = 188.500$, $p = .263$).

Responses to cyberball in organized vs. disorganized depressive individuals.

Scales	Organized (n=31)	Disorganized (n=16)	Statistic	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Immediate effect of ostracism				
Overall need satisfaction (NTS)	2.69 ± .72	2.41 ± .72	U(n _{organized} =26,n _{disorganized} =15)=156.500	.143
Self-esteem (NTS)	2.60 ± .96	2.10 ± .85	U(n _{organized} =28,n _{disorganized} =16)=156.500	.094
Negative Mood	2.86 ± .70	3.41 ± .84	U(n _{organized} =28,n _{disorganized} =16)=132.500	.025*
"I felt excluded"/ "I felt ignored"	3.00 ± 1.22	3.77 ± 1.18	U(n _{organized} =24,n _{disorganized} =15)=110.500	.041*
List of Behavioral Intentions¹				
Pleasant activities	.36 ± .27	.20 ± .28	U(n _{organized} =29,n _{disorganized} =16)=151.500	.048*
Address the rejection	.40 ± .34	.22 ± .41	U(n _{organized} =29,n _{disorganized} =16)=158.500	.056
Aggression towards others	.02 ± .09	.10 ± .20	U(n _{organized} =29,n _{disorganized} =16)=189.000	.082
Passive Behavior	.28 ± .32	.50 ± .32	U(n _{organized} =29,n _{disorganized} =16)=147.500	.028*

Annotations: Means were compared with Mann-Whitney-U-Test. Only the comparisons that are statistically significant for one or two groups are displayed. ¹ = scores of behavioral items could range between 0 and 1.

*=2-sided (asymptotic) significance according to level of significance set at $\alpha=.05$, SD = Standard Deviation.

Abbildung 11 (aus Bauriedl-Schmidt et al. 2017): Emotionale Reaktionen auf Cyberball (Bedürfnisbedrohung).

Diskussion

Die Verteilung der von uns erhobenen unterschiedlichen Bindungsrepräsentanzen entspricht der Verteilung in klinischen im Vergleich zu gesunden Kollektiven und kann deshalb als repräsentativ erachtet werden. Unsere Ergebnisse unterstreichen die besondere Psychopathologie *desorganisiert* gebundener Patienten. In dieser Subgruppe können besondere Schwierigkeiten des sozialen Coping angenommen werden, so dass sozialer Ausschluss als aversiver wahrgenommen wird. Ein Erklärungsmodell bietet die bei diesen Patienten ausgeprägtere frühkindliche Traumabelastung. Verhaltensimpulse, die sozialen Rückzug sowie gegen andere gerichtete Aggressionen anzeigen, unterstreichen das mangelnde Coping nach sozialem Ausschluss. *Organisiert* gebundene Patienten dagegen zeigten prosoziale Verhaltensimpulse im Sinne eines funktionierenden Copings. Entgegen unserer Hypothese unterschieden sich chronisch und episodisch depressive Patienten weder bezüglich ihrer Bindungsrepräsentation noch bezüglich ihrer Traumabelastung voneinander. Ein Grund hierfür könnte die Rekrutierung in einem stationär psychiatrischen Kollektiv sein. Die emotionalen Reaktionen auf den sozialen Ausschluss waren zwischen den depressiven Gruppen und gesunden Kontrollprobanden vergleichbar. Dieses Ergebnis weist auf die von Williams beschriebene universelle menschliche Bedrohung durch sozialen Ausschluss hin (Williams, 2007). Die bei Patienten mit einer BPS gefundene deutlich ausgeprägtere emotionale Reaktion auf sozialen Ausschluss könnte mit der hohen Bedrohungssensitivität dieser Patienten zu erklären sein. Beide depressive Gruppen zeigten negativere Emotionen während dem sozialen Ausschluss und chronisch depressive Patienten darüber hinaus einen signifikant höheren Einfluss auf den Selbstwert, beides Befunde die mit gängigen Konzeptualisierungen von depressiven Störungen übereinstimmen. Auch passivere Verhaltensimpulse nach dem Ausschluss im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zeigen die Probleme in sozialem Coping von depressiven Patienten auf.

3.5 Oxytocin-Plasmaspiegel als möglicher Prädiktor für das Psychotherapieoutcome

Jobst A, Sabaß L, Hall D, Brücklmeier B, Buchheim A, Hall J, Sarubin N, Zill P, Falkai P, Brakemeier E-L, Padberg F. Oxytocin plasma levels predict the outcome of psychotherapy: A pilot study in chronic depression. J Affect Disord. 2017 Oct 24 ;227:206-213.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

In einer weiteren Untersuchung gingen wir der Frage nach, ob endogene OT-Werte bei Patienten mit einer chronischen Depression als Prädiktoren und damit als biologische Marker für das Ansprechen auf CBASP-Psychotherapie eine Rolle spielen könnten. Aufgrund der Befunde zu positiven Effekten von OT auf zwischenmenschliche Bindungen, könnten höhere endogene OT-Spiegel auf eine bessere Fähigkeit hinweisen, eine heilsame therapeutische Bindung einzugehen und zwischenmenschliche Kompetenzen zu entwickeln und umzusetzen. Wir untersuchten darüber hinaus die Fragestellung, ob auch die im Rahmen des Cyberball-Paradigmas gefundenen OT-Veränderungen, also die OT-Ausschüttung in einer sozial schwierigen Situation, in Zusammenhang stehen mit dem Ansprechen auf Psychotherapie.

Methode

Hierfür wurden bei 20 Patienten mit einer chronischen Depression vor Beginn einer auf interpersonelle Probleme fokussierenden Psychotherapie (CBASP: *Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*) OT-Plasmaspiegel im Rahmen der bereits in den Vorstudien verwendeten sozialen Ausschlusssituation (Cyberball) erhoben. Das Ansprechen auf die Therapie wurde vor und nach Abschluss des zehnwöchigen vollstationären Psychotherapieprogramms anhand Selbst- und Fremdratingfragebögen zur depressiven Symptomatik erhoben (BDI-II, HAMD).

Ergebnisse

Nach dem zehnwöchigen Psychotherapieprogramm lag die Remissionsrate bei 38.9% (HAMD \leq 8) und bei 37.5% (BDI \leq 13). Die Response-Rate lag bei 44.1% (HAMD Reduktion um 50%) und bei 43.8% (BDI Reduktion um 50%). Die Depressions Scores änderten sich signifikant prä-post CBASP (HAMD-24: $t = 5.182$, $df = 15$, $p = < .001$; $d = 1.366$; BDI: $t = 4.058$, $df = 15$, $p = .001$, $d = 1.13$). Es konnte zu allen Messzeitpunkten ein signifikanter Zusammenhang zwischen den OT-Plasma-Konzentrationen vor Psychotherapie und der Veränderung der depressiven Symptomatik im BDI-II (Selbstrating Fragebogen) nachgewiesen werden (Abb. 19), dabei sagten sowohl die OT-Baselinespiegel als auch das Wiederansteigen der OT-Spiegel nach sozialem Ausschluss den Psychotherapieerfolg voraus (Tabelle 4). Dagegen hatten die OT-Plasmaspiegel

keinen prädiktiven Einfluss auf die Depressions Scores, die anhand des Fremdratingfragebogens HAMD erhoben wurden.

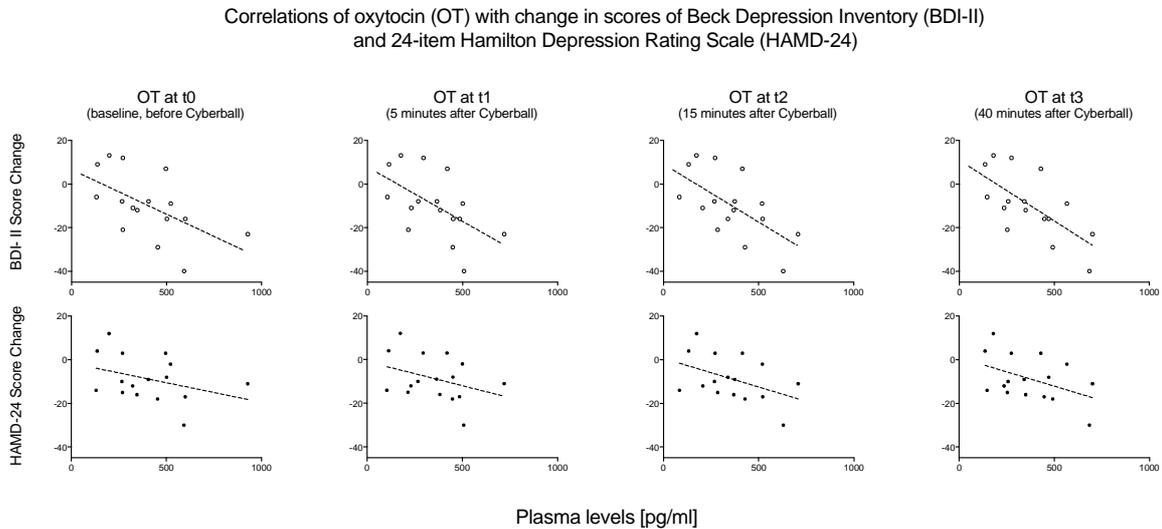


Abbildung 12 (aus Jobst et al. 2017): Korrelation zwischen OT-Plasmaspiegeln und der Veränderung der depressiven Scores nach Beck Depression Inventory-II (BDI-II) und 24-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-24).

Variable	Model 1			Model 2			Model 3		
	<i>B</i>	<i>SE B</i>	β	<i>B</i>	<i>SE B</i>	β	<i>B</i>	<i>SE B</i>	β
OT at t0	-.041	.016	-.565	-.039	.014	-.534	-.042	.021	-.574
OT t1-t3 (<i>recovery</i>)				.131	.055	.458	.131	.057	.457
OT t0-t1 (<i>decrease</i>)							.014	.073	.055
<i>R</i> ²		.319			.527			.529	
<i>F</i> for change in <i>R</i> ²		6.553			5.738			.035	
<i>df</i>		1, 14			1, 13			1, 12	
<i>p</i>		.023*			.032*			.854	

B = unstandardized regression coefficient; *SE B* = standard error of the unstandardized regression coefficient; β = standardized regression coefficient.

t0: baseline (before Cyberball paradigm); t1: 5 min after Cyberball; t3: 40 min after Cyberball

Tabelle 4 (aus Jobst et al. 2014): Hierarchische lineare Regressionsmodelle für Baseline-OT, OT-Veränderung von t1 zu t3 (Erholung der OT-Spiegel), und OT-Veränderung von t0 zu t1 (OT-Abfall).

Diskussion

Die frühzeitige Identifikation von Patienten, welche nicht ausreichend auf Psychotherapie ansprechen, ist in der aktuellen Psychotherapieforschung von besonderer Relevanz, da für diese Patienten Psychotherapie spezifisch weiterentwickelt werden sollte. Wir konnten in dieser ersten Pilotstudie einen Zusammenhang zwischen niedrigeren OT-Plasmaspiegeln zu Beginn eines zehnwöchigen *CBASP*-Therapie-Programms und einem schlechteren Ansprechen

auf die Therapie (Selbst-Rating) nachweisen. Unserer Erkenntnisse weisen auf eine mögliche Prädiktorfunktion von OT für das Ansprechen auf Psychotherapie hin. Interessanterweise konnten wir diesen Zusammenhang mit dem Fremdratinginstrument HAMD nicht nachweisen. Eine Begründung könnte in der Erfassung unterschiedlicher Domänen depressiver Symptomatik durch den Selbstauskunftsfragebogen BDI im Vergleich zum Fremdbewertungsinstrument HAMD liegen. Der BDI erfasst depressive Kognitionen nach dem Selbstkonstrukt von Beck und damit vor allem die psychologische Symptome, wohingegen der HAMD vor allem somatische und vegetative Symptome der Depression erfasst. Damit lässt sich die von uns gefundene Prädiktorfunktion von OT auf die psychologische Komponente der depressiven Symptomatik begrenzen.

3.6 Fluktuationen im Oxytocin-Verlauf während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit postpartaler Depression

Jobst A, Krause D, Maiwald C, Härtl K, Myint AM, Kästner R, Obermeier M, Padberg F, Brücklmeier B, Weidinger E, Kieper S, Schwarz M, Zill P, Müller N. Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms. Arch Womens Ment Health. 2016 Aug; 19(4):571-9.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Postpartale depressive Verstimmungen stehen in engem Zusammenhang mit Problemen im Aufbau einer stabilen Mutter-Kind-Bindung und haben damit Auswirkungen auf die frühe Entwicklung der Kinder. Das Bindungshormon OT beeinflusst die Mutter-Kind-Bindung positiv. Reduzierte OT-Plasmaspiegel in der 34. Schwangerschaftswoche konnten bereits bei Frauen mit dem späteren Risiko einer postpartalen Depression festgestellt werden (Skrundz *et al.*, 2011). In Erweiterung dieser Vorbefunde wurden in der hier vorliegenden Studie Frauen über insgesamt fünf Zeitpunkte in Schwangerschaft und Postpartalphase hinsichtlich ihrer OT-Plasmaspiegel und depressiver Symptome beobachtet. Wir gingen von einem direkten Zusammenhang zwischen einer Dysfunktion im OT-System und der Entwicklung einer postpartalen Depression aus.

Methode

100 gesunde schwangere Frauen zwischen 24 und 42 Jahren (im Mittel 32.94 Jahre \pm 3.97) nahmen an dieser prospektiven Studie teil. Die Frauen wurden in der 35. und der 38. Schwangerschaftswoche, sowie 2 Tage, 7 Wochen und 6 Monate nach der Geburt hinsichtlich ihrer OT-Plasmaspiegel untersucht. Die depressive Symptomatik wurde mittels der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) abgefragt.

Ergebnisse

29 der 100 Frauen (32.6 %) wurden der postpartal „depressiven Gruppe“ zugeteilt, da sie im MADRS einen Wert oberhalb des Cut-offs von ≥ 10 7 Wochen und/oder 6 Monate nachgeburtlich erreichten. Frauen mit Risiko einer postpartalen Depression („depressive Gruppe“) berichteten zu einem signifikant höheren Prozentsatz von einer früheren depressiven Episode ($X^2_1 = 7.333$; $p = .007$) und von ausgeprägten Stillproblemen, wie Schmerzen, Entzündung, zu wenig Muttermilch oder Trinkschwäche des Säuglings ($X^2_1 = 4.480$; $p = .035$). OT-Plasmaspiegel stiegen in der „nicht-depressiven“ Gruppe von der 35. Schwangerschaftswoche bis 6 Monate postpartal kontinuierlich und signifikant an ($t = -6.74$; $p < .001$). In der „depressiven Gruppe“ kam es dagegen zwischen der 38. Schwangerschaftswoche und 2 Tagen nach Geburt zu einem Abfall von OT im Vergleich zu der „nicht-depressiven Gruppe“, in der OT kontinuierlich anstieg (Δt_2-t_3 : $t = 2.14$; $p = .036$).

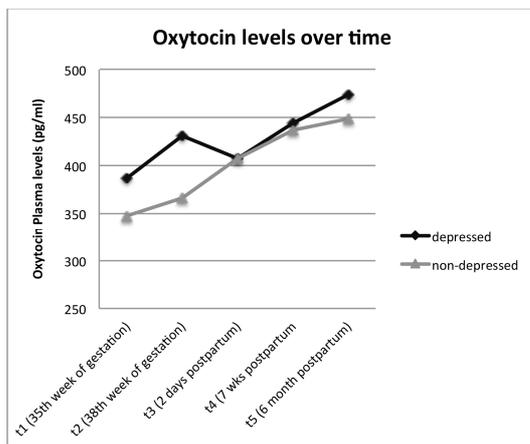


Abbildung 13 (aus Jobst et al. 2016): OT-Verlauf bei Müttern mit postpartalen depressiven Verstimmungen (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] ≥ 10 ; Risikogruppe für eine postpartale Depression) und denjenigen ohne (MADRS < 10). OT-Plasmaspiegel stiegen über die Zeit an (repeated measurement analyses of variance: $F = 25.356$; $p < .001$). In der depressiven Gruppe fielen Fluktuationen im OT-Verlauf ab mit einem Abfall zwischen der 38. Schwangerschaftswoche und 2 Tagen nach Geburt, wohingegen die nicht-depressive Gruppe kontinuierlich anstieg ohne Schwankungen ($t = 2.437$; $p = .017$).

