

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
am Zentrum für Nervenheilkunde der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Thome

**Effekte von nasal appliziertem Oxytocin auf die soziale  
Wahrnehmung bei gesunden männlichen Probanden –  
eine fMRT-Studie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von  
Anne Schuckmann,  
geboren am 31.7.1981  
aus Rostock

Rostock, 2014

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

- 1.Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Thome  
Universität Rostock  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Gehlsheimer Str. 20  
18147 Rostock
  
- 2.Gutachter: Prof. Dr. med. Sabine C. Herpertz  
Zentrum für Psychosoziale Medizin  
Klinik für Allgemeine Psychiatrie  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Voßstr. 2  
69115 Heidelberg
  
- 3.Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. soc. Frank Schneider  
Universitätsklinikum Aachen  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

Datum der Einreichung: 22.04.2014

Datum der Verteidigung: 24.03.2015

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>7</b>
1.1 Überblick .....	7
1.2 Oxytocin .....	8
1.2.1 Physiologische Grundlagen des peripheren und zentralen oxytocinergen Systems .....	8
1.2.2 Verhaltenseffekte von OT – Ergebnisse aus der Veterinär- und Humanforschung .....	10
1.2.2.1 Einfluss von OT auf Stress und Angst, reproduktives und prosoziales Verhalten .....	11
1.2.2.2 Einfluss von OT auf soziale Kognition und sozioaffektive Wahrnehmung .....	12
1.2.3 Neuronale Korrelate der OT-Effekte – Forschungsergebnisse aus der funktionellen Bildgebung .....	14
1.3 Soziale Wahrnehmung am Beispiel der Gesichtererkennung .....	18
1.3.1 Gesichtererkennung – ein Sonderfall visueller Wahrnehmung .....	18
1.3.2 Neuronales Netzwerk der Gesichtserkennung .....	20
1.3.2.1 Strukturen des Kernsystems der Gesichtserkennung .....	20
1.3.2.2 Assoziierte neuronale Strukturen der Gesichtserkennung .....	23
1.4 Fragestellung und Hypothesen .....	26
1.4.1 Hypothesen .....	27
<b>2. Methoden .....</b>	<b>28</b>
2.1 Stimulusmaterial und Versuchsdesign .....	28
2.2 Versuchsablauf .....	30
2.2.1 Voruntersuchung .....	30
2.2.2 Substanzadministration und Vorbereitung .....	30
2.2.3 Erfassung der Verhaltensdaten und der funktionellen Bilddaten .....	31
2.2.4 Wiederholungsmessung .....	32
2.3 Datenanalyse .....	33

2.3.1	Stichprobenanalyse und Verhaltensdaten.....	33
2.3.2	Funktionelle Daten – Vorverarbeitung.....	33
2.3.3	Bildgebungsdaten – statistische Auswertung („whole-brain“-Einzel- und Gruppen-Analyse) .....	34
2.3.4	Bildgebungsdaten – anatomische Zuordnung und Visualisierung .....	36
2.3.5	Bildgebungsdaten – fMRT-ROI-Analysen.....	36
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1	Stichprobenanalyse.....	38
3.2	Verhaltensdaten .....	38
3.3	FMRT-Daten .....	40
3.3.1	Haupteffekte – Gesichter vs. Häuser .....	40
3.3.2	Haupteffekte – OT vs. Placebo.....	44
3.3.3	Wechselwirkungen der Stimulipräsentation und Substanzgabe.....	46
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>52</b>
4.1	Verhaltensdaten .....	52
4.2	FMRT-Daten .....	56
4.2.1	Haupteffekte .....	56
4.2.2	Wechselwirkungen der Stimulipräsentation und Substanzgabe.....	57
4.2.3	ROI-Analyse für Amygdala und FFA .....	59
4.3	Methodische Aspekte .....	64
4.3.1	Funktionelle Bildgebung des Nervensystems mittels fMRT.....	64
4.3.2	OT-Administration .....	66
4.3.3	Paradigma und Stichprobe.....	67
4.4	Klinische Implikationen .....	68
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>71</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>87</b>
7.1	MRT Parameter .....	87
7.2	Instruktion für die Probanden.....	90
7.3	Eidesstattliche Erklärung.....	91
7.4	Danksagung .....	92