Dieser Abfall von OT konnte in einem logistischen Regressionsmodell Gruppenzugehörigkeit zur „depressiv“ vs. „nicht-depressiven Gruppe“ vorhersagen ($p = 0.046$). Depressivität bereits in der Schwangerschaft fungierte ebenfalls als Prädiktor für postpartale Depressivität. Frauen mit schweren Stillproblemen hatten zum einen signifikant höhere postpartale MADRS Werte ($U = -1.819$; $p = 0.069$), zum anderen fiel ihr OT im Gegensatz zu Frauen ohne diese Probleme postpartal ab. Stillprobleme konnten darüber hinaus den MADRS Wert 7 Wochen nach Geburt in einem linearen Regressionsmodell vorhersagen ($Beta = 0.233$; $t = 2.135$; $p = .036$).

 Prediction of postpartum depressive symptoms

 Logistic regression models: Prediction of postpartum depressive symptoms by OT in pregnancy (t1, t2 and $\Delta t2-t3$)

	Regression coefficient B	SE	t (Wald)	df	p value	Odds ratio
OT t1 (35th week of gestation)	0.001	0.002	0.743	1	0.389	1.001
MADRS prepartum (mean)	0.308	0.092	11.066	1	0.001*	1.360
Breastfeeding problems	1.541	0.936	2.715	1	0.099	4.671
OT t2 (38th week of gestation)	0.002	0.002	2.212	1	0.137	1.002
MADRS prepartum (mean)	0.376	0.108	12.201	1	<0.001*	1.457
Breastfeeding problems	1.685	0.974	2.989	1	0.084	5.390
OT $\Delta t2-t3$	-0.011	0.005	3.970	1	0.046*	0.989
MADRS prepartum (mean)	0.405	0.119	11.581	1	0.001*	1.500
Breastfeeding problems	1.670	0.940	3.157	1	0.076	5.314

MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SE standard error

Tabelle 5 (aus Jobst et al. 2016): Vorhersagbarkeit postpartaler Verstimmung anhand von OT-Plasmaspiegeln.

Diskussion

Ein physiologischer OT-Anstieg über die Schwangerschaft ist in der Literatur bei gesunden Frauen vorbeschrieben. In unserer Studie konnten wir nun erstmalig Fluktuationen im OT-Verlauf bei Frauen mit dem Risiko einer postpartalen Depression feststellen. Diese Fluktuationen könnten das Resultat einer bereits in der Schwangerschaft bestehender depressiver Symptomatik sein. Die Prädiktorfunktion von MADRS Werten in der Schwangerschaft auf die postpartalen unterstreicht diese Hypothese.

3.7 Niedrigere Oxytocin- und Vasopressin-Plasmaspiegel bei männlichen Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden

Jobst A*, Dehning S*, Ruf S, Notz T, Buchheim A, Henning-Fast K, Meißner D, Meyer S, Bondy B, Müller N, Zill P. Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients. *Acta Neuropsychiatr.* 2014 Dec; 26(6):347-55.

*geteilte Erstautorenschaft

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Dysfunktionen im OT- und Vasopressin-System werden als ein neurobiologisches Korrelat der sozialen Schwierigkeiten und kognitiven sowie motivationalen Einschränkungen bei Patienten mit einer Schizophrenie angenommen. Der therapeutische Nutzen von OT-Applikationen vor allem auf eine klinische Verbesserung der Negativsymptomatik wird seit längerem diskutiert. Allerdings

sind bisherige Studienergebnisse nicht eindeutig. Das Ziel der vorliegenden Studie war eine Untersuchung von OT- und Vasopressin-Plasmaspiegeln insbesondere bei Patienten mit einem Negativsyndrom der Schizophrenie. Hierbei gingen wir von einer Assoziation mit autistischen Symptomen aus.

Methoden

41 männliche Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie zwischen 18 und 30 Jahren (mittleres Alter: 24.9 ± 3.56) und 45 gesunde männliche Kontrollprobanden (mittleres Alter: 24.6 ± 3.06) wurden in die Studie eingeschlossen. OT- und Vasopressin-Spiegel wurden an zwei Tagen (Tag 1 und Tag 8) jeweils morgens im Blutplasma bestimmt. Die Symptomschwere wurde anhand der Positive and Negative Syndroms Scale (PANSS) erfasst. Einschlusskriterium war ein maximaler PANSS-Score von 70 und ein maximaler Clinical-Global-Severity-(CGI)-Score von 4 (moderat), um Patienten mit akuter Positivsymptomatik auszuschließen. PANSS Items wurden unterteilt in positive, negative und globale Domänen. Darüber hinaus wurden autistische Symptome nach der Faktorenanalyse von White et al. definiert und bezüglich einer Assoziation mit OT und Vasopressin überprüft.

Ergebnisse

Patienten mit einer Schizophrenie wiesen signifikant niedrigere OT-Plasmaspiegel (Median 225.70 pg/ml) auf als gesunde Kontrollprobanden (median 292.60 pg/ml; $U = 2.754$; $p = .006$). Vasopressin-Spiegel zeigten einen ähnlichen Trend mit niedrigeren Werten in der Patientengruppe (Median 45.48 pg/ml) verglichen mit gesunden Probanden (Median 55.36 pg/ml; $U = 1.946$; $p = .052$).

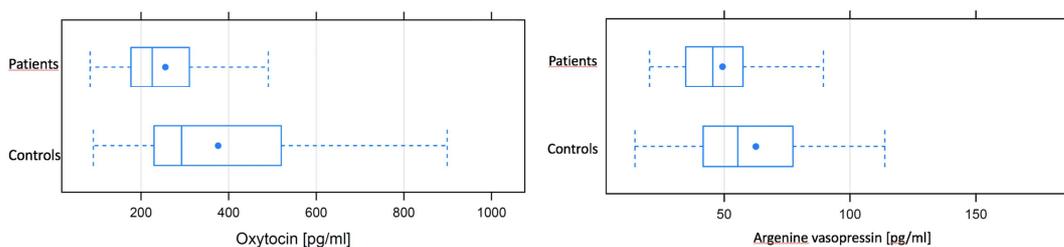


Abbildung 14 (aus Jobst et al. 2014): OT- und Vasopressin-Spiegel von Patienten mit Schizophrenie und gesunden Probanden (Controls).

Niedrigere OT-Plasmaspiegel waren darüber hinaus mit mehr Life-events ($U = -2.757$; $p = .006$), weniger Bezugspersonen ($p = -0.278$; $p < .010$) und dem Aufwachsen mit nur einem Elternteil oder ohne Eltern (Kruskal-Wallis-Test: $\chi^2_3 = 13.098$; $p < .001$) assoziiert. Patienten mit Beziehungen in der Vorgeschichte wiesen höhere Vasopressin-Werte auf ($U = 1.978$; $p = .048$). In der Patientengruppe zeigten jene mit einem hohen PANSS negative Score niedrigere OT-Plasmaspiegel ($p = -0.41$; $p = .007$). OT-Plasmaspiegel konnten dabei den

PANSS negative Score verlässlich vorhersagen ($\beta: -0.420$; $t_1 = -2.894$; $p = .006$). Darüber hinaus korrelierten insbesondere die autistischen Symptome *Selbstbezogenheit* (G15; $\rho = -0.537$; $p < .001$), *emotionaler Rückzug* (N2, $\rho = -0.531$; $p < .001$) und *sozialer Rückzug* (N4, $\rho = -0.509$; $p = .001$) negativ mit OT.

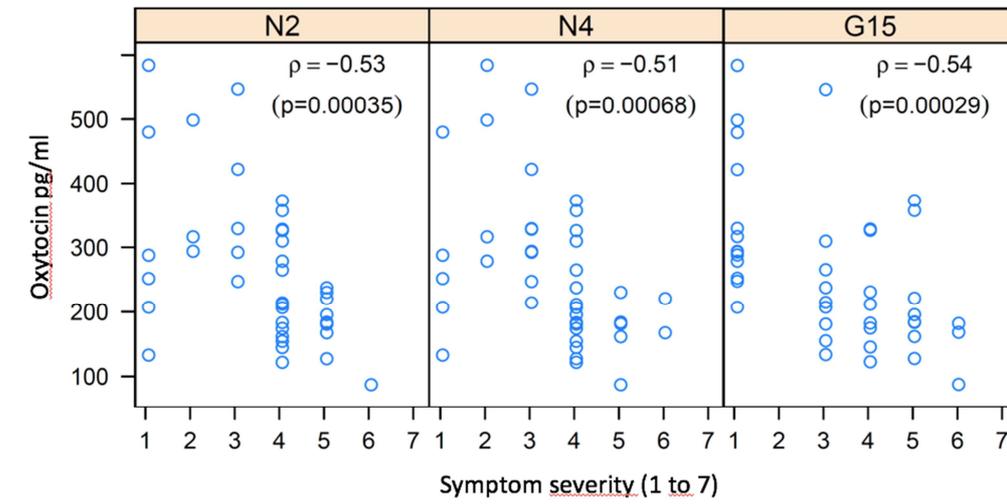


Abbildung 15 (aus Jobst et al. 2014): Signifikante Korrelation zwischen OT-Plasmaspiegeln und Items der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): Emotionaler Rückzug (N2), Sozialer Rückzug (N4) und Selbstbezogenheit (G15).

Diskussion

Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese einer OT-Dysregulation als neurobiologisches Korrelativ der Negativsymptomatik, insbesondere der autistischen Symptome von Patienten mit einer Schizophrenie. Ursachen für niedrige OT-Plasmaspiegel schließen eine reduzierte OT-Synthese, mRNA-Expression und -Translation ein. Für Vasopressin waren die Effekte weniger ausgeprägt, so dass wir OT den Hauptfaktor als Korrelat der sozialen Defizite zuschreiben. Dazu passend konnte in Vorstudien ein therapeutischer Effekt von OT vor allem auf die Reduktion der Negativsymptomatik nachgewiesen werden (Feifel, 2012).

3.8 Oxytocin-induzierte Gruppenkonformität erhöht Unehrlichkeit unter Wettbewerbsbedingungen

Aydogan G, Jobst A, D'Ardenne K, Müller N, Kocher MG. The Detrimental Effects of Oxytocin-Induced Conformity on Dishonesty in Competition. *Psychol. Sci.* 2017 Jun;28(6):751-759.

Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Vor dem Hintergrund des Zusammenhangs zwischen OT und dem Aufbau zwischenmenschlicher Bindung und zwischenmenschlichen Vertrauens bestand lange die Annahme, dass OT insbesondere und ausschließlich prosoziales Verhalten fördere. OT-Applikationen beim Menschen führten zu einer Zunahme von Vertrauen und Bindungsverhalten. In letzter Zeit wurde jedoch zunehmend ein situationsabhängiger und personenabhängiger Effekt von OT diskutiert. Unterstützt wurde diese Annahme durch Untersuchungsergebnisse, die bei bestimmten psychiatrischen Patientengruppen keinen positiven Effekt von OT auf Vertrauen und Bindungsfähigkeit nachweisen konnten. Wir untersuchten die Wirkung von OT auf Unehrlichkeit bei gesunden Probanden während einer Wettbewerbssituation und gingen zunächst von der Hypothese eines prosozialen Verhaltenseffektes von OT und damit von einer Abnahme unehrlichen Verhaltens aus.

Methode

120 gesunde männliche Studenten (mittleres Alter 23.1 Jahre \pm 3.3) nahmen im Rahmen einer doppelblinden placebokontrollierten Studie an einem standardisierten Experiment im *Munich Experimental Laboratory for Economic and Social Sciences (MELESSA)* teil. Die Probanden wurden randomisiert der OT- (n = 60) oder Placebogruppe (n = 60) zugeteilt und erhielten selbst-appliziert 24 IU OT-Nasenspray (Syntocinon spray; Defiante Farmaceutica S.A., Funchal, Portugal) oder Placebo (je 3 Sprühstöße pro Nasenloch). Die Probanden nahmen an einem Münzspiel (Kopf oder Zahl) teil, welches zuverlässig unehrliches Verhalten (Lügen) misst. Es kann zwischen wahrheitsgemäßen Angaben, „Teillügen“ und „vollem Lügen“ unterschieden werden. Dabei wurde einmal in nicht-kompetitivem und einmal in kompetitivem (mit Gegenspielern) Experimentaldesign gespielt. Die Auszahlung des Gewinns erfolgte entsprechend der Angaben der Probanden. Unehrlichkeit wurde anhand der Berechnung der Diskrepanz zwischen den von Probanden mitgeteilten Spielergebnissen und den statistisch wahrscheinlichen Spielergebnissen erhoben. Darüber hinaus wurden Annahmen über das Spielverhalten der Mitspieler erhoben.

Ergebnisse

Probanden gaben in beiden Experimentalbedingungen eine höhere Anzahl an Gewinnwürfen (Zahl) an als statistisch zu erwarten war (nicht-kompetitives Umfeld: 65%, binomial $z = 10.11$, $p < .001$; kompetitives Umfeld: 80.8%, binomial $z = 14.12$, $p < .001$). Damit kam es in beiden Spielsituationen zu unehrlichen Ergebnisangaben (Lügen). In der kompetitiven Situation trat verglichen zu der nicht-kompetitiven Situation signifikant mehr unehrliches Verhalten auf (Wilcoxon matched-pairs test, $z = 2.237$, $p = .025$). Dieser Effekt wurde insbesondere durch die OT-Gruppe bestimmt: Hier kam es in kompetitivem Umfeld zu einer deutlichen Zunahme von unehrlichem Verhalten verglichen mit der nicht-kompetitiven Situation (Wilcoxon matched-pairs test, $z = 2.315$, $p = .021$). In der Placebogruppe war dies nicht der Fall (Wilcoxon matched-pairs test,

$z = 0.724$, $p = .469$). Im nicht-kompetitivem Umfeld hatte OT somit keinen Einfluss auf Unehrlichkeit. Unehrliches Verhalten wurde im nicht-kompetitiven Umfeld von Schamgefühlen begleitet, nicht aber in kompetitivem Umfeld.

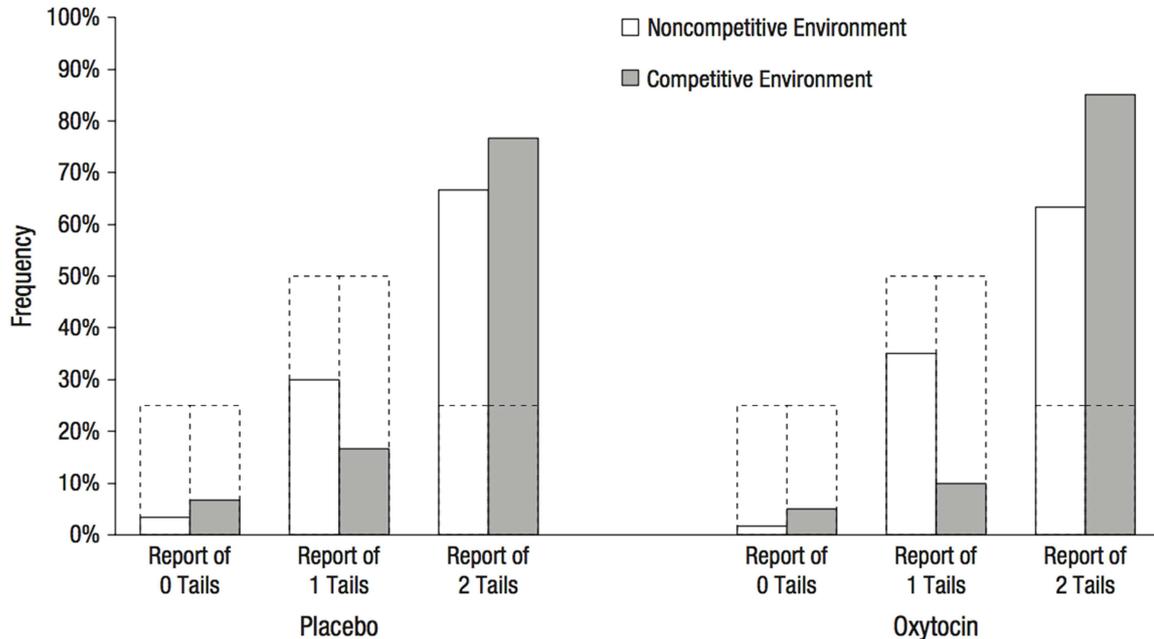


Abbildung 16 (aus Aydogan et al. 2017): Häufigkeit der Gewinnangaben (0 x Zahl (tail), 1 x Zahl, 2 x Zahl) für beiden Gruppen (OT und Placebo) in nicht-kompetitivem und kompetitivem Umfeld. Die Balken in Strichlinien zeigen die statistisch errechneten Wahrscheinlichkeiten an (= ehrliche Angaben).

In kompetitivem Umfeld wurden „Teillügner“ unter OT zu „vollen Lügern“ im Vergleich zu Placebo (Tab.6). Die Annahme über unehrliche Angaben der Mitspieler in kompetitivem Umfeld war unter OT (87.7%) signifikant höher als unter Placebo (76.5%; Mann-Whitney U test, $z = -2.746$, $p = .006$). In nicht-kompetitivem Umfeld bestand dieser Unterschied zwischen OT (83.7%) und Placebo (81.1%) nicht (Mann-Whitney U test, $z = -1.035$, $p = .300$). Der errechnete Index zur Gruppenkonformität (*Non-Conformity-Index*) war dabei unter OT ($M = 0.19$) signifikant kleiner als unter Placebo ($M = 0.26$; Mann-Whitney U test, $z = 2.120$, $p = .034$). Damit ist die Zunahme von unehrlichem Verhalten unter OT in kompetitivem Umfeld durch eine zunehmende Gruppenkonformität zu erklären (Verhalten entsprechend der Annahme über das Verhalten der anderen / Lügen ist moralisch erlaubt, wenn andere auch Lügen / mehr unehrliches Verhalten unter der Annahme, die anderen tun dies ebenso).

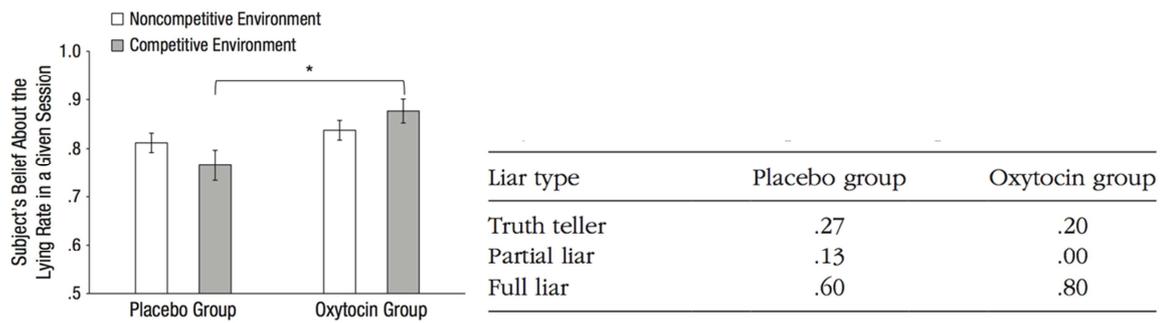


Abbildung 17 (aus Aydogan et al. 2017): Annahmen über die Rate unehrlicher Angaben der Mitspieler in der OT- und Placebogruppe unter nicht-kompetitivem und kompetitivem Umfeld. *Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < .01$).

Tabelle 6 (aus Aydogan et al. 2017): Verhältnis von wahrheitsgemäßen Angaben, „Teillügern“ und „vollen Lügern“ in der OT- und Placebogruppe in kompetitivem Umfeld.

Diskussion

Das Brechen von moralischen Normen (unehrliches Verhalten) nimmt unter Wettbewerbsbedingungen nur unter OT-Einfluss zu, nicht aber unter Placebo. Eine Erklärung hierfür ist die zunehmende Gruppenkonformität unter OT. Der Proband gleicht das eigene Verhalten dem der Gruppe an, von der er unehrliches Verhalten ebenso erwartet (unter kompetitiven Bedingungen gingen die Probanden unter OT von mehr unehrlichem Verhalten ihrer Mitspieler aus). Damit wird das eigene unehrliche Verhalten moralisch vertretbar und rechtfertigbar. Dies war vor allem bei Probanden der Fall, welche „teilweise lügen“ (den Vorteil von unehrlichen Angaben unter Wahrung des eigenen Selbstbildes nutzen). Jene Probanden wurden unter OT in kompetitivem Umfeld zu „vollen Lügern“, da OT die Anpassung an die Gruppe erhöhte, Lügen in kompetitivem Umfeld als gruppenkonform bewertet und damit unter Wahrung des Selbstbildes vertretbar und moralisch akzeptabel wurde. Passend dazu wurden unehrliche Angaben im nicht-kompetitiven Umfeld von Schamgefühlen begleitet, nicht aber in kompetitivem Umfeld. Unsere Studie liefert erste Hinweise, dass OT Gruppenzusammenhalt im Sinne einer erhöhten Anpassung an eine Gruppe prosozial fördert, diese Effekte jedoch nicht zwangsläufig in moralisch normiertem und prosozialem Verhalten münden, sondern vom sozialen Verhalten der Gruppe abhängig sind. In wettbewerblichem Umfeld führt OT so zum Brechen moralischer Normen. Die Ergebnisse haben besondere Relevanz für die Bewertung von sozialem Gruppenverhalten in Situationen, in denen moralische Werte aufbrechen (Finanzmärkte, Kriegssituationen, innerfamiliäre Gewalt).

3.9 Oxytocin fördert altruistisches Bestrafen durch negative Emotionen gegen Gruppenbedrohung

Aydogan A, Furtner N, Kern B, Jobst A, Müller N, Kocher MG: *Oxytocin promotes altruistic punishment. Soc Cogn Affect Neurosci. 2017; Nov 1; 12(11):1740-1747.*
Originalpublikation im Anhang

Einleitung

Ein positiver Effekt von OT-Applikation auf Gruppenzusammenhalt und Kooperation beim Menschen wurde bereits beschrieben. Jedoch werden teilweise widersprüchliche Ergebnisse berichtet und die zugrundeliegenden sozialen Mechanismen sind bislang nicht ausreichend verstanden. In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Effekt von OT auf altruistisches Bestrafen, i.e. die Bestrafung von Gruppenausreißern.

Methode

In dem doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studiendesign nahmen 144 gesunde männlichen Probanden teil (mittleres Alter 23.7 ± 3.1) und erhielten intranasal selbstappliziert 24 IU OT- (n = 72) oder Placebo (n = 72). Im Anschluss erfolgte ein Gefangenen-Dilemma-Spiel in einer Spielversion ohne (A) und mit (B) Bestrafungsoption (Reduktion der Gewinnsumme von Mitspielern). Die Teilnehmer wurden randomisiert den beiden Bedingungen (A und B) zugeteilt. Es wurde in Dreier-Teams gespielt. Kooperationsverhalten während des Spiels wurde erfasst. Der emotionale Einfluss des Spieles wurde anhand einer 8-Item-Emotionsskala mit 7-Punkt-Likertskala aufgezeichnet. Nach dem Spiel bewerteten die Probanden die Fairness der Mitspieler prozentual. Gewinnsummen wurden in bar an die Probanden ausgezahlt.

Ergebnisse

In Spielversion A hatte OT keinen signifikanten Einfluss auf kooperatives Verhalten ($c^2 = 1.7823$; $df = 1$; $p = .182$); Kooperation war lediglich leicht höher in der OT-Gruppe (30.6%) als in der Placebogruppe (20.8%). In Spielversion B, in der Ausreißer aus der Gruppe (Spielverhalten nur für eigenen Gewinn) bestraft werden konnten, kam es in der OT-Gruppe zu signifikant mehr Kooperationsverhalten (69.4%) als in der Placebogruppe (52.8%; $c^2 = 4.2078$; $df = 1$; $p = .04$).

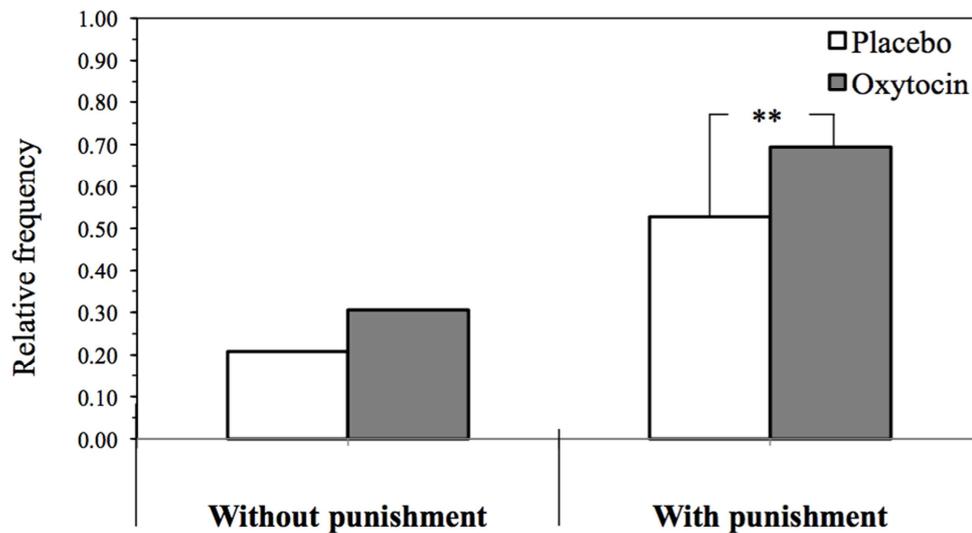
Oxytocin and altruistic punishment

Abbildung 18 (aus Aydogan et al. 2017): **Kooperation mit und ohne Bestrafungsoption.** Häufigkeiten an Probanden, die kooperatives Verhalten zeigen unter OT und Placebo. Unterschiede in Kooperationsverhalten treten nur in der Spielsituation mit Bestrafungsoption auf; unter OT kommt es zu signifikant mehr Kooperation als unter Placebo.

Gruppenausreißer wurden in der OT-Gruppe fast doppelt so häufig bestraft (im Mittel 4.3 Bestrafungspunkte) als in der Placebogruppe (2.2 Bestrafungspunkte; Mann-Whitney U-test; $z = -2.334$, $p = .019$; $n = 22$ in der OT- und $n = 34$ in der Placebogruppe). Dagegen erfolgte gegenüber kooperierenden Gruppenmitglieder sowohl in der OT- als auch in der Placebogruppe keine Bestrafung (Mann-Whitney U-test; $z = -0.578$, $p = .563$; $n = 50$ in der OT und $n = 38$ in der Placebogruppe). Bestrafung wurde fast ausschließlich von kooperierenden Gruppenmitgliedern an Gruppenausreißern ausgeführt. Probanden unter OT gaben höhere Werte für Wut (Mann-Whitney U-test; $z = -2.701$, $p = .007$) und Enttäuschung gegenüber den Ausreißern an als unter Placebo (Mann-Whitney U-test; $z = -1.800$, $p = .072$) und nahmen die Ausreißer als weniger fair wahr (Mann-Whitney U-test; $z = 1.860$, $p = .063$).

Diskussion

OT erhöht nicht per se die Bereitschaft für kooperatives Verhalten, sondern lediglich unter Bedingungen, in denen gruppenkonformes altruistisches Bestrafen möglich ist. Diverse Vorstudien belegen eine höhere Kooperationsbereitschaft unter Bedingungen, in denen Bestrafung von Einzelgängern, die der Gruppe schaden, möglich ist (altruistisches Bestrafen). Wir finden hier erste Ergebnisse, dass altruistisches Bestrafen durch OT nochmalig erhöht wird. Dabei wird altruistisches Bestrafen unter OT durch negative Emotionen gegenüber den Gruppenausreißern getriggert. Insbesondere Wut und Enttäuschung werden durch das Brechen von sozialen Normen unter

OT-Einfluss ausgelöst und fördern Bestrafungsverhalten. OT erhöht die Fähigkeit, unkooperatives Verhalten bei anderen zu erkennen.

Die Verteidigung des Gruppenzusammenhalts durch Aggressionen gegenüber einer Außen-Gruppe wurde in der Literatur bereits beschrieben. Hier finden wir nun Hinweise für die Verteidigung des Gruppenzusammenhalts gegenüber Bedrohung, die aus der eigenen Gruppe kommt.

4. Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen basierten auf der Annahme, dass bei psychischen Erkrankungen, insbesondere bei komplexen affektiven Erkrankungen (Patienten mit einer BPS und Patienten mit chronischer Depression), vor dem Hintergrund früher belastender Kindheitserfahrungen interpersonelle Schwierigkeiten vorliegen, welche die Behandlung dieser Patienten erschweren. Neurobiologische Korrelate, die bei den interpersonellen Schwierigkeiten eine Rolle spielen und Erkenntnisse hinsichtlich zukünftiger Therapieoptionen bieten könnten, sind weitestgehend unbekannt.

Diskutiert wird der Zusammenhang des Neuropeptids OT mit den sozialen Schwierigkeiten verschiedener psychischer Erkrankungen. Bei Patienten mit einer Schizophrenie und bei postpartal depressiven schwangeren Probandinnen konnten wir Veränderungen im peripheren OT-System feststellen. Patienten mit einer Schizophrenie zeigten niedrigere OT-Plasmaspiegel im Vergleich zu Gesunden, welche in Zusammenhang standen mit der Negativsymptomatik der Patienten. Eine OT-Regulationsstörung könnte neben weiteren neurobiologischen Faktoren die Entstehung sozialer Schwierigkeiten begünstigen, welche insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik vorliegenden und zu sozialer Isolation und Vereinsamung führen können. Dies ist von besonderer Relevanz, da eine gute soziale Unterstützung als protektiver Faktor gegen Rückfälle und für anhaltende Stabilität bei Patienten mit einer Schizophrenie beschrieben wurde (Armando *et al.*, 2015; Cechnicki and Bielanska, 2017).

Bei der Entwicklung einer postpartal depressiven Symptomatik konnte der Einfluss von OT-Fluktuationen während der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse werfen die Frage auf, ob eine OT-Regulationsstörung bereits in der Schwangerschaft als prognostisch ungünstiger Faktor und neurobiologischer Prädiktor für eine funktionierende Postpartalphase und tragfähige Mutter-Kind-Bindung gewertet werden kann. Unzureichende mütterliche Zuwendung zu ihrem Kind konnte bereits in Zusammenhang gebracht werden mit genetischen Veränderungen (unter anderem im OT-Rezeptorgen) der Mutter, welche in Zusammenhang stehen mit einer reduzierten OT-Ausschüttung (Feldman *et al.*, 2013). In der Folge konnten drei Jahre später niedrigere OT-Spiegel und weniger interaktives Spiel mit Gleichaltrigen beim

Kind nachgewiesen werden (Feldman *et al.*, 2013). Zukünftige Forschungsprojekte sollten dieser Fragestellung weiter nachgehen.

Interpersonelles Erleben und Verhalten sowie die Reagibilität des OT-Systems während einer sozialen Ausschlusssituation wurden bei Patienten mit einer BPS und Patienten mit chronischer Depression sowie vergleichend bei episodisch depressiven Patienten und gesunden Probanden anhand des Cyberall-Paradigmas überprüft. Insbesondere Patienten mit einer BPS und einer chronischen Depression zeigten ausgehend von einer höheren Angst vor sozialer Zurückweisung sowie interpersonellen Traumata in der Kindheit im Vergleich zu Gesunden eine deutlichere Zunahme negativer Emotionen, dabei vor allem auf andere gerichtete Emotionen wie Ärger. Darüber hinaus fühlten sie sich in ihren existentiellen Bedürfnissen bedrohter. Damit sind unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit denen anderer Studien (Staebler *et al.*, 2011b; Renneberg *et al.*, 2012; Dixon-Gordon *et al.*, 2013). Bei Patienten mit einer BPS lag zudem ein deutlicheres Empfinden des Ausgeschlossen-Seins durch die Mitspieler vor. Mit diesen Ergebnissen können wir ein überaktives Alarmsystem für soziale Ausschlussbedrohung bei Patienten mit frühen interpersonellen Traumata auf behavioraler Ebene bestätigen.