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Chemische Struktur des Nonapeptides OT
- Abbildung 2: Modulation der Amygdala bei der Verarbeitung emotionaler, sozialer Reize
- Abbildung 3: Veränderung der FFA-Aktivität im Vergleich: ängstlich konditionierte (CS+) vs. unkonditionierte (CS-) Gesichter mit direktem Blickkontakt
- Abbildung 4: Modell der Gesichterverarbeitung von Bruce und Young (1986)
- Abbildung 5: Kernsystem der Gesichtererkennung nach Haxby
- Abbildung 6: Haxby-Modell der Gesichterverarbeitung
- Abbildung 7: Prozesse der Gesichterverarbeitung
- Abbildung 8: Schematische Darstellung des Paradigmas zur Gesichter-/Häusererkennung
- Abbildung 9: Schematische Darstellung der Messsituation
- Abbildung 10: SPM-Graphics des Gesichter > Häuser-Kontrastes („whole-brain-second-level“-Analyse)
- Abbildung 11: SPM-Graphics der ROI-Analyse für die linke Amygdala
- Abbildung 12: Reaktionszeiten und korrekte Antworten mit Standardabweichung für OT vs. Placebo bei den Gesichter-/Häuserstimuli
- Abbildung 13: Aufgabenabhängige Aktivierungen (Gesichter vs. Häuser) der „whole brain“-Gruppenanalyse.
- Abbildung 14: Substanzabhängige Aktivierungen (OT vs. Placebo) der „whole-brain“-Gruppenanalyse
- Abbildung 15: Aufgabenabhängige Substanzeffekte (OT <sup>Gesichter vs. Häuser</sup> vs. Placebo <sup>Gesichter vs. Häuser</sup>) der „whole-brain“-Gruppenanalyse
- Abbildung 16: BOLD-Signaländerung im Bereich des rechten dorsomedialen präfrontalen Kortex (dmPFC) für den Kontrast OT <sup>Gesichter > Häuser</sup> > Placebo <sup>Gesichter > Häuser</sup>
- Abbildung 17: BOLD-Signaländerung im Bereich des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) für den Kontrast OT <sup>Gesichter > Häuser</sup> > Placebo <sup>Gesichter > Häuser</sup>
- Abbildung 18: BOLD-Signaländerung im Bereich des linken Gyrus fontalis inferior (GFI) für den Kontrast Placebo <sup>Gesichter > Häuser</sup> > OT <sup>Gesichter > Häuser</sup>
- Abbildung 19: BOLD-Signaländerung im Bereich der rechten Insula für den Kontrast Placebo <sup>Gesichter > Häuser</sup> > OT <sup>Gesichter > Häuser</sup>
- Abbildung 20: ROI-Analyse für bilaterale Amygdala
- Abbildung 21: ROI-Analyse für bilaterale FFA
- Abbildung 22: Stimulusabhängige FFA-Aktivierung

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Alter und IQ-Werte der Probanden
Tabelle 2:	Mittelwerte und Standardabweichungen der korrekten Antworten und Reaktionszeiten für alle Testbedingungen
Tabelle 3:	Aufgabenabhängige Aktivierungen (Gesichter vs. Häuser)
Tabelle 4:	Substanzabhängige Aktivierungen (OT vs. Placebo)
Tabelle 5:	Aufgabenabhängige Substanzeffekte (OT <sup>Gesichter vs. Häuser</sup> vs. Placebo <sup>Gesichter vs. Häuser</sup> )

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	Adult Attachment Projective Picture Test
ACC	anteriores Cingulum
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALE	activation likelihood estimation
ALM	allgemeines lineares Modell
Amyg	Amygdala
ANOVA	analysis of variance
BA	Brodman- Areal
BOLD	blood oxygenation level dependent
Cau	Nucleus caudatus
Ce	Cerebellum
DIA-X	Diagnostisches Interview psychischer Störungen
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
dmPFC	dorsomedialer präfrontaler Kortex
EPI	Echo-Planar-Sequenz
FFA	fusiform face area
FWE	Family-wise error
FWHM	Full Width at Half Maximum
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GCi	Gyrus cinguli
GF	Gyrus fusiformis
GFI	Gyrus frontalis inferior
GOI	Gyrus occipitalis inferior

GOM	Gyrus occipitalis medialis
Gph	Gyrus parahippocampalis
H	Hippocampus
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HAWIE	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
HRF	hemodynamic response function
IE	Internationale Einheiten
I	Insula
ISI	Interstimulusintervall
K	Clustergröße in Anzahl aktivierter Voxel
L	linke Hemisphäre
MNI	Montréal Neurological Institute
mOFC	medialer orbitofrontaler Kortex
msek	Millisekunde
N	Anzahl
OFA	occipital face area
OT	Oxytocin
p	Statistische Irrtumswahrscheinlichkeit
PPA	parahippocampal place area
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R	rechte Hemisphäre
ReML	restricted maximum likelihood
RMET	Reading the Mind in the Eyes Test
ROI	region of interest
sek	Sekunde
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SPM	statistical parametric maps
SPSS	Statistical Package for Social Science
STS	Sulcus temporalis superior
ToM	Theory of Mind
TP	Temporalpol
unk	unkorrigiert
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Kortex
WFU	Wake Forest University

# 1. Einleitung

## 1.1 Überblick

Aufgrund der Ergebnisse zahlreicher Tier- und Humanstudien wird für das Neuropeptid Oxytocin (OT) eine sozialspezifische Wirkung angenommen. In Verhaltensexperimenten am Menschen zeigte sich, dass OT in sozialen Situationen anxiolytische und stressprotektive Effekte vermittelt (Heinrichs et al. 2003) und für zwischenmenschliche Bindung und Vertrauensbildung wichtig ist (Buchheim et al. 2009; Kosfeld et al. 2005). Darüber hinaus scheint das Hormon Prozesse der sozialen Kognition zu steuern. Eine Verbesserung der sozioaffektiven Wahrnehmung konnte beispielsweise bei dem „Reading the Mind in the Eyes“ Test (RMET; Baron-Cohen et al. 2001) nachgewiesen werden (Domes et al. 2007a). Bislang ist jedoch unbekannt, auf welche Weise OT die kognitiven Fähigkeiten und deren neuronalen Korrelate beeinflusst.

Seit einigen Jahren werden die beschriebenen Wirkungen auch mittels funktioneller Bildgebung am Menschen erforscht. In ersten Untersuchungen konnte u.a. eine Modulation von Hirnarealen, die mit der Erkennung von Gesichtern in Zusammenhang stehen, belegt werden. Es zeigten sich verminderte neuronale Aktivitäten in der Amygdala, dem präfrontalen Kortex und dem Temporalpol in Reaktion auf affektive Gesichtsstimuli (Domes et al. 2007b). Des Weiteren fanden sich OT-Effekte im Gyrus fusiformis („fusiform face area“, FFA) (Petrovic et al. 2008), der zum visuellen Assoziationscortex zählt und einer Kernregion der Gesichterverarbeitung entspricht (Haxby et al. 2000). Noch ist allerdings unklar, ob die Amygdala-Effekte mit einer veränderten Verarbeitung der Stimuli in höheren visuellen Kortexarealen wie der FFA in Zusammenhang stehen.