Neurobiologisch zeigte sich eine veränderte OT-Reagibilität mit signifikant unterschiedlicher OT-Ausschüttung bei den Patientengruppen im Vergleich zu den Gruppen gesunder Probanden. Bei Patienten mit einer BPS sowie mit einer chronischen Depression nahmen die peripheren OT-Spiegel nach der Ausschlusserfahrung ab, bei gesunden Probanden stiegen sie dagegen an. Die *Social-Reconnection-Hypothese* geht davon aus, dass Menschen intuitiv und unmittelbar mit prosozialem Verhalten auf sozialen Ausschluss reagieren, um weiteren Ausschluss zu verhindern und den sozialen Konflikt zu lösen (Kerr and Levine, 2008). Folgend dieser Hypothese könnte der Abfall von OT-Plasmasiegeln ein neurobiologisches Korrelat für einen mangelnden sozialen Copingmechanismus repräsentieren. Der Anstieg von OT-Plasmasiegeln könnte entsprechend ein funktionierendes soziales Coping bei gesunden Probanden wiedergeben. (Kerr and Levine, 2008). Evolutionsbiologisch ist dieses Verhalten sinnvoll, denn nur das Leben in der Gemeinschaft sichert menschliches Überleben. Das bereits beschriebene neuronale Alarmsystem für soziale Ausschlussbedrohung garantiert dabei ein frühes und sicheres Erkennen der existentiell bedrohlichen Situation. Der von uns gefundene Anstieg von OT-Plasmasiegeln könnte damit ein direktes neurobiologisches Korrelat von Bindungsverhalten und damit eines prosozialen Verhaltensimpulses darstellen. Die endogene Ausschüttung von OT während Berührung und menschlichem Bindungsverhalten konnte bereits vielfach nachgewiesen werden (Walker *et al.*, 2017). Auch ist eine modulierende Wirkung von OT auf die Wahrnehmung bedrohlicher sozialer Information bei gesunden Probanden erforscht worden (Evans *et al.*, 2010; Domes *et al.*, 2013): Verschiedene Forschungsgruppen

konnten eine reduzierte Amygdala-Aktivität nach intranasaler OT-Applikation in doppelblinden Placebo-kontrollierten Designs mittels funktioneller Magnetresonanztomographie nachweisen (Kirsch *et al.*, 2005; Domes *et al.*, 2007a). Dabei zeigt sich eine reduzierte Amygdala Aktivität nicht nur bei Präsentation bedrohlicher sozialer Stimuli (ängstlicher oder ärgerlicher Gesichtsausdrücke), sondern auch bei Präsentation fröhlicher Gesichtsausdrücke, so dass eine geringere Unsicherheit im Erkennen sozialer Informationen unabhängig von deren Wertigkeit unter OT angenommen werden kann, welche soziales Annäherungsverhalten positiv unterstützen könnte (Domes *et al.*, 2007a). Die durch OT hervorgerufene Modulierung von bedrohlichen Stimuli könnte soziale Annäherung und Bindungsverhalten begünstigen, um soziale Anpassung zu verbessern (Herpertz and Bertsch, 2015). In diesem Rahmen erscheint eine OT-Ausschüttung während sozialer Ausgrenzung sinnvoll, um prosoziales Verhalten und damit ein funktionales Coping auf den aversiven Stimulus zu begünstigen. Ein positiver Effekt von OT auf prosoziales Verhalten während sozialen Ausschlussituationen konnte bereits gezeigt werden, indem OT prosoziales Verhalten gegenüber ausgeschlossenen Personen förderte (Riem *et al.*, 2013) sowie andererseits das Verlangen nach weiterer sozialer Interaktion bei sozialem Einschluss in eine Gruppe begünstigte (Alvares *et al.*, 2010). Anhaltende Erfahrungen von sozialem Ausschluss können nach den Theorien von Kipling D. Williams (Williams, 2007) jedoch zu einer Veränderung des prosozialen Verhalten führen, hin zu entweder sozialem Rückzug aus Schutz vor der Bedrohung (und Wiederherstellung der Selbstwertverletzung) oder zu aggressivem, gewalttätigem oder antisozialem Verhalten, um Kontrolle über die Situation zurückzuerlangen. Beide Verhaltensmodifikationen führen jedoch zu keiner konstruktiven Lösung des sozialen Konfliktes. Wir haben die Hypothese, dass der von uns bei Patienten gefundene Abfall von OT-Plasma einen derartigen Rückzug vom sozialen Konflikt in Folge der sozialen Hypersensitivität auf dem Boden anhaltender Ausschlusserfahrung im Leben der Patienten repräsentiert.

Veränderungen im OT-Rezeptorgen könnten einer derartigen Dysfunktion im OT-System während sozialer Ausschlussituationen zugrunde liegen, da eine erhöhte Sensitivität bezüglich Ausschlussbedrohung bereits mit bestimmten Polymorphismen im OT-Rezeptorgen in Zusammenhang gebracht werden konnte (McQuaid *et al.*, 2015). Die bei Patienten mit einer BPS unter OT-Einfluss gefundene Abnahme von vermeidendem Verhalten und Zunahme von sozialer Kooperationsbereitschaft untermauern diese These (Bartz *et al.*, 2011a). Bei Patienten mit einer BPS wurde darüber hinaus die mangelnde Fähigkeit interpersonelle Konflikte zu lösen, wenn Vertrauen einmal gebrochen wurde, bereits beschrieben (King-Casas *et al.*, 2008; Seres *et al.*, 2009). Um diese Hypothese zu überprüfen, führen wir derzeit ein Folgeprojekt mit modifiziertem Cyberball-Paradigma durch, um die Fähigkeit zur sozialen Konfliktlösung und eine Assoziation mit dem OT-System direkt zu überprüfen (siehe 5. Ausblick)

Frühkindliche traumatische Beziehungserfahrungen und ein gestörtes Bindungssystem können mögliche Ursache für eine eingeschränkte Entwicklung sozialer Kompetenzen sein und könnten auf neurobiologischer Ebene zu einer veränderten Regulation des OT-Systems führen (Herpertz and Bertsch, 2015). Aus diesem Grund wurden Bindungsrepräsentationen der Patienten sowie gesunden Probanden erhoben und in Zusammenhang gebracht mit peripherem OT. Wir konnten bei Patienten mit einer BPS im Vergleich zu Gesunden einen höheren Anteil an Patienten mit unsicheren/desorganisierten Bindungsrepräsentationen nachweisen. Wir fanden bei Patienten mit einer BPS und desorganisierten Bindungsrepräsentationen im Vergleich zu Patienten mit einer BPS und organisierten Bindungsrepräsentationen niedrigere OT-Plasmaspiegel (zur Einteilung der Bindungsrepräsentationen siehe auch Methoden 2.3). Bei depressiven Patienten konnten wir ebenfalls eine ausgeprägtere Bedürfnisbedrohung bei sozialem Ausschluss bei denjenigen Patienten nachweisen, welche einen desorganisierten Bindungsstil aufwiesen. Interessanterweise konnte an einer OT-Applikationsstudie gezeigt werden, dass OT Kooperationsverhalten bei ängstlichen Probanden mit vermeidendem Bindungsmuster zu einer Abnahme von Vertrauen führte, bei denjenigen mit nicht-vermeidenden Bindungsmustern zu einer Zunahme von Vertrauen (Bartz *et al.*, 2011a). Die desorganisierte Bindungsrepräsentation steht im Zusammenhang mit ausgeprägteren Traumatisierungen in der Kindheit der Patienten (Buchheim and George, 2011). Bei der Entstehung von desorganisierten Bindungsrepräsentationen können neben den frühkindlichen Traumatisierungen auch individuelle Faktoren und Resilienzfaktoren eine Rolle spielen, so dass zwar die Wahrscheinlichkeit einen desorganisierten Bindungsstil zu entwickeln mit der Traumaschwere in der Kindheit zunimmt, jedoch auch Patienten mit ähnlich schweren Traumatisierungen einen organisierten Bindungsstil entwickeln könnten. Wir gehen bei Patienten mit einer desorganisierten Bindungsrepräsentation davon aus, dass es auf dem Boden der frühen interpersonellen Traumatisierungen zu ausgeprägteren Veränderungen im OT-System kommt, welche über Veränderungen neuronaler Netzwerke während der frühkindlichen Entwicklung zu interpersonellen Problemen im Erwachsenenalter führen.

Obwohl sich Veränderungen von OT-Plasmaswerten während sozialer Interaktion replizieren lassen und eine Ausschüttung des Hormon in verschiedenen sozialen Situationen peripher nachgewiesen werden konnte, steht dennoch weiterhin die Frage im Raum, inwiefern OT-Plasmaspiegel eine direkte Aussage über die zentrale Wirkung als Neurotransmitter zulassen, da einige Studien keine direkte Korrelation zwischen OT-Spiegeln im Plasma und im Liquor nachweisen konnten (Neumann, 2007; Kagerbauer *et al.*, 2013; Striepens *et al.*, 2013; Dal Monte *et al.*, 2014). Evolutionsbiologisch erscheint die gleichzeitige Ausschüttung von OT zentral und peripher jedoch sinnvoll, da menschliches Verhalten neben der kognitiv-emotionalen Ebene eine körperlich-behaviorale Ebene beinhaltet, so

dass es denkbar wäre, dass OT auch die körperliche Bereitschaft zu zwischenmenschlicher Bindung begünstigt. Dieser Frage sollte in Studien mit größeren Fallzahlen nachgegangen werden. Weiterhin wiesen die von uns gemessenen OT-Plasmawerte eine hohe interindividuelle Varianz auf. Aus diesem Grund sind unsere Ergebnisse vor dem Hintergrund der zum Teil kleinen Fallzahlen nicht verallgemeinerbar und müssen zunächst in größeren Kollektiven überprüft werden.

5. Ausblick

In einem Folgeprojekt untersuchen wir mit einer transdiagnostischen Untersuchung derzeit soziale Konfliktlösung (soziales Coping) nach sozialem Ausschluss und den Zusammenhang mit Veränderungen im OT-System sowie die Vorhersage von individuellem Psychotherapie-Erfolg. Ausgehend von unseren Daten gehen wir bei Patienten mit frühen Beziehungstraumata von einem mangelnden sozialen Coping aus, verbunden mit dem Impuls, sich sozial zurückzuziehen. Weitere individuelle Faktoren wie Persönlichkeitsmerkmale und Erfahrungen in der Kindheit/Jugend (Traumatisierungen, Ausgrenzungserfahrungen und Invalidierungen in der Familie sowie in der Peer-Gruppe) könnten darüber hinaus aggressive Verhaltensimpulse nach sozialem Ausschluss vorhersagen. Bei Patienten mit einer BPS konnte eine mangelnde Fähigkeit, zwischenmenschliche Beziehung wiederherzustellen, wenn Vertrauen einmal verletzt wurde, bereits festgestellt werden (King-Casas *et al.*, 2008). Folgend der *Social-Reconnection-Hypothese* nehmen wir an, dass gesunde Probanden auf sozialen Ausschluss eher mit prosozialem Verhalten reagieren, um sozialen Kontakt wiederherzustellen und den entstandenen Konflikt zu lösen (Williams, 2007; Kerr and Levine, 2008), während Patienten mit einer BPS und einer chronischen Depression im Vergleich zu gesunden Probanden weniger prosoziales Verhalten, sondern soziale Rückzugstendenzen zeigen werden. Ausgehend von der bei Patientenkollektiven (BPS und CD) gefundenen Abnahme von OT-Plasmawerten nach sozialem Ausschluss gehen wir davon aus, dass dieser Abfall ein neurobiologisches Korrelat von sozialem Rückzugsverhaltens darstellt und vermuten, dass diese Abnahme spezifisch mit sozialem Rückzug nach dem Ausschluss korrelieren wird.

Wir untersuchen (1) inwiefern aktuelle oder frühere Situationen von Ausgrenzung sowie Veränderungen im OT-System (OT-Plasmaspiegel sowie epigenetische Veränderungen und Polymorphismen des OT- und OT-Rezeptorgens) [45]) einen Einfluss haben auf die Wahrnehmung sozialen Ausschlusses und auf die individuelle Fähigkeit sozialer/interpersoneller Konfliktlösung, (2) welche individuellen Faktoren und Erfahrungen (z.B. Traumaerfahrungen, Missbrauchserlebnisse, Peer-Viktimisierung, individuelle Angst vor sozialer Zurückweisung) soziale Konfliktlösung vorhersagen, (3) inwiefern soziale

Ausschlussverfahren und die Angst vor sozialer Zurückweisung einen Einfluss haben auf psychotherapeutisches Gruppenerleben und (4) ob die genannten Variablen Therapieerfolg (DBT/CBASP) vorhersagen.

Patienten mit einer BPS und CD werden auf psychotherapeutischen Spezialstationen rekrutiert und nehmen an einem zehnwöchigen stationären Psychotherapieprogramm nach der Dialektisch Behavioralen Therapie (DBT) nach Marsha Linehan (BPS) (Shearin and Linehan, 1994) oder nach dem störungsspezifischen Verfahren Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) nach J. McCullough (CD) teil (McCullough, 2003; Schramm *et al.*, 2006; Bohus and Kroger, 2011). Die Wirksamkeit beider Psychotherapien konnte in randomisierten Studien belegt werden (Keller *et al.*, 2000; Wiersma *et al.*, 2008; Kocsis *et al.*, 2009; Schramm *et al.*, 2011b). Beide stationäre Therapieprogramme beinhalten neben Einzeltherapien auch Gruppentherapien, deren individuelles Erleben anhand von Fragebögen erfasst wird.

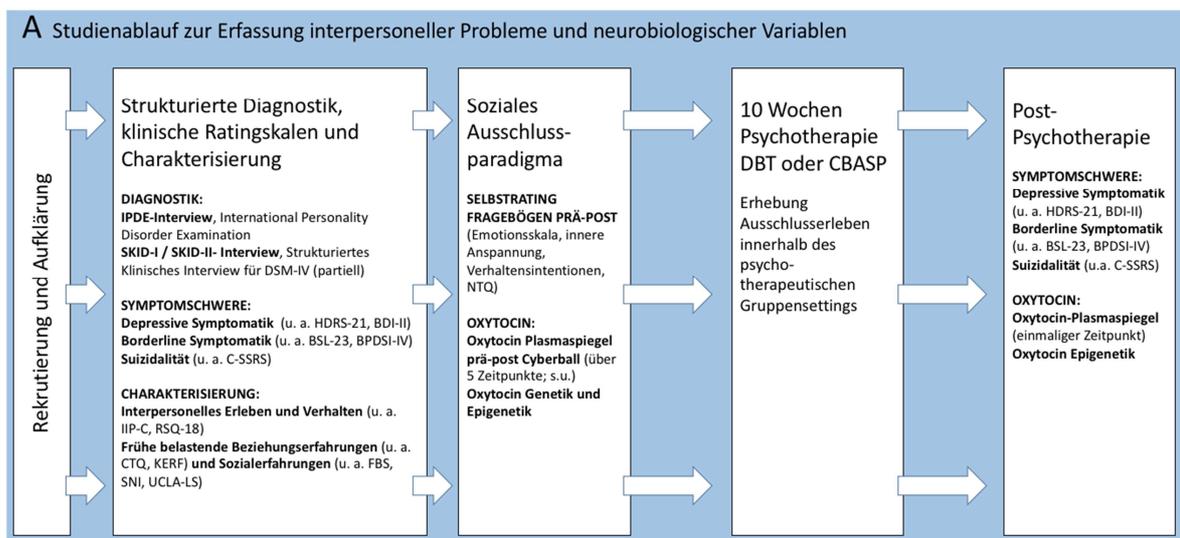


Abbildung 19: Ablaufdiagramm des Studiendesigns

Neben Interviews und Fragebögen kommt das Cyberball-Paradigma in modifizierter Version zur Anwendung (Kooperationsprojekt mit der Charité Berlin, Dr. rer. nat. Dipl.-Ing. Torsten Wüstenberg). Im Rahmen der ursprünglichen Cyberball-Version erlebt der Proband nach einigen Würfen, dass der Ball nicht mehr in seine Richtung geworfen wird, sondern nur zwischen den anderen beiden Mitspielern hin und her geworfen wird. In der neuen, modifizierten Cyberball-Version erfolgt nach initialem Einschluss in das Ballspiel (von beiden Mitspielern 50% der Ballwürfe) dagegen zunächst ein sogenannter partieller Ausschluss, bei dem der Proband von einem Mitspieler nur noch 5% der Ballwürfe erhält (= Exkluder), vom anderen Mitspieler aber weiter in das Spiel einbezogen wird, nachdem in der Folge der komplette Ausschluss stattfindet. Diese Spielkonstellation erlaubt es im weiteren Verlauf, die Ballwürfe des Probanden zum Exkluder und Inkluder während der partiellen

Ausschlussituation zu erfassen. Wir gehen davon aus, dass ein weiteres Anspielen des Exkluders während der partialen Ausschlussituation hierbei prosoziales Verhalten und den Versuch der sozialen Konfliktlösung repräsentiert, indem der Proband versucht, den Exkluder wieder ins Spiel einzubeziehen. Ein Vermeiden des Exkluders steht für sozialen Rückzug sowie ein Fehlen von prosozialen Konfliktlösungsversuchen. Im Anschluss an den partiellen Ausschluss erfolgt eine weitere Phase des kompletten Ausschlusses, wie aus der ursprünglichen Cyberball-Version bekannt. Bezüglich des peripheren OT-Verlaufs werden die Abnahmezeitpunkte auf zwei Baselinebestimmungen und fünf Abnahmezeitpunkten nach Cyberball ausgeweitet (siehe Abb. 17).