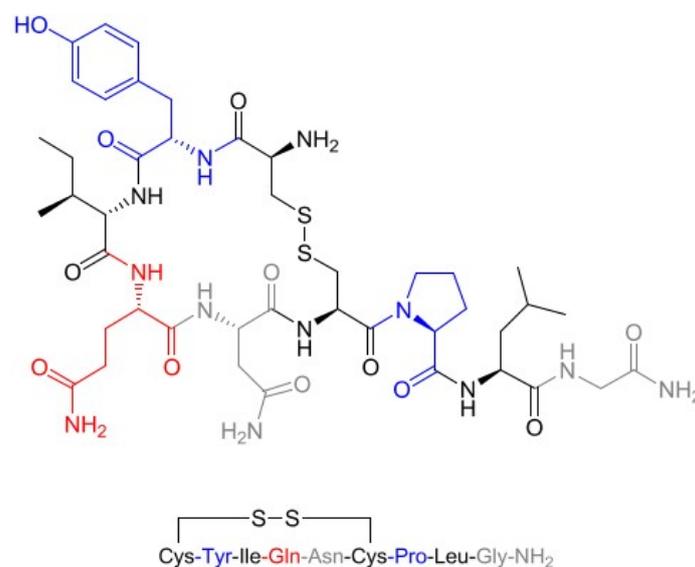
Um die Grundlagen zu den zentralen Funktionen des Peptidhormons aufzuklären, ist es sinnvoll, dessen Auswirkung auf verschiedene kognitive Teilleistungen unter Einsatz geeigneter Stimuli zu analysieren. Es stellt sich mitunter folgende Frage: Inwiefern wirkt sich exogenes OT auf die Wahrnehmung eines emotional neutralen, sozialen Reizes im Vergleich zu einem neutralen, nicht-sozialen Stimulus aus? Davon ausgehend wurden in der aktuellen Studie 41 gesunde Männer mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) untersucht. In einem speziellen Paradigma sollten die Probanden nach einmaliger nasaler OT-Applikation neutrale, unbekannte Gesichter und Häuserfassaden hinsichtlich ihrer Identität vergleichen.

## 1.2 Oxytocin

Zur Einordnung des Themas dieser Arbeit in den aktuellen Stand der Forschung werden zunächst die wichtigsten physiologischen Grundlagen zu OT erläutert sowie bisherige Ergebnisse zu Verhaltenseffekten des Hormons und deren funktionell-bildgebenden Korrelate vorgestellt.

### 1.2.1 Physiologische Grundlagen des peripheren und zentralen oxytocinergen Systems

Das Peptidhormon Oxytocin (von griechisch oxys (ὄξύς) "schnell" und tokos (τόκος) "gebären": „schnelle Geburt“) wurde erstmals 1906 von Sir Henry Hallett Dale isoliert und nach seiner uterotonischen Wirkung benannt (Dale 1906). Fast 50 Jahre später gelang Vincent du Vigneaud die Synthese und Aufklärung der chemischen Struktur von OT (Abbildung 1) und dem ihm verwandten Vasopressin (du Vigneaud et al. 1953), welche die beiden einzigen Vertreter der Familie der Nona-Neuropeptide bei Säugetieren sind.



**Abbildung 1:** Chemische Struktur des Nonapeptides OT.  
Oben: Strukturformel; unten: Summenformel.

OT wird von multipolaren neuroendokrinen Nervenzellen im Nucleus paraventricularis und Nucleus supraopticus des Hypothalamus synthetisiert und gelangt über Axone des Tractus hypothalamohypophysialis zum Hypophysen-Hinterlappen (Neurohypophyse). Dort wird das Hormon vesikulär gespeichert und nach Anregung durch Aktionspotentiale über KapillargefäÙe in den Blutkreislauf freigesetzt. Über den Weg der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) entfaltet OT seine hormonale

Wirkung auf den Organismus. Das Hormon führt zu einer Steigerung der Kontraktilität der Uterusmuskulatur und Förderung der Milchejektion in der Brustdrüse. Aufgrund dessen werden synthetische OT-Analoga in der klinischen Geburtshilfe und Postnatalphase therapeutisch eingesetzt. Erhöhte Hormonspiegel im Blut beider Geschlechter nach dem Orgasmus machen deutlich, dass OT auch sexuelle Vorgänge steuert (Carmichael et al. 1987). In verschiedenen Strukturen des männlichen Reproduktionstraktes, beispielshalber der Prostata und dem Ductus deferens, konnte eine lokale Hormonproduktion nachgewiesen werden. Demnach scheint OT auch bei Männern reproduktive physiologische Funktionen zu beeinflussen (Ivell et al. 1997).

Bald nach der Entdeckung des Hormons und dessen peripheren Funktionen wurde angenommen, dass OT auch als Neurotransmitter bzw. Neuromodulator auf zentralnervöse Prozesse wirkt. Neben der peripheren Sekretion über die HPA-Achse kann das Peptidhormon über gezielte synaptische/dendritische Ausschüttung und weitreichende Diffusion ebenso in den Liquor und verschiedenen extrahypophysären Hirnregionen freigesetzt werden (Stoop 2012). An Rattenhirnen wurde ein komplexes zentrales Netzwerk aus oxytocinergen Neuronen und spezifischen Rezeptoren nachgewiesen, das sowohl hypothalamische und thalamische Kerngebiete als auch Strukturen des limbischen Systems, einige Cortexareale, wichtige Hirnstammzentren sowie das Cerebellum und Rückenmarksregionen mit einbezieht (Buijs 1978; Buijs & Swaab 1979; Richard et al. 1991). Untersuchungen mittels lichtmikroskopischer Autoradiographie zeigten ebenfalls spezifische Bindungsaffinitäten des Hormons in menschlichen autonomen und limbischen Hirnarealen auf. Diese scheinen sich jedoch von der OT-Rezeptorverteilung bei Nagetierspezies zu unterscheiden (Loup et al. 1989; Loup et al. 1991). Eine aktuelle immunohistochemische Analyse an fixierten humanen post-mortem-Gehirnen konnte mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers OT-Rezeptoren in Zellkörpern und/ oder Nervenfasern in der zentralen und basolateralen Amygdala, der medialen präoptischen Region, dem anterioren und ventromedialen Hypothalamus, dem Nucleus olfactorius, dem vertikalen Schenkel des diagonalen Bandes (von Broca), dem ventrolateralen Septum, dem anterioren Cingulum sowie dem Nucleus hypoglossus und solitaris nachweisen. Im Hippocampus, dem parietalen Cortex, den Raphekernen, dem Nucleus ambiguus und der Pons wurden in dieser Untersuchung keine OT-Bindungsstellen sichtbar (Broccia et al. 2013). Die spezifischen Freisetzungsmechanismen im OT-System und deren Regulationsfaktoren sind zum Teil noch ungeklärt. Landgraf und Neumann (2004) gehen von einem dynamischen Modell aus, bei dem regional und temporär variierende Sekretionsmechanismen verschieden kombi-

nierte Neuromodulator- und Neurotransmitteraktionen beeinflussen. Dieses Konzept würde theoretisch eine unbegrenzte Variabilität interneuraler Signalübermittlung bei der Hormon-medierten Regulation zentraler Funktionen bedeuten. Die OT-Ausschüttung kann durch eine Vielzahl biochemischer, physiologischer und psychologischer Stimuli beeinflusst werden und auf koordinierte Weise zentral und peripher erfolgen (Neumann & Landgraf 2012). Wahrscheinlich macht diese spezielle Verteilungskapazität die Synchronisierung von physiologischen Effekten und Verhaltensänderungen aus (Stoop 2012). Dabei spiegelt die Plasma-OT-Konzentration jedoch nicht die zentrale Verfügbarkeit wider (Landgraf & Neumann 2004).

OT steht mit der zentralnervösen Kontrolle der physiologischen Stressantwort in Zusammenhang. Bei Ratten konnte z.B. unter basalen und spezifischen Belastungssituationen ein hemmender Einfluss auf die Stresshormonfreisetzung über die HPA-Achse belegt werden (Neumann et al. 2000). Auch beim Menschen scheint das Neuropeptid einen suppressiven Einfluss auf die neuroendokrine und psychovegetative Stressantwort zu nehmen. Diese Schlussfolgerung ging zunächst aus Untersuchungen an Frauen in der Postpartumphase hervor. Beispielsweise zeigten Mütter, die 30 Minuten vor einem speziellen Stresstest (simuliertes Bewerbungsgespräch und Kopfrechnen) ihr Kind gestillt hatten, einen geringeren Cortisolwert-Anstieg im Plasma (Heinrichs et al. 2001). Andererseits wurde nachgewiesen, dass die Stimulation der Brustwarze zur endogenen OT-Freisetzung und davon abhängigen Reduktion von ACTH und Cortisol führt (Chiodera et al. 1991). Die psychobiologische Wirkung lässt sich bei Frauen aber nicht nur in der Stillperiode beobachten. Light et al. (2005) belegten, dass häufiges Umarmen des Partners bzw. Ehemannes mit erhöhten OT-Werten und niedrigeren Blutdruckwerten bei Frauen (prämenopausal) assoziiert ist. Andere Untersuchungen ergaben, dass OT auch bei Männern zu einer Inhibition der HPA-Achse führt und dessen Applikation in Stresssituationen einen geringeren Speichel-Cortisolwert zur Folge hat (Heinrichs et al. 2003; Ditzen et al. 2009).