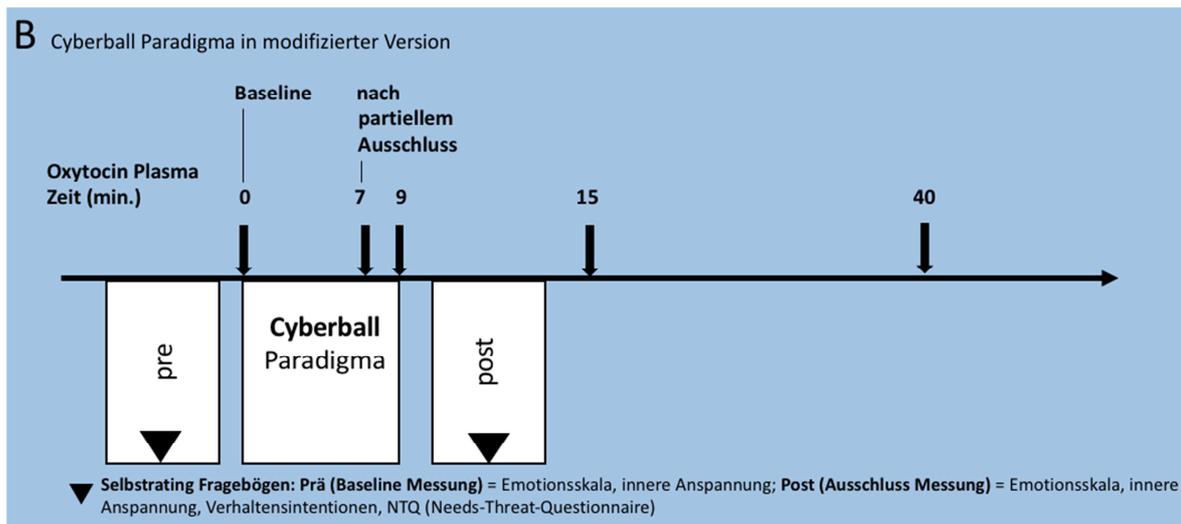


Abbildung 20: Ablaufdiagramm der peripheren OT-Messungen im Rahmen des modifizierten Cyberball-Paradigmas mit partiellem Ausschluss

Zur Analyse von OT-Plasmaspiegeln liegen unterschiedliche Messmethoden vor, wie die Analyse mittels ELISA oder die Analyse mittels Radioimmunoassay (RIA) und vorheriger Extraktion. Zum Teil weisen die Methoden im direkten Vergleich sehr unterschiedliche Werte auf und korrelieren nur teilweise miteinander (Szeto *et al.*, 2011; Leng and Sabatier, 2016). Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit von Studien aufgrund von Messungen mit und ohne vorherige Extraktion eingeschränkt (Leng and Sabatier, 2016) und bei Analysen ohne Extraktion könnten neben OT andere Substanzen miterfasst werden und die Ergebnisse somit nicht reliabel sein (McCullough *et al.*, 2013). Aus diesem Grund erfolgt die Analyse der OT-Plasmaspiegel in den Folgeprojekten vergleichend mittels ELISA und RIA und mit vorheriger Extraktion. Im Rahmen des Folgeprojektes wird darüber hinaus der Zusammenhang zwischen epigenetischen Veränderungen, negativen Kindheitserfahrungen und Schwierigkeiten im Sozialverhalten untersucht werden. Die Langzeitauswirkungen negativer Kindheitserfahrungen auf Schwierigkeiten in Sozialverhalten und sozialer Kognition wurde bereits in einigen Studien beschrieben (Repetti *et al.*, 2002; Kumsta *et al.*, 2010). Auch konnte ein Zusammenhang zwischen frühkindlichen traumatischen Beziehungserfahrungen und Neuropeptidveränderungen belegt werden (Wismer

Fries *et al.*, 2005; Heim *et al.*, 2009; Smearman *et al.*, 2016). Insbesondere epigenetische Veränderungen könnten diesen Zusammenhang zwischen traumatischen Erfahrungen in der Kindheit und psychischen Erkrankungen sowie interpersonellen Problemen im Erwachsenenalter modulieren (Pape and Binder, 2014; Smearman *et al.*, 2016), da sie zu neuronalen Funktionsstörungen mit veränderter Regulation von Neurotransmitter- und Hormonsystemen, insbesondere des OT-Systems, führen können (Kumsta *et al.*, 2013; Klengel *et al.*, 2014; Smearman *et al.*, 2016). Neueste Forschungsergebnisse lassen hoffen, dass psychotherapeutische Interventionen insbesondere durch eine heilsame Beziehungserfahrung mit dem Therapeuten und Emotionsmodulation zu einer Reorganisation der neurobiologischen Defizite führen könnten, beispielsweise über eine Modulation der Amygdala Aktivität und der fronto-limbischen Konnektivität bei Patienten mit einer BPS durch Dialektisch Behaviorale Therapie (Herperz 2015). Als zusätzlicher Aspekt wird deshalb die Veränderung der OT-Plasmawerte und der DNA-Methylierung des OT- und OT-Rezeptorgens nach Psychotherapie bestimmt. Ein weiterer wichtiger Inhalt derzeitiger Psychotherapieforschung ist die Identifizierung von Patienten, die auf eine Therapie nicht ansprechen. Neurobiologische Marker, wie OT, könnten dabei helfen, diese besonders bedürftige Patientengruppe frühzeitig zu identifizieren und gezielt psychotherapeutische Interventionen anzubieten. So könnte bei einer Untergruppe von Patienten mit eingeschränkten sozialen Kompetenzen die Weiterentwicklung von Psychotherapie im Bereich der sozialen Konfliktlösung ein vielversprechender Ansatz sein, um den Psychotherapieerfolg zu verbessern.

Das derzeitige Forschungsprojekt greift mit dem transdiagnostischen Ansatz und der mehrschichtigen Charakterisierung (behaviorale, molekulare, genetische Ebene, siehe Abb. 18) den Gedanken des aktuellen Konzeptes der *Research Domain Criteria (RDoC)* des National Institute of Mental Health (www.nimh.nih.gov) auf.

5.1 Therapeutisches Potential von Oxytocin

Weiter im Raum steht die Frage des therapeutischen Nutzens einer exogenen OT-Anwendung, insbesondere bei denjenigen Patienten, die auf experimenteller Ebene eine Dysfunktion im endogenen OT-System aufweisen. Nach aktuellem Kenntnisstand wäre es denkbar, dass OT beispielsweise bei Patienten mit einer BPS deren Bedrohungssensitivität reduzieren (Bertsch *et al.*, 2013a; Brune *et al.*, 2013) und so therapeutisch heilsame Beziehungserfahrungen während der Psychotherapie unterstützen könnte, indem es unmittelbar vor der Therapiestunde appliziert würde. Verbesserte soziale Kognition und bessere Annahme von sozialer Unterstützung und Belohnung könnten weitere positive Aspekte einer OT-Applikation vor Psychotherapie darstellen (Herpertz and Bertsch, 2015). Bei Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung konnte ebenfalls ein positiver Effekt von OT auf Bedrohungssensitivität nachgewiesen werden, indem es die Aufmerksamkeit zu bedrohlichen Gesichtern verringerte

und die Aufmerksamkeit zu fröhlichen Gesichtern erhöhte (Domes *et al.*, 2016). Das Erlernen von adaptiven sozialen Copingstrategien könnte unter OT-Einfluss erleichtert sein. Einige Studien berichten bereits über Symptomverbesserungen, beispielsweise bei Patienten mit Schizophrenie oder Autismus (Hollander *et al.*, 2007; Feifel *et al.*, 2010; Feifel, 2012). Bei Patienten mit einer Schizophrenie konnte dabei im Rahmen einer doppelblinden placebokontrollierten Studie eine positive Wirksamkeit von über drei Wochen intranasal appliziertem OT auf Positiv- und Negativsymptomatik (PANSS Scores) nachgewiesen werden (Feifel *et al.*, 2010). Dieses Ergebnis ist insbesondere vor dem Hintergrund der von uns gefundenen reduzierten OT-Plasmawerte in Zusammenhang mit der PANSS-Negativsymptomatik interessant und wirft die Frage auf, ob gerade jene Patienten mit endogen niedrigen OT-Spiegeln von einer OT-Applikation profitieren könnten. Allerdings erbrachte die vielversprochene OT-Applikation bei Patienten mit Autismus in einer anderen Studie keine primären Effekte auf deren eingeschränkte soziale Kompetenz (Anagnostou *et al.*, 2012). Die Wirksamkeit von exogen verabreichten OT scheint von individuellen Faktoren und Veränderungen im endogenen OT-System und situationsabhängig zu sein, so dass exogen verabreichtes OT unterschiedliche Wirkung entfaltet (Bartz *et al.*, 2011b). So lässt sich die Wirkung von OT schwer pauschalisieren und gerade bei psychiatrischen Patientengruppen könnten paradoxe und antisoziale Wirkweisen von OT auftreten. So nahm bei Patienten mit einer BPS in einer Studie nach intranasaler OT-Applikation Vertrauen im Gegensatz zu gesunden Probanden ab (Bartz *et al.*, 2011a; Ebert *et al.*, 2013). Auch bei Probanden mit antisozialen Persönlichkeitsmerkmalen war eine Zunahme von Gewalt unter OT festgestellt worden (Alcorn *et al.*, 2015a; Alcorn *et al.*, 2015b). In unseren eigenen Arbeiten entfaltete OT bei gesunden Probanden situationsabhängig ebenfalls antisoziale Wirkweisen. So nahm Unehrlichkeit in kompetitivem Umfeld zu und OT förderte zugunsten des Gruppenzusammenhaltes die Bestrafung von Gruppenausreißern. OT könnte somit in Situationen, die vom Individuum als sicher wahrgenommen werden, eher prosoziales Verhalten unterstützen und in Situationen, welche als individuell bedrohlich eingestuft werden, antisoziales Verhalten (Gerra *et al.*, 2017).

Sollte sich entgegen der bisherigen nicht eindeutigen therapeutischen Effekte von OT eine positive Wirkung auf Psychotherapieerfolg in größeren Kollektiven nachweisen lassen, wäre eine Gabe von exogenem OT begleitend zu Psychotherapie theoretisch bei Patientengruppen mit endogen niedrigen OT-Plasmaspiegeln in Zukunft möglich. Diese Patientengruppen sollten identifiziert werden und die Wirkung intranasal applizierten OT zukünftig in Abhängigkeit von endogenen OT-Spiegeln überprüft werden. Insbesondere sollte eine OT-Applikation nur mit bestimmten psychotherapeutischen, sozial funktionalen Interventionen und Situationen gekoppelt werden, anstatt OT als alleiniges Therapeutikum anzuwenden. Ein therapeutisches Potential von OT zur Prävention von psychischen Erkrankungen, welche ihren Ursprung in frühen

traumatischen Beziehungserfahrungen haben, wäre ebenfalls denkbar (Herpertz and Bertsch, 2015). So könnten belastete Eltern im Rahmen psychosozialer Interventionen von einem additiven Effekt des Hormons auf die Eltern-Kind-Bindung profitieren (Weisman *et al.*, 2012) und ein transgenerationaler Gen-Umwelt-Effekt durchbrochen werden (Herpertz and Bertsch, 2015). Die Diskussion über das therapeutische Potential von OT bleibt zunächst offen und spekulativ und weitere Forschung insbesondere an größeren Kollektiven ist hier notwendig.

6. Literaturverzeichnis

- Alcorn, J. L., 3rd, Green, C. E., Schmitz, J. & Lane, S. D. (2015a) 'Effects of oxytocin on aggressive responding in healthy adult men', *Behav Pharmacol*, 26(8 Spec No), pp. 798-804.
- Alcorn, J. L., 3rd, Rathnayaka, N., Swann, A. C., Moeller, F. G. & Lane, S. D. (2015b) 'Effects of Intranasal Oxytocin on Aggressive Responding in Antisocial Personality Disorder', *Psychol Rec*, 65(4), pp. 691-703.
- Alvares, G. A., Hickie, I. B. & Guastella, A. J. (2010) 'Acute effects of intranasal oxytocin on subjective and behavioral responses to social rejection', *Exp Clin Psychopharmacol*, 18(4), pp. 316-321.
- Anagnostou, E., Soorya, L., Chaplin, W., Bartz, J., Halpern, D., Wasserman, S., Wang, A. T., Pepa, L., Tanel, N., Kushki, A. & Hollander, E. (2012) 'Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial', *Mol Autism*, 3(1), p. 16.
- Andari, E., Duhamel, J. R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M. & Sirigu, A. (2010) 'Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(9), pp. 4389-4394.
- Apter-Levy, Y., Feldman, M., Vakart, A., Ebstein, R. P. & Feldman, R. (2013) 'Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin', *Am J Psychiatry*, 170(10), pp. 1161-1168.
- Armando, M., Pontillo, M. & Vicari, S. (2015) 'Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy', *Curr Opin Psychiatry*, 28(4), pp. 312-323.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y. & Plumb, I. (2001) 'The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism', *J Child Psychol Psychiatry*, 42(2), pp. 241-251.
- Bartz, J., Simeon, D., Hamilton, H., Kim, S., Crystal, S., Braun, A., Vicens, V. & Hollander, E. (2011a) 'Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 6(5), pp. 556-563.
- Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N. & Ochsner, K. N. (2011b) 'Social effects of oxytocin in humans: context and person matter', *Trends Cogn Sci*, 15(7), pp. 301-309.
- Baumgartner, T., Heinrichs, M., Vonlanthen, A., Fischbacher, U. & Fehr, E. (2008) 'Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans', *Neuron*, 58(4), pp. 639-650.
- Bausch, P., Fangmeier, T., Schramm, E., Zobel, I., Drost, S., Schnell, K., Walter, H., Berger, M., Schoepf, D. & Normann, C. (2017a) 'Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy versus Escitalopram in Patients with Chronic Depression: Results from a Naturalistic Long-Term Follow-Up', *Psychother Psychosom*, 86(5), pp. 308-310.
- Bausch, P., Fangmeier, T., Zobel, I., Schoepf, D., Drost, S., Schnell, K., Walter, H., Berger, M., Normann, C. & Schramm, E. (2017b) 'The impact of childhood maltreatment on the differential efficacy of CBASP versus escitalopram in patients with chronic depression: A secondary analysis', *Clin Psychol Psychother*, 24(5), pp. 1155-1162.
- Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. (1996) *Manual for the Beck Depression Inventory-II*, San Antonio.