### **1.2.2 Verhaltenseffekte von OT – Ergebnisse aus der Veterinär- und Humanforschung**

Analog zu den morphologischen und physiologischen Untersuchungen wurden die ersten Experimente zu zentral gesteuerten behavioralen OT-Effekten hauptsächlich an Nagetieren durchgeführt. Bald darauf hat sich auch die Verhaltensforschung am Menschen immer stärker entwickelt und verschiedene Belege für die Bedeutung des Peptidhormons für soziale Beziehungen und Interaktionen erbracht.

### 1.2.2.1 Einfluss von OT auf Stress und Angst, reproduktives und prosoziales Verhalten

Gemäß der neuroendokrinen Wirkung in Situationen mit erhöhtem Stresslevel ließ sich bei Ratten nach intracerebraler OT-Infusion ein vermindertes Angstverhalten beobachten (Windle et al. 1997). Verschiedene Experimentserien ergaben Hinweise darauf, dass OT für reproduktives Verhalten, Partnerpräferenz und die Mutter-Kind-Bindung wichtig ist. (Insel 1992; Carter et al. 1995; Insel 1997; Carter 1998; Cho et al. 1999). Bei Ratten konnte mütterliches Verhalten durch intracerebroventrikuläre Infusion von OT induziert werden (Pedersen & Prange 1979). Eine andere Arbeit zeigte, dass die Ausprägung des zentralen oxytocinergen Systems bei Mäusen in Abhängigkeit der artspezifischen Bindungsstrategien variiert. Die Präriemaus *Microtus orchogaster*, eine Spezies mit ausgeprägtem Bindungsverhalten und hoher Präsenz cerebraler OT-Rezeptoren, lebt vorwiegend monogam. Anders dagegen die verwandte Wühlmaus *Microtus montanus*, die sich eher promiskuitiv verhält und eine niedrigere Dichte von OT-Rezeptoren im limbischen System aufweist (Cho et al. 1999).

Die Ergebnisse humaner Verhaltensstudien belegen, dass OT soziale Ängstlichkeit reduziert und die stressprotektive Wirkung von sozialer Unterstützung erhöht (Heinrichs et al. 2003; Heinrichs et al. 2009). In einer Untersuchung an gesunden Männern wurden verschiedene Methoden vor einer psychosozialen Stresssituation getestet. Die Kombination von nasaler Gabe von 24 IE OT und mentaler Unterstützung durch den besten Freund ergab die größte Zunahme an subjektiver Gelassenheit und die geringste Speichel-Cortisol-Konzentration. Gleichzeitig bestätigte sich der anxiolytische Effekt, der mit Hilfe einer Selbstbeurteilungsskala erfasst wurde. (Heinrichs et al. 2003). OT scheint auch das Verhalten gegenüber dem Partner in Beziehungen zu regulieren. In einem Experiment erhielten Paare im Alter zwischen 20 und 50 Jahren, vor einer typischen alltäglichen Konflikt Diskussion, entweder OT oder ein Placebo als Nasenspray verabreicht. Das Verhalten der Paare wurde nach der Videoaufzeichnung mithilfe eines Kodiersystems analysiert. Das Hormon verlängerte die Dauer des positiven Verhaltens wie z.B. Bestätigen, Zuhören oder Lachen im Verhältnis zum negativen Verhalten (z.B. Kritisieren, Unterbrechen oder Abwerten) (Ditzen et al. 2009). Später fanden sich in einer ähnlichen Studie geschlechtsspezifische Unterschiede. OT führte bei Frauen während des Streitgesprächs zu einer Reduktion des emotionalen Arousal (= subjektives Erregungsniveau) und der Sympathikusaktivierung (gemessen an der Speichel- $\alpha$ -Amylase), wohingegen Männer mit einem vermehrten Arousal, einem gesteigerten positiven Verhalten und dem Anstieg der Reaktivität des autonomen Nervensystems reagierten (Ditzen et al. 2013). Kosfeld et al. konnten 2005 nachweisen, dass OT

zwischenmenschliches Vertrauen fördert. Dieser neuartige Aspekt in der OT-Forschung wurde anhand eines Placebo-kontrollierten neuroökonomischen Verhaltensexperiments aufgedeckt. Bei einem eigens entwickeltem „Vertrauensspiel“ überwiesen Probanden, denen OT nasal verabreicht wurde, in einer wirtschaftlichen Handelssituation signifikant mehr Geld an einen anonymen Mitspieler. Mittels einer Kontrollversion, in der ein Computerprogramm den Spielpartner ersetzte, konnte die Annahme einer generell gesteigerten Risikobereitschaft ausgeschlossen werden. Vielmehr scheint das Hormon die individuelle Risikobereitschaft speziell in Interaktion mit anderen Menschen zu erhöhen (Kosfeld et al. 2005). Vermutlich profitieren insbesondere Menschen mit Defiziten in der interpersonellen Vertrauensbildung von der Hormongabe. Intranasal verabreichtes OT führte bei erwachsenen Probanden, die zuvor der Kategorie „unsicheres Bindungsverhalten“ zugeordnet wurden, zu einem subjektiv höheren Gefühl von Bindungssicherheit. Dieser Effekt ließ sich anhand der Interpretation der Probanden von szenischen Bildern, die unterschiedlich wertende Aussagen über die dargestellte Situation zulassen (Adult Attachment Projective Picture Test, AAP), ableiten (Buchheim et al. 2009).

#### *1.2.2.2 Einfluss von OT auf soziale Kognition und sozioaffektive Wahrnehmung*

In Hinsicht auf die vorliegende Studie ist besonders der aktuelle Forschungsstand zum OT-Einfluss auf die kognitive Verarbeitung sozialer Stimuli interessant.

Schon vor Jahren wurde angenommen, dass OT auch Lern- und Erinnerungsprozesse reguliert (De Wied 1965; Kovacs & Telegdy 1982). So weisen etwa Mäuse mit einer Null-Mutation des OT-Gens eine komplette soziale Amnesie auf, d.h. sie können familiäre Artgenossen nicht von fremden Tieren unterscheiden. Das olfaktorische Gedächtnis für nicht-soziale Reize ist dagegen unbeeinträchtigt (Ferguson et al. 2000). Dieses Defizit des sozialen Gedächtnisses kann jedoch durch OT-Applikation in die mediale Amygdala der Knockoutmäuse vollständig aufgehoben werden (Ferguson et al. 2001). Im Humanbereich fanden sich zunächst unterschiedliche gedächtnismodulierende Effekte des Neuropeptides. Auf die Erinnerungsleistung bei nicht-sozialen Reizen (z.B. Wörter) wirkte sich OT entweder negativ aus (Ferrier et al. 1980; Bruins et al. 1992) oder das Peptidhormon hatte keinen Einfluss auf das Gedächtnis (Fehm-Wolfsdorf et al. 1988; Heinrichs et al. 2004). Wobei die abweichenden Testergebnisse aus der Verwendung unterschiedlicher Testbedingungen und Methoden der Substanzadministration resultieren könnten (Heinrichs et al. 2004). In Übereinstimmung mit den Erkenntnissen aus der Veterinärforschung, bezieht sich die positive Wirkung auf das menschliche Gedächtnis vermutlich eher auf soziale Stimuli (Rimmele et al. 2009). Mehrere Versuche zeigten, dass nasal gegebenes OT z.B. die

Wiedererkennung von Gesichtern erleichtert (Guastella et al. 2008b; Rimmele et al. 2009; Savaskan et al. 2008). Dieser Einfluss scheint wiederum in Abhängigkeit des jeweiligen emotionalen Ausdrucks des Gesichtes zu variieren (Guastella et al. 2008b; Savaskan et al. 2008). Wohingegen auch valenzunabhängige Gedächtniseffekte bei Gesichtern gefunden wurden (Rimmele et al. 2009). Auch heute sind die Daten zur Gedächtnismodulation noch recht inkonsistent. So fanden sich auch beeinträchtigende OT-Wirkungen bei sozialen Reizen, wie etwa Gesichtern (Herzmann et al. 2012). Heinrichs et al. (2004) verglichen den Hormoneinfluss auf verbale, soziale und nicht-soziale Stimuli und wiesen ebenfalls einen gedächtnisstörenden Effekt nach. OT veränderte die implizite Erinnerung nach verbal-semantic Stimulation in Abhängigkeit von der sozialen Relevanz eines Begriffes insofern, dass Worte mit hauptsächlich fortpflanzungsrelevanter Bedeutung wesentlich schlechter reproduziert wurden als neutrale Begriffe. Diese Veränderung trat in der Placebo-Gruppe nicht auf. Im Gegensatz zur impliziten Erinnerung, sprich das Erinnern unbewusst gelernter Gedächtnisinhalte, war das explizite Gedächtnis nicht durch OT moduliert.