- Beckmann, H., Lang, R. E. & Gattaz, W. F. (1985) 'Vasopressin--oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls', *Psychoneuroendocrinology*, 10(2), pp. 187-191.
- Beeney, J. E., Stepp, S. D., Hallquist, M. N., Scott, L. N., Wright, A. G., Ellison, W. D., Nolf, K. A. & Pilkonis, P. A. (2015) 'Attachment and Social Cognition in Borderline Personality Disorder: Specificity in Relation to Antisocial and Avoidant Personality Disorders', *Personal Disord*, 6(3), pp. 207-215.
- Berenson, K. R., Gregory, W. E., Glaser, E., Romirowsky, A., Rafaeli, E., Yang, X. & Downey, G. (2016) 'Impulsivity, Rejection Sensitivity, and Reactions to Stressors in Borderline Personality Disorder', *Cognit Ther Res*, 40(4), pp. 510-521.
- Bernstein, D. P., Fink. L. (1998) 'Childhood Trauma Questionnaire. A Retrospective Selfreport Manual', The Psychological Corporation, San Antonio (TX).
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D. & Zule, W. (2003) 'Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire', *Child Abuse Negl*, 27(2), pp. 169-190.
- Bertsch, K., Gamer, M., Schmidt, B., Schmidinger, I., Walther, S., Kastel, T., Schnell, K., Buchel, C., Domes, G. & Herpertz, S. C. (2013a) 'Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder', *Am J Psychiatry*, 170(10), pp. 1169-1177.
- Bertsch, K., Krauch, M., Stopfer, K., Haeussler, K., Herpertz, C. & Gamer, M. (2017) 'Interpersonal Threat Sensitivity in Borderline Personality Disorder: An Eye-Tracking Study', *J Pers Disord*, pp. 1-24.
- Bertsch, K., Schmidinger, I., Neumann, I. D. & Herpertz, S. C. (2013b) 'Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder', *Horm Behav*, 63(3), pp. 424-429.
- Bohus, M., Kleindienst, N., Limberger, M. F., Stieglitz, R. D., Domsalla, M., Chapman, A. L., Steil, R., Philipsen, A. & Wolf, M. (2009) 'The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties', *Psychopathology*, 42(1), pp. 32-39.
- Bohus, M. & Kroger, C. (2011) '[Psychopathology and psychotherapy of borderline personality disorder: state of the art]', *Nervenarzt*, 82(1), pp. 16-24.
- Brune, M. (2016) 'On the role of oxytocin in borderline personality disorder', *Br J Clin Psychol*, 55(3), pp. 287-304.
- Brune, M., Ebert, A., Kolb, M., Tas, C., Edel, M. A. & Roser, P. (2013) 'Oxytocin influences avoidant reactions to social threat in adults with borderline personality disorder', *Hum Psychopharmacol* 28(6), pp. 552-61.
- Buchheim, A. & George, C. (2011) *Attachment disorganization in borderline personality disorder and anxiety disorder, in Disorganized Attachment and Caregiving*, New York, Guilford
- Buchheim, A., George, C. & West, M. (2003) '[The adult attachment projective (AAP) - psychometric properties and new reserach results]', *Psychother Psychosom Med Psychol*, 53(9-10), pp. 419-427.
- Buchheim, A., Heinrichs, M., George, C., Pokorny, D., Koops, E., Henningsen, P., O'Connor, M. F. & Gundel, H. (2009) 'Oxytocin enhances the experience of attachment security', *Psychoneuroendocrinology*, 34(9), pp. 1417-1422.
- Bungert, M., Koppe, G., Niedtfeld, I., Vollstadt-Klein, S., Schmahl, C., Lis, S. & Bohus, M. (2015a) 'Pain Processing after Social Exclusion and Its Relation to

- Rejection Sensitivity in Borderline Personality Disorder', *PLoS One*, 10(8), e0133693.
- Bungert, M., Liebke, L., Thome, J., Haeussler, K., Bohus, M. & Lis, S. (2015b) 'Rejection sensitivity and symptom severity in patients with borderline personality disorder: effects of childhood maltreatment and self-esteem', *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*, 2, p. 4.
- Cechnicki, A. & Bielanska, A. (2017) 'The influence of early psychosocial intervention on the long-term clinical outcomes of people suffering from schizophrenia', *Psychiatr Pol*, 51(1), pp. 45-61.
- Chen, Z., Williams, K. D., Fitness, J. & Newton, N. C. (2008) 'When hurt will not heal: exploring the capacity to relive social and physical pain', *Psychol Sci*, 19(8), pp. 789-795.
- Chesin, M., Fertuck, E., Goodman, J., Lichenstein, S. & Stanley, B. (2015) 'The interaction between rejection sensitivity and emotional maltreatment in borderline personality disorder', *Psychopathology*, 48(1), pp. 31-35.
- Cyranowski, J. M., Hofkens, T. L., Frank, E., Seltman, H., Cai, H. M. & Amico, J. A. (2008) 'Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women', *Psychosom Med*, 70(9), pp. 967-975.
- Dal Monte, O., Noble, P. L., Turchi, J., Cummins, A. & Averbeck, B. B. (2014) 'CSF and blood oxytocin concentration changes following intranasal delivery in macaque', *PLoS One*, 9(8), e103677.
- De Panfilis, C., Riva, P., Preti, E., Cabrino, C. & Marchesi, C. (2015) 'When social inclusion is not enough: Implicit expectations of extreme inclusion in borderline personality disorder', *Personal Disord*, 6(4), pp. 301-309.
- Diamond, D., Levy, K. N., Clarkin, J. F., Fischer-Kern, M., Cain, N. M., Doering, S., Horz, S. & Buchheim, A. (2014) 'Attachment and mentalization in female patients with comorbid narcissistic and borderline personality disorder', *Personal Disord*, 5(4), pp. 428-433.
- Ditzen, B., Bradley, B. & Heim, C. M. (2012) 'Oxytocin and pair bonding: on possible influences during the life course', *Biol Psychiatry*, 72(3), pp. e3-4.
- Ditzen, B., Schaer, M., Gabriel, B., Bodenmann, G., Ehlert, U. & Heinrichs, M. (2009) 'Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict', *Biol Psychiatry*, 65(9), pp. 728-731.
- Dixon-Gordon, K. L., Gratz, K. L., Breetz, A. & Tull, M. (2013) 'A laboratory-based examination of responses to social rejection in borderline personality disorder: the mediating role of emotion dysregulation', *J Pers Disord*, 27(2), pp. 157-171.
- Domes, G., Heinrichs, M., Glascher, J., Buchel, C., Braus, D. F. & Herpertz, S. C. (2007a) 'Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence', *Biol Psychiatry*, 62(10), pp. 1187-1190.
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C. & Herpertz, S. C. (2007b) 'Oxytocin improves "mind-reading" in humans', *Biol Psychiatry*, 61(6), pp. 731-733.
- Domes, G., Kumbier, E., Heinrichs, M. & Herpertz, S. C. (2014) 'Oxytocin promotes facial emotion recognition and amygdala reactivity in adults with asperger syndrome', *Neuropsychopharmacology*, 39(3), pp. 698-706.
- Domes, G., Normann, C. & Heinrichs, M. (2016) 'The effect of oxytocin on attention to angry and happy faces in chronic depression', *BMC Psychiatry*, 16, p. 92.

- Domes, G., Steiner, A., Porges, S. W. & Heinrichs, M. (2013) 'Oxytocin differentially modulates eye gaze to naturalistic social signals of happiness and anger', *Psychoneuroendocrinology*, 38(7), pp. 1198-1202.
- Domsalla, M., Koppe, G., Niedtfeld, I., Vollstadt-Klein, S., Schmahl, C., Bohus, M. & Lis, S. (2014) 'Cerebral processing of social rejection in patients with borderline personality disorder', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9(11), pp. 1789-1797.
- Downey, G. & Feldman, S. I. (1996) 'Implications of rejection sensitivity for intimate relationships', *J Pers Soc Psychol*, 70(6), pp. 1327-1343.
- Dumontheil, I., Apperly, I. A. & Blakemore, S. J. (2010) 'Online usage of theory of mind continues to develop in late adolescence', *Dev Sci*, 13(2), pp. 331-338.
- Ebert, A., Edel, M. A., Gilbert, P. & Brune, M. (2017) 'Endogenous oxytocin is associated with the experience of compassion and recalled upbringing in Borderline Personality Disorder', *Depress Anxiety*. Epub ahead of print.
- Ebert, A., Kolb, M., Heller, J., Edel, M. A., Roser, P. & Brune, M. (2013) 'Modulation of interpersonal trust in borderline personality disorder by intranasal oxytocin and childhood trauma', *Soc Neurosci*, 8(4), pp. 305-313.
- Eisenberger, N. I. & Lieberman, M. D. (2004) 'Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain', *Trends Cogn Sci*, 8(7), pp. 294-300.
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D. & Williams, K. D. (2003) 'Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion', *Science*, 302(5643), pp. 290-292.
- Engel, M., Fritzsche, A. & Lincoln, T. M. (2015) 'Subclinical negative symptoms and the anticipation, experience and recall of emotions related to social interactions: An experimental study', *Psychiatry Res*, 230(2), pp. 350-356.
- Engel, M., Fritzsche, A. & Lincoln, T. M. (2016) 'Anticipation and experience of emotions in patients with schizophrenia and negative symptoms. An experimental study in a social context', *Schizophr Res*, 170(1), pp. 191-197.
- Evans, S., Shergill, S. S. & Averbeck, B. B. (2010) 'Oxytocin decreases aversion to angry faces in an associative learning task', *Neuropsychopharmacology*, 35(13), pp. 2502-2509.
- Feifel, D. (2012) 'Oxytocin as a potential therapeutic target for schizophrenia and other neuropsychiatric conditions', *Neuropsychopharmacology*, 37(1), pp. 304-305.
- 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. (2010) 'Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients', *Biol Psychiatry*, 68(7), pp. 678-680.
- Feldman, R., Gordon, I., Influx, M., Gutbir, T. & Ebstein, R. P. (2013) 'Parental oxytocin and early caregiving jointly shape children's oxytocin response and social reciprocity', *Neuropsychopharmacology*, 38(7), pp. 1154-1162.
- Feldman, R., Weller, A., Zagoory-Sharon, O. & Levine, A. (2007) 'Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding', *Psychol Sci*, 18(11), pp. 965-970.
- Feldman, R., Zagoory-Sharon, O., Weisman, O., Schneiderman, I., Gordon, I., Maoz, R., Shalev, I. & Ebstein, R. P. (2012) 'Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes', *Biol Psychiatry*, 72(3), pp. 175-181.
- Fertuck, E. A., Grinband, J. & Stanley, B. (2013) 'Facial trust appraisal negatively biased in borderline personality disorder', *Psychiatry Res*, 207(3), pp. 195-202.

- First, M. B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W. (1995) *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I)*. New York State Psychiatric Institute, New York.
- Frasch, A., Zetsche, T., Steiger, A. & Jirikowski, G. F. (1995) 'Reduction of plasma oxytocin levels in patients suffering from major depression', *Adv Exp Med Biol*, 395, pp. 257-258.
- Gamer, M., Zurowski, B. & Buchel, C. (2010) 'Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(20), pp. 9400-9405.
- George, C. & West, M. (2011) 'The Adult Attachment Projective Picture System: integrating attachment into clinical assessment', *J Pers Assess*, 93(5), pp. 407-416.
- Gerra, L. M., Gerra, G., Mercolini, L., Manfredini, M., Somaini, L., Pieri, C. M., Antonioni, M., Protti, M., Ossola, P. & Marchesi, C. (2017) 'Increased oxytocin levels among abstinent heroin addicts: Association with aggressiveness, psychiatric symptoms and perceived childhood neglect', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 75, pp. 70-76.
- Gimpl, G. & Fahrenholz, F. (2001) 'The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation', *Physiol Rev*, 81(2), pp. 629-683.
- Goldman, M., Marlow-O'Connor, M., Torres, I. & Carter, C. S. (2008) 'Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits', *Schizophr Res*, 98(1-3), pp. 247-255.
- Gonzaga, G. C., Turner, R. A., Keltner, D., Campos, B. & Altemus, M. (2006) 'Romantic love and sexual desire in close relationships', *Emotion*, 6(2), pp. 163-179.
- Green, L., Fein, D., Modahl, C., Feinstein, C., Waterhouse, L. & Morris, M. (2001) 'Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms', *Biol Psychiatry*, 50(8), pp. 609-613.
- Gross, J. J., & Levenson, R. W. (1995) 'Emotion elicitation using films.', *Cognition and Emotion*, 9(1), pp. 87-108.
- Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Lambert, T. J. & Hickie, I. B. (2010) 'Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders', *Biol Psychiatry*, 67(7), pp. 692-694.
- Gutz, L., Renneberg, B., Roepke, S. & Niedeggen, M. (2015) 'Neural processing of social participation in borderline personality disorder and social anxiety disorder', *J Abnorm Psychol*, 124(2), pp. 421-431.
- Gutz, L., Roepke, S. & Renneberg, B. (2016) 'Cognitive and affective processing of social exclusion in borderline personality disorder and social anxiety disorder', *Behav Res Ther*, 87, pp. 70-75.
- Haas, B. W., Filkowski, M. M., Cochran, R. N., Denison, L., Ishak, A., Nishitani, S. & Smith, A. K. (2016) 'Epigenetic modification of OXT and human sociability', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(27), pp. E3816-3823.
- Hamilton, M. (1960) 'A rating scale for depression', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, pp. 56-62.
- Hartgerink, C. H., van Beest, I., Wicherts, J. M. & Williams, K. D. (2015) 'The ordinal effects of ostracism: a meta-analysis of 120 Cyberball studies', *PLoS One*, 10(5), e0127002.
- Heeren, A., Dricot, L., Billieux, J., Philippot, P., Grynberg, D., de Timary, P. & Maurage, P. (2017) 'Correlates of Social Exclusion in Social Anxiety Disorder: An fMRI study', *Sci Rep*, 7(1), p. 260.

- Heim, C., Young, L. J., Newport, D. J., Mletzko, T., Miller, A. H. & Nemeroff, C. B. (2009) 'Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse', *Mol Psychiatry*, 14(10), pp. 954-958.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C. & Ehlert, U. (2003) 'Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress', *Biol Psychiatry*, 54(12), pp. 1389-1398.
- Heinrichs, M., von Dawans, B. & Domes, G. (2009) 'Oxytocin, vasopressin, and human social behavior', *Front Neuroendocrinol*, 30(4), pp. 548-557.
- Hentze, C., Walter, H., Schramm, E., Drost, S., Schoepf, D., Fangmeier, T., Mattern, M., Normann, C., Zobel, I. & Schnell, K. (2016) 'Functional Correlates of childhood maltreatment and symptom severity during affective theory of mind tasks in chronic depression', *Psychiatry Res*, 250, pp. 1-11.
- Herpertz, S. C. & Bertsch, K. (2015) 'A New Perspective on the Pathophysiology of Borderline Personality Disorder: A Model of the Role of Oxytocin', *Am J Psychiatry*, 172(9), pp. 840-851.
- Hoge, E. A., Pollack, M. H., Kaufman, R. E., Zak, P. J. & Simon, N. M. (2008) 'Oxytocin levels in social anxiety disorder', *CNS Neurosci Ther*, 14(3), pp. 165-170.
- Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostou, E. & Wasserman, S. (2007) 'Oxytocin increases retention of social cognition in autism', *Biol Psychiatry*, 61(4), pp. 498-503.
- Hurlemann, R., Patin, A., Onur, O. A., Cohen, M. X., Baumgartner, T., Metzler, S., Dziobek, I., Gallinat, J., Wagner, M., Maier, W. & Kendrick, K. M. (2010) 'Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans', *J Neurosci*, 30(14), pp. 4999-5007.
- Insel, T. R. (1997) 'A neurobiological basis of social attachment', *Am J Psychiatry*, 154(6), pp. 726-735.
- Jansen, L. M., Gispen-de Wied, C. C., Wiegant, V. M., Westenberg, H. G., Lahuis, B. E. & van Engeland, H. (2006) 'Autonomic and neuroendocrine responses to a psychosocial stressor in adults with autistic spectrum disorder', *J Autism Dev Disord*, 36(7), pp. 891-899.
- Javaras, K. N., Zanarini, M. C., Hudson, J. I., Greenfield, S. F. & Gunderson, J. G. (2017) 'Functional outcomes in community-based adults with borderline personality disorder', *J Psychiatr Res*, 89, pp. 105-114.
- Jeung, H. & Herpertz, S. C. (2014) 'Impairments of interpersonal functioning: empathy and intimacy in borderline personality disorder', *Psychopathology*, 47(4), pp. 220-234.
- Jobst, A., Brakemeier, E. L., Buchheim, A., Caspar, F., Cuijpers, P., Ebmeier, K. P., Falkai, P., Jan van der Gaag, R., Gaebel, W., Herpertz, S., Kurimay, T., Sabass, L., Schnell, K., Schramm, E., Torrent, C., Wasserman, D., Wiersma, J. & Padberg, F. (2016) 'European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe', *Eur Psychiatry*, 33, pp. 18-36.
- Kagerbauer, S. M., Martin, J., Schuster, T., Blobner, M., Kochs, E. F. & Landgraf, R. (2013) 'Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid', *J Neuroendocrinol*, 25(7), pp. 668-673.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987) 'The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia', *Schizophr Bull*, 13(2), pp. 261-276.
- Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Gelenberg, A. J., Markowitz, J. C., Nemeroff, C. B., Russell, J. M., Thase, M. E.,

- Trivedi, M. H. & Zajecka, J. (2000) 'A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression', *N Engl J Med*, 342(20), pp. 1462-1470.
- Kendrick, K. M., Keverne, E. B. & Baldwin, B. A. (1987) 'Intracerebroventricular oxytocin stimulates maternal behaviour in the sheep', *Neuroendocrinology*, 46(1), pp. 56-61.
- Keri, S., Kiss, I. & Kelemen, O. (2009) 'Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia', *Soc Neurosci*, 4(4), pp. 287-293.
- Kerr, N. L. & Levine, J. M. (2008) 'The detection of social exclusion: evolution and beyond', *Group. Dyn. Theor. Res. Prac.*, 12, pp. 39-52.
- Kiesler, D. (1996) 'Contemporary Interpersonal Theory and Research: Personality, Psychopathology, and Psychotherapy. New York: John Wiley.'
- King-Casas, B., Sharp, C., Lomax-Bream, L., Lohrenz, T., Fonagy, P. & Montague, P. R. (2008) 'The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder', *Science*, 321(5890), pp. 806-810.
- Kirsch, P. (2015) 'Oxytocin in the socioemotional brain: implications for psychiatric disorders', *Dialogues Clin Neurosci*, 17(4), pp. 463-476.
- Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., Gruppe, H., Mattay, V. S., Gallhofer, B. & Meyer-Lindenberg, A. (2005) 'Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans', *J Neurosci*, 25(49), pp. 11489-11493.
- Klengel, T., Pape, J., Binder, E. B. & Mehta, D. (2014) 'The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders', *Neuropharmacology*, 80, pp. 115-132.
- Klinitzke, G., Romppel, M., Hauser, W., Brahler, E. & Glaesmer, H. (2012) '[The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): psychometric characteristics in a representative sample of the general population]', *Psychother Psychosom Med Psychol*, 62(2), pp. 47-51.
- Knobloch, H. S., Charlet, A., Hoffmann, L. C., Eliava, M., Khrulev, S., Cetin, A. H., Osten, P., Schwarz, M. K., Seeburg, P. H., Stoop, R. & Grinevich, V. (2012) 'Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response', *Neuron*, 73(3), pp. 553-566.
- Kocsis, J. H., Gelenberg, A. J., Rothbaum, B. O., Klein, D. N., Trivedi, M. H., Manber, R., Keller, M. B., Leon, A. C., Wisniewski, S. R., Arnow, B. A., Markowitz, J. C. & Thase, M. E. (2009) 'Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression: the REVAMP Trial', *Arch Gen Psychiatry*, 66(11), pp. 1178-1188.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U. & Fehr, E. (2005) 'Oxytocin increases trust in humans', *Nature*, 435(7042), pp. 673-676.
- Kumar, P., Waiter, G. D., Dubois, M., Milders, M., Reid, I. & Steele, J. D. (2017) 'Increased neural response to social rejection in major depression', *Depress Anxiety*, 34(11), pp. 1049-1056.
- Kumsta, R., Hummel, E., Chen, F. S. & Heinrichs, M. (2013) 'Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience', *Front Neurosci*, 7, p. 83.
- Kumsta, R., Kreppner, J., Rutter, M., Beckett, C., Castle, J., Stevens, S. & Sonuga-Barke, E. J. (2010) 'III. Deprivation-specific psychological patterns', *Monogr Soc Res Child Dev*, 75(1), pp. 48-78.

- Kveraga, K., Boshyan, J., Adams, R. B., Jr., Mote, J., Betz, N., Ward, N., Hadjikhani, N., Bar, M. & Barrett, L. F. (2015) 'If it bleeds, it leads: separating threat from mere negativity', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(1), pp. 28-35.
- Leng, G. & Sabatier, N. (2016) 'Measuring Oxytocin and Vasopressin: Bioassays, Immunoassays and Random Numbers', *J Neuroendocrinol*, 28(10).
- Linehan, M. M. (1993) *Cognitive-Behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder*, New York, Guilford
- Lischke, A., Berger, C., Prehn, K., Heinrichs, M., Herpertz, S. C. & Domes, G. (2012) 'Intranasal oxytocin enhances emotion recognition from dynamic facial expressions and leaves eye-gaze unaffected', *Psychoneuroendocrinology*, 37(4), pp. 475-481.
- Macdonald, K. & Macdonald, T. M. (2010) 'The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans', *Harv Rev Psychiatry*, 18(1), pp. 1-21.
- Maner, J. K., DeWall, C. N., Baumeister, R. F. & Schaller, M. (2007) 'Does social exclusion motivate interpersonal reconnection? Resolving the "porcupine problem"', *J Pers Soc Psychol*, 92(1), pp. 42-55.
- Massey, S. H., Backes, K. A. & Schutte, S. A. (2016) 'Plasma Oxytocin concentrations and depressive symptoms: a review of current evidence and directions for future research', *Depress Anxiety*, 33(4), pp. 316-322.
- Mattern, M., Walter, H., Hentze, C., Schramm, E., Drost, S., Schoepf, D., Fangmeier, T., Normann, C., Zobel, I. & Schnell, K. (2015) 'Behavioral evidence for an impairment of affective theory of mind capabilities in chronic depression', *Psychopathology*, 48(4), pp. 240-250.
- McCullough, J. P. (2000) 'Treatment for chronic depression: cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP)', *New York: The Guilford Press*.
- McCullough, J. P., Jr. (2003) 'Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)', *J Clin Psychol*, 59(8), pp. 833-846.
- McCullough, M. E., Churchland, P. S. & Mendez, A. J. (2013) 'Problems with measuring peripheral oxytocin: can the data on oxytocin and human behavior be trusted?', *Neurosci Biobehav Rev*, 37(8), pp. 1485-1492.
- McQuaid, R. J., McInnis, O. A., Matheson, K. & Anisman, H. (2015) 'Distress of ostracism: oxytocin receptor gene polymorphism confers sensitivity to social exclusion', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(8), pp. 1153-1159.
- McQuaid, R. J., McInnis, O. A., Paric, A., Al-Yawer, F., Matheson, K. & Anisman, H. (2016) 'Relations between plasma oxytocin and cortisol: The stress buffering role of social support', *Neurobiol Stress*, 3, pp. 52-60.
- Miano, A., Fertuck, E. A., Arntz, A. & Stanley, B. (2013) 'Rejection sensitivity is a mediator between borderline personality disorder features and facial trust appraisal', *J Pers Disord*, 27(4), pp. 442-456.
- Missig, G., Ayers, L. W., Schulkin, J. & Rosen, J. B. (2010) 'Oxytocin reduces background anxiety in a fear-potentiated startle paradigm', *Neuropsychopharmacology*, 35(13), pp. 2607-2616.
- Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C. & Levin, H. (1998) 'Plasma oxytocin levels in autistic children', *Biol Psychiatry*, 43(4), pp. 270-277.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. (1979) 'A new depression scale designed to be sensitive to change', *Br J Psychiatry*, 134, pp. 382-389.

- Myers, A. J., Williams, L., Gatt, J. M., McAuley-Clark, E. Z., Dobson-Stone, C., Schofield, P. R. & Nemeroff, C. B. (2014) 'Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress', *J Psychiatr Res*, 59, pp. 93-100.
- Negele, A., Kaufhold, J., Kallenbach, L. & Leuzinger-Bohleber, M. (2015) 'Childhood Trauma and Its Relation to Chronic Depression in Adulthood', *Depress Res Treat*, 2015, p. 650804.
- Neumann, I. D. (2007) 'Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain', *Biochem Soc Trans*, 35(Pt 5), pp. 1252-1257.
- Ozsoy, S., Esel, E. & Kula, M. (2009) 'Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment', *Psychiatry Res*, 169(3), pp. 249-252.
- Pape, J. C. & Binder, E. B. (2014) '[Psychological trauma as risk for delayed psychiatric disorders: epigenetic mechanisms]', *Nervenarzt*, 85(11), pp. 1382-1389.
- Parker, K. J., Kenna, H. A., Zeitzer, J. M., Keller, J., Blasey, C. M., Amico, J. A. & Schatzberg, A. F. (2010) 'Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression', *Psychiatry Res*, 178(2), pp. 359-362.
- Pierrehumbert, B., Torrisi, R., Laufer, D., Halfon, O., Ansermet, F. & Beck Popovic, M. (2010) 'Oxytocin response to an experimental psychosocial challenge in adults exposed to traumatic experiences during childhood or adolescence', *Neuroscience*, 166(1), pp. 168-177.
- Pitman, R. K., Orr, S. P. & Lasko, N. B. (1993) 'Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder', *Psychiatry Res*, 48(2), pp. 107-117.
- Pitts, A. F., Samuelson, S. D., Meller, W. H., Bissette, G., Nemeroff, C. B. & Kathol, R. G. (1995) 'Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone, vasopressin, and oxytocin concentrations in treated patients with major depression and controls', *Biol Psychiatry*, 38(5), pp. 330-335.
- Porges, S. W. (2009) 'The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system', *Cleve Clin J Med*, 76 Suppl 2, pp. 86-90.
- Puetz, V. B., Kohn, N., Dahmen, B., Zvyagintsev, M., Schuppen, A., Schultz, R. T., Heim, C. M., Fink, G. R., Herpertz-Dahlmann, B. & Konrad, K. (2014) 'Neural response to social rejection in children with early separation experiences', *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53(12), pp. 1328-1337 e1328.
- Renneberg, B., Herm, K., Hahn, A., Staebler, K., Lammers, C. H. & Roepke, S. (2012) 'Perception of social participation in borderline personality disorder', *Clin Psychol Psychother*, 19(6), pp. 473-480.
- Renneberg, B., Heyn, K., Gebhard, R., Bachmann, S., Unoka, Z., Seres, I., Aspan, N., Bodi, N., Keri, S., Thielmann, I., Hilbig, B. E., Niedtfeld, I., Seres, I., Unoka, Z., Keri, S., Kveraga, K., Boshyan, J., Adams, R. B., Jr., Mote, J., Betz, N., Ward, N., Hadjikhani, N., Bar, M. & Barrett, L. F. (2005) 'Facial expression of emotions in borderline personality disorder and depression', *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 36(3), pp. 183-196.
- Repetti, R. L., Taylor, S. E. & Seeman, T. E. (2002) 'Risky families: family social environments and the mental and physical health of offspring', *Psychol Bull*, 128(2), pp. 330-366.
- Riem, M. M., Bakermans-Kranenburg, M. J., Huffmeijer, R. & van Ijzendoorn, M. H. (2013) 'Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded

- fellow player? A randomized-controlled trial with Cyberball', *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), pp. 1418-1425.
- Salonia, A., Nappi, R. E., Pontillo, M., Daverio, R., Smeraldi, A., Briganti, A., Fabbri, F., Zanni, G., Rigatti, P. & Montorsi, F. (2005) 'Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women', *Horm Behav*, 47(2), pp. 164-169.
- Savage, M. & Lenzenweger, M. F. (2017) 'The Impact of Social Exclusion on "Reading the Mind in the Eyes" Performance in Relation to Borderline Personality Disorder Features', *J Pers Disord*, pp. 1-22.
- Schramm, E., Caspar, F. & Berger, M. (2006) 'A specific therapy for chronic depression. McCullough's Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy', *Nervenarzt*, 77(3), pp. 355-370.
- Schramm, E., Hautzinger, M., Zobel, I., Kriston, L., Berger, M. & Harter, M. (2011a) 'Comparative efficacy of the Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy versus supportive psychotherapy for early onset chronic depression: design and rationale of a multisite randomized controlled trial', *BMC Psychiatry*, 11, p. 134.
- Schramm, E. & Klein, J. (2012) 'Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy - Störungsspezifische Behandlung chronischer Depressionen', *Neurotransmitter*, 5.
- Schramm, E., Zobel, I., Dykieriek, P., Kech, S., Brakemeier, E. L., Kulz, A. & Berger, M. (2011b) 'Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus interpersonal psychotherapy for early-onset chronic depression: a randomized pilot study', *J Affect Disord*, 129(1-3), pp. 109-116.
- Schulze, L., Lischke, A., Greif, J., Herpertz, S. C., Heinrichs, M. & Domes, G. (2011) 'Oxytocin increases recognition of masked emotional faces', *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), pp. 1378-1382.
- Seres, I., Unoka, Z. & Keri, S. (2009) 'The broken trust and cooperation in borderline personality disorder', *Neuroreport*, 20(4), pp. 388-392.
- Shearin, E. N. & Linehan, M. M. (1994) 'Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder: theoretical and empirical foundations', *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 379, pp. 61-68.
- Simeon, D., Bartz, J., Hamilton, H., Crystal, S., Braun, A., Ketay, S. & Hollander, E. (2011) 'Oxytocin administration attenuates stress reactivity in borderline personality disorder: a pilot study', *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), pp. 1418-1421.
- Skrundz, M., Bolten, M., Nast, I., Hellhammer, D. H. & Meinlschmidt, G. (2011) 'Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression', *Neuropsychopharmacology*, 36(9), pp. 1886-1893.
- Smearman, E. L., Almli, L. M., Conneely, K. N., Brody, G. H., Sales, J. M., Bradley, B., Ressler, K. J. & Smith, A. K. (2016) 'Oxytocin Receptor Genetic and Epigenetic Variations: Association With Child Abuse and Adult Psychiatric Symptoms', *Child Dev*, 87(1), pp. 122-134.
- Staebler, K., Gebhard, R., Barnett, W. & Renneberg, B. (2009) 'Emotional responses in borderline personality disorder and depression: assessment during an acute crisis and 8 months later', *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 40(1), pp. 85-97.
- Staebler, K., Helbing, E., Rosenbach, C. & Renneberg, B. (2011a) 'Rejection sensitivity and borderline personality disorder', *Clin Psychol Psychother*, 18(4), pp. 275-283.

- Staebler, K., Renneberg, B., Stopsack, M., Fiedler, P., Weiler, M. & Roepke, S. (2011b) 'Facial emotional expression in reaction to social exclusion in borderline personality disorder', *Psychol Med*, 41(9), pp. 1929-1938.
- Stanley, B. & Siever, L. J. (2010) 'The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model', *Am J Psychiatry*, 167(1), pp. 24-39.
- Stone, M. H. 'Long-Term Course of Borderline Personality Disorder', *Psychodyn Psychiatry*, 44(3), pp. 449-474.
- Striepens, N., Kendrick, K. M., Hanking, V., Landgraf, R., Wullner, U., Maier, W. & Hurlmann, R. (2013) 'Elevated cerebrospinal fluid and blood concentrations of oxytocin following its intranasal administration in humans', *Sci Rep*, 3, p. 3440.
- Striepens, N., Kendrick, K. M., Maier, W. & Hurlmann, R. (2011) 'Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential', *Front Neuroendocrinol*, 32(4), pp. 426-450.
- Szeto, A., McCabe, P. M., Nation, D. A., Tabak, B. A., Rossetti, M. A., McCullough, M. E., Schneiderman, N. & Mendez, A. J. (2011) 'Evaluation of enzyme immunoassay and radioimmunoassay methods for the measurement of plasma oxytocin', *Psychosom Med*, 73(5), pp. 393-400.
- Taylor, S. E., Saphire-Bernstein, S. & Seeman, T. E. (2010) 'Are plasma oxytocin in women and plasma vasopressin in men biomarkers of distressed pair-bond relationships?', *Psychol Sci*, 21(1), pp. 3-7.
- Thielmann, I., Hilbig, B. E. & Niedtfeld, I. (2014) 'Willing to give but not to forgive: borderline personality features and cooperative behavior', *J Pers Disord*, 28(6), pp. 778-795.
- Unoka, Z., Seres, I., Aspan, N., Bodi, N. & Keri, S. (2009) 'Trust game reveals restricted interpersonal transactions in patients with borderline personality disorder', *J Pers Disord*, 23(4), pp. 399-409.
- van der Kolk, B. A., Hostetler, A., Herron, N. & Fisler, R. E. (1994) 'Trauma and the development of borderline personality disorder', *Psychiatr Clin North Am*, 17(4), pp. 715-730.
- Walker, S. C., Trotter, P. D., Swaney, W. T., Marshall, A. & McGlone, F. P. (2017) 'C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions?', *Neuropeptides*, 64, pp. 27-38.
- Wang, H., Braun, C. & Enck, P. (2017) 'How the brain reacts to social stress (exclusion) - A scoping review', *Neurosci Biobehav Rev*, 80, pp. 80-88.
- Weisman, O., Zagoory-Sharon, O. & Feldman, R. (2012) 'Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement', *Biol Psychiatry*, 72(12), pp. 982-989.
- Wiersma, J. E., van Schaik, D. J., van Oppen, P., McCullough, J. P., Jr., Schoevers, R. A., Dekker, J. J., Blom, M. B., Maas, K., Smit, J. H., Penninx, B. W. & Beekman, A. T. (2008) 'Treatment of chronically depressed patients: a multisite randomized controlled trial testing the effectiveness of 'Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy' (CBASP) for chronic depressions versus usual secondary care', *BMC Psychiatry*, 8, p. 18.
- Wilbertz, G., Brakemeier, E. L., Zobel, I., Harter, M. & Schramm, E. (2010) 'Exploring preoperational features in chronic depression', *J Affect Disord*, 124(3), pp. 262-269.
- Williams, K. D. (2007) 'Ostracism', *Annu Rev Psychol*, 58, pp. 425-452.
- Williams, K. D., Cheung, C. K. & Choi, W. (2000) 'Cyberostracism: effects of being ignored over the Internet', *J Pers Soc Psychol*, 79(5), pp. 748-762.

- Williams, K. D. & Jarvis, B. (2006) 'Cyberball: a program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance', *Behav Res Methods*, 38(1), pp. 174-180.
- Wisner Fries, A. B., Ziegler, T. E., Kurian, J. R., Jacoris, S. & Pollak, S. D. (2005) 'Early experience in humans is associated with changes in neuropeptides critical for regulating social behavior', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(47), pp. 17237-17240.
- Yuen, K. W., Garner, J. P., Carson, D. S., Keller, J., Lembke, A., Hyde, S. A., Kenna, H. A., Tennakoon, L., Schatzberg, A. F. & Parker, K. J. (2014) 'Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol', *J Psychiatr Res*, 51, pp. 30-36.
- Zak, P. J., Kurzban, R. & Matzner, W. T. (2005) 'Oxytocin is associated with human trustworthiness', *Horm Behav*, 48(5), pp. 522-527.
- Zhang, Q., Li, X., Wang, K., Zhou, X., Dong, Y., Zhang, L., Xie, W., Mu, J., Li, H., Zhu, C. & Yu, F. (2017) 'Dull to Social Acceptance Rather than Sensitivity to Social Ostracism in Interpersonal Interaction for Depression: Behavioral and Electrophysiological Evidence from Cyberball Tasks', *Front Hum Neurosci*, 11, p. 162.
- Zobel, I., Werden, D., Linster, H., Dykieriek, P., Drieling, T., Berger, M. & Schramm, E. (2010) 'Theory of mind deficits in chronically depressed patients', *Depress Anxiety*, 27(9), pp. 821-828.

7. Anlagen

7.1 Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

19 Originalarbeiten in Peer-Reviewed-Journals,

- davon 10 als Erst- oder Letztautorin (davon 1 aus Dissertationsdaten)
- kumulativer Impact-Factor: 59,41
- H-Faktor: 8

8 weitere Originalarbeiten

CHRONOLOGISCHES VERZEICHNIS DER ORIGINALARBEITEN, PEER-REVIEWED-JOURNALS

1. Oxytocin plasma levels predict the outcome of psychotherapy: A pilot study in chronic depression

Jobst A, Sabaß L, Hall D, Brücklmeier B, Buchheim A, Hall J, Sarubin N, Zill P, Falkai P, Brakemeier EL, Padberg F

J Affect Disord. 2017. Oct 24 ;227:206-213. doi: 10.1016/j.jad.2017.10.037. [Epub ahead of print] PMID: 29100154

IF 3.43

2. Oxytocin promotes altruistic punishment

Aydogan G, Furtner NC, Kern B, **Jobst A**, Müller N, Kocher MG

Soc Cogn Affect Neurosci. 2017; Nov 1; 12(11):1740-1747. doi: 10.1093/scan/nsx101. PMID: 28981891

IF 3.94

3. Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy as group psychotherapy for chronically depressed inpatients: a naturalistic multicenter feasibility trial

Sabaß L, Padberg F, Normann C, Engel V, Konrad C, Helmle K, **Jobst A**, Worlitu A, Brakemeier EL

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Sep 17. doi: 10.1007/s00406-017-0843-5. [Epub ahead of print] PMID: 28956140

IF 3.57

4. The Detrimental Effects of Oxytocin-Induced Conformity on Dishonesty in Competition.

Aydogan G, **Jobst A**, D'Ardenne K, Müller N, Kocher MG.

Psychol. Sci. 2017 Jun;28(6):751-759. doi: 10.1177/0956797617695100. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28388303

IF 5.48 (2015/16)

5. Attachment representations, patterns of emotion regulation, and social exclusion in patients with chronic and episodic depression and healthy controls.

Bauriedl-Schmidt C*, **Jobst A***, Gander M, Seidl E, Sabaß L, Sarubin N, Mauer C, Padberg F, Buchheim A.

J Affect Disord. 2017 Mar 1;210:130-138. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.030. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28033520

*geteilte Erstautorenschaft

IF 3.43

6. Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms.

Jobst A, Krause D, Maiwald C, Härtl K, Myint AM, Kästner R, Obermeier M, Padberg F, Brücklmeier B, Weidinger E, Kieper S, Schwarz M, Zill P, Müller N.

Arch Womens Ment Health. 2016 Aug; 19(4):571-9. doi: 10.1007/s00737-016-0644-2. PMID: 27320943

IF 2,61

7. European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe.

Jobst A, Brakemeier EL, Buchheim A, Caspar F, Cuijpers P, Ebmeier KP, Falkai P, Jan van der Gaag R, Gaebel W, Herpertz S, Kurimay T, Sabaß L, Schnell K, Schramm E, Torrent C, Wasserman D, Wiersma J, Padberg F.

Eur Psychiatry. 2016 Mar; 33:18-36. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.12.003. Epub 2016 Feb 6. Review. PMID: 26854984

IF 3.91

8. Lower Oxytocin Plasma Levels in Borderline Patients with Unresolved Attachment Representations.

Jobst A*, Padberg F*, Mauer MC, Daltrozzo T, Bauriedl-Schmidt C, Sabass L, Sarubin N, Falkai P, Renneberg B, Zill P, Gander M, Buchheim A.

Front Hum Neurosci. 2016 Mar 30;10:125. doi: 10.3389/fnhum.2016.00125. eCollection 2016. PMID: 27064696

*geteilte Erstautorenschaft

IF 3.63

9. Transcutaneous Non-invasive Nerve Stimulation (tVNS) in the Treatment of Schizophrenia: a Bicentric Randomized-Controlled Pilot Study.

Hasan A, Wolff-Menzler C, Pfeiffer S, Falkai P, Weidinger E, **Jobst A**, Hoell I, Malchow B, Yeganeh-Doost P, Strube W, Quast S, Müller N, Wobrock T.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Oct; 265(7):589-600. doi: 10.1007/s00406-015-0618-9. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26210303

IF: 4.11

10. Erste Analyse der psychometrischen Eigenschaften und Struktur der deutschsprachigen 10- und 25-ItemVersion der Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC).

Sarubin N, Gutt D, Giegling I, Bühner M, Hilbert S, Krähenmann O, Wollf M, **Jobst A**, Sabaß L, Rujescu D, Falkai P, Padberg F.

Zeitschrift für Gesundheitspsychologie. 2015; 23 (3), 1-11

IF: 0.53

11. Neuroticism and extraversion as mediators between positive/negative life events and resilience.

Sarubin N, Wolf M, Giegling I, Hilbert S, Naumann F, Gutt D, **Jobst A**, Sabaß L, Falkai P, Rujescu D, Bühner M, Padberg F.

Pers Individ Dif. 2015 April; 82: 193–198.

IF: 1.82

12. Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression.

Jobst A, Sabass L, Palagyi A, Bauriedl-Schmidt C, Mauer MC, Sarubin N, Buchheim A, Renneberg B, Falkai P, Zill P, Padberg F.

J Psychiatr Res. 2015 Jan; 60:170-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.11.001. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25466833

IF: 4.09

13. Quality of life in Ethiopia's street youth at a rehabilitation center and the association with trauma.

Mannert K, Dehning S, Krause D, Leitner B, Rieder G, Siebeck M, Tesfaye M, Abera M, Hailesilassie H, Tesfay K, **Jobst A**.

J Trauma Stress. 2014 Oct; 27(5):593-601. doi: 10.1002/jts.21953. PMID: 25322888

IF: 2.08

14. Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients.

Jobst A*, Dehning S*, Ruf S, Notz T, Buchheim A, Henning-Fast K, Meißner D, Meyer S, Bondy B, Müller N, Zill P.

Acta Neuropsychiatr. 2014 Dec; 26(6):347-55. doi: 10.1017/neu.2014.20. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25288094

*geteilte Erstautorenschaft

IF: 0.64

15. Depression and Diabetes in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia.

Dejene S, Negash A, Tesfay K, **Jobst A** and Abera M.

J Psychiatry (African Journal of Psychiatry). 2014, 17:3

IF: 0.87

16. Tourette syndrome is associated with insecure attachment and higher aggression.

Dehning S, Burger MB, Krause D, **Jobst A**, Yundina E, Müller N, Meyer S, Zill P, Buchheim A.

Int J Neurosci. 2014 Dec; 26(6):347-55. doi: 10.3109/00207454.2014.951040. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25185020

IF: 1.53

17. Social exclusion leads to divergent changes of oxytocin levels in borderline patients and healthy subjects.

Jobst A, Albert A, Bauriedl-Schmidt C, Mauer MC, Renneberg B, Buchheim A, Sabass L, Falkai P, Zill P, Padberg F.

Psychother Psychosom. 2014; 83(4):252-4. doi: 10.1159/000358526. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24969030

IF: 9.37

18. Prenatal immunologic predictors of postpartum depressive symptoms: a prospective study for potential diagnostic markers.

Krause D, **Jobst A**, Kirchberg F, Kieper S, Härtl K, Kästner R, Myint AM, Müller N, Schwarz MJ.

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2014 Oct; 264(7):615-24. doi: 10.1007/s00406-014-0494-8. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24595743

IF: 3.36

19. Einstellung von Psychotherapeuten gegenüber der Behandlung von Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung.

Jobst A, Hörz S, Birkhofer A, Martius P, Rentrop M.

Psychother Psych Med. 2010 Mar-Apr;60(3-4):126-131. doi: 10.1055/s-0029-1220764. Epub 2009 May 18. PMID: 19452423 (Dissertation)

IF: 1.01

CHRONOLOGISCHES VERZEICHNIS WEITERER PUBLIKATIONEN

1. Die Psychiatrie – Ausbildung zum Ärztlichen Psychotherapeuten – Viele Wege – Ein Ziel

Jobst A

Die Psychiatrie. Schattauer. 1-2017

2. Mindfulness and pathological dissociation fully mediate the association of childhood abuse and PTSD symptomatology

Kratzer L, Heinz P, Pfitzer F, Padberg F, Jobst A, Schennach R

European Journal of Trauma & Dissociation. 2017 Juli; doi 10.1016/j.ejtd.2017.06.004

3. Psychiatrische Frischzellenkur für Äthiopien

Dehning S, **Jobst A**, Adorjan K

MMW Fortschr Med. 2016 Jan;158(1):24-25. doi: 10.1007/s15006-016-7688-0. German. PMID: 28924778

4. Psychotherapie der chronischen Depression

Padberg F, Sabaß L, Dewald-Kaufmann J, **Jobst A**

Nervenheilkunde. 11/2015

5. Interpersonelle Probleme und das Oxytocin-System bei der Borderline-Störung

Jobst A, Padberg F, Buchheim A.

Persönlichkeitsstörungen 2014; 18:167-176

6. Komplexe affektive Erkrankungen – eine klinische Herausforderung

Jobst A, Sabaß L, Falkai P, Padberg F.

Die Psychiatrie. Schattauer. 3-2014

7. Moderne Psychiatrie im Einklang mit traditionellen Heilmethoden.

Dehning S, **Jobst A**, Siebeck M, Müller N:

Deutsches Ärzteblatt, Jg.108, Heft 42, Oktober 2011

8. Heiliges Wasser gegen den „bösen Blick“.

Jobst A, Dehning S, Siebeck M, Müller N

Deutsches Ärzteblatt Studierende, Heft 3/2011

7.2 Lebenslauf

In der elektronischen Version wurde auf den Lebenslauf verzichtet.

7.3 Danksagung

Dankeschön an:

Meinen Chef und Fachmentoratsvorsitzenden Prof. Dr. Peter Falkai, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Habilitationsarbeit unter seiner Leitung zu einem erfolgreichen Ende zu führen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Frank Padberg für das Erkennen meiner Fähigkeit, eine Habilitation zu beginnen und erfolgreich abzuschließen, für die jahrelange Betreuung und unermüdliche Unterstützung, seine ständige Diskussionsbereitschaft und freundschaftliche Begleitung.

Die Mitarbeiter und Doktoranden der Arbeitsgruppe Psychotherapieforschung, insbesondere an Dr. Lena Sabaß, Prof. Dr. Julia Dewald-Kaufmann, Dr. Christine Bauriedl-Schmidt, Anna Albert, Tanja Daltrozzo, Jonathan Hall und Debora Hall

Die Arbeitsgruppe Global Mental Health insbesondere an PD Dr. Sandra Dehning, Prof. Dr. Markos Tesfaye, Dr. Wolfgang Krahl und Prof. Dr. Norbert Müller

Das Center for International Health (CIH^{LMU}) und besonders an Prof. Dr. Matthias Siebeck für seine Inspirationen und Motivation

Matthias Gerlach für die sorgfältige sprachliche Korrektur des Manuskriptes

Meinen Kolleginnen Bianka, Daniela, Elif, Judith, Lena, Rebecca und Sandra für ihre unterstützende Wegbegleitung und Freundschaft

Meine Familie für die geduldige und verständnisvolle Unterstützung in vielen entscheidenden oder schwierigen Phasen, mit dem oft notwendigen Verzicht auf eine gemeinsame Zeit. Ohne sie an meiner Seite wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt nicht zuletzt den Patienten und Probanden, die bereit waren, an den Untersuchungen teilzunehmen

7.4 Anhang habilitationsrelevanter Originalarbeiten

Aufgrund des Urheberrechtsgesetzes wurde in der elektronischen Version der Habilitationsschrift auf den Abdruck der Originalarbeiten verzichtet, welche unter folgenden Links zu finden sind:

Social exclusion leads to divergent changes of oxytocin levels in borderline patients and healthy subjects.

Jobst A, Albert A, Bauriedl-Schmidt C, Mauer MC, Renneberg B, Buchheim A, Sabass L, Falkai P, Zill P, Padberg F.

Psychother Psychosom. 2014; 83(4):252-4. doi: 10.1159/000358526. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24969030

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969030>

Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression.

Jobst A, Sabass L, Palagyi A, Bauriedl-Schmidt C, Mauer MC, Sarubin N, Buchheim A, Renneberg B, Falkai P, Zill P, Padberg F.

J Psychiatr Res. 2015 Jan; 60:170-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.11.001. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25466833

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466833>

Lower Oxytocin Plasma Levels in Borderline Patients with Unresolved Attachment Representations.

Jobst A*, Padberg F*, Mauer MC, Daltrozzo T, Bauriedl-Schmidt C, Sabass L, Sarubin N, Falkai P, Renneberg B, Zill P, Gander M, Buchheim A.

Front Hum Neurosci. 2016 Mar 30;10:125. doi: 10.3389/fnhum.2016.00125. eCollection 2016. PMID: 27064696

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064696>

Attachment representations, patterns of emotion regulation, and social exclusion in patients with chronic and episodic depression and healthy controls.

Bauriedl-Schmidt C*, **Jobst A***, Gander M, Seidl E, Sabaß L, Sarubin N, Mauer C, Padberg F, Buchheim A.

J Affect Disord. 2017 Mar 1;210:130-138. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.030. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28033520

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033520>

Oxytocin plasma levels predict the outcome of psychotherapy: A pilot study in chronic depression

Jobst A, Sabaß L, Hall D, Brücklmeier B, Buchheim A, Hall J, Sarubin N, Zill P, Falkai P, Brakemeier EL, Padberg F

J Affect Disord. 2017. Oct 24 ;227:206-213. doi: 10.1016/j.jad.2017.10.037. [Epub ahead of print] PMID: 29100154

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29100154>

Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms.

Jobst A, Krause D, Maiwald C, Härtl K, Myint AM, Kästner R, Obermeier M, Padberg F, Brücklmeier B, Weidinger E, Kieper S, Schwarz M, Zill P, Müller N.

Arch Womens Ment Health. 2016 Aug; 19(4):571-9. doi: 10.1007/s00737-016-0644-2. PMID: 27320943

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27320943>

Oxytocin and vasopressin levels are decreased in the plasma of male schizophrenia patients.

Jobst A*, Dehning S*, Ruf S, Notz T, Buchheim A, Henning-Fast K, Meißner D, Meyer S, Bondy B, Müller N, Zill P.

Acta Neuropsychiatr. 2014 Dec; 26(6):347-55. doi: 10.1017/neu.2014.20. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25288094

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25288094>

The Detrimental Effects of Oxytocin-Induced Conformity on Dishonesty in Competition.

Aydogan G, **Jobst A**, D'Ardenne K, Müller N, Kocher MG.

Psychol. Sci. 2017 Jun;28(6):751-759. doi: 10.1177/0956797617695100. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28388303

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28388303>

Oxytocin promotes altruistic punishment

Aydogan G, Furtner NC, Kern B, **Jobst A**, Müller N, Kocher MG

Soc Cogn Affect Neurosci. 2017; Nov 1; 12(11):1740-1747. doi: 10.1093/scan/nsx101. PMID: 28981891

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28981891>