Ein weiterer Bereich sozialer Kognition umfasst die Wahrnehmung und visuelle Analyse von Gesichtern. Der Einfluss von OT auf diese Teilleistung beim Menschen ist das zentrale Thema dieser Arbeit. Eine der ersten Untersuchungen wurde von Domes et al. (2007a) durchgeführt, mit dem Ziel, die Auswirkung von exogenem OT auf die Emotionserkennung zu prüfen. Unter Anwendung des „Reading the Mind in the Eyes“ Tests (RMET; Baron-Cohen et al. 2001; Dziobek et al. 2006) sollten 30 gesunde Männer anhand von Augenregionen den affektiven Zustand von Personen angeben. Der RMET wurde ursprünglich als diagnostisches Verfahren bei Autismus-Spektrums-Erkrankungen entwickelt und entspricht einer sogenannten „Theory of Mind“ (ToM) bzw. „Mind Reading“ oder „Mentalizing“-Aufgabe. Diese spezielle Hirnleistung der inferenziellen Fremdzuschreibung stellt einen hochdifferenzierten soziokognitiven Prozess dar und dient dazu, das Verhalten Anderer vorhersagbar zu machen, indem deren mentale Verfassung für den Beobachter wahrnehmbar wird (Baron-Cohen 1997; Leslie et al. 2004). Wie erwartet, verbesserte eine einmalige intranasale OT-Gabe, verglichen mit einem Placebo, signifikant die Erkennungsleistung der Probanden (Domes et al. 2007 a). Schulze et al. (2011) fanden heraus, dass OT die Detektion von kurzen visuellen, emotionalen Stimuli fördert, indem sie nachwiesen, dass eine Einzeldosis des Hormons bei männlichen Probanden das Erfassen von maskierten emotionalen Gesichtern verbessert. Darüber hinaus kam es zu einer verlängerten Fokussierung der Augenregion emotional neutraler Gesichter, was auf eine Schlüsselrolle von OT bei der Gesichterverarbeitung hinweist (Guastella et al. 2008a). Allerdings konnte

dieser Effekt in einer jüngeren Arbeit mit dynamisch präsentierten, emotionalen Gesichtern nicht repliziert werden. Das Neuropeptid reduzierte zwar die Intensität, mit der ein Emotionsausdruck (glücklich, wütend, traurig oder ängstlich) mindestens dargeboten werden musste, um von den Probanden richtig erkannt zu werden, dabei änderte sich jedoch nicht das Muster der Augenbewegungen beim Betrachten des dargebotenen Gesichtes (Lischke et al. 2012a). Ein differenzierteres Ergebnis erbrachte eine aktuelle Untersuchung an gesunden Männern, die nach Applikation des OT-Nasensprays ähnliche Videosequenzen mit stufenweiser Veränderung eines neutralen Gesichtes hin zu einem Emotionsausdruck sahen. Das Peptidhormon steigerte die Fokussierung der Augenregion der Versuchsteilnehmer bei neutralen und glücklichen Gesichtern und reduzierte den Augenkontakt bei wütenden Gesichtern. Dies lässt annehmen, dass OT die visuelle Aufmerksamkeit bei sozialen Signalen von positiver Annäherung und Furcht unterschiedlich beeinflusst und darüber zur non-verbalen Kommunikation beiträgt (Domes et al. 2013a).

Zusammenfassend könnte OT wichtig sein, um Informationen in einer sozialen Situation effizienter und positiver zu deuten und somit das Kontaktverhalten, die Empathiefähigkeit und die interpersonelle Verständigung im Alltag unterstützen.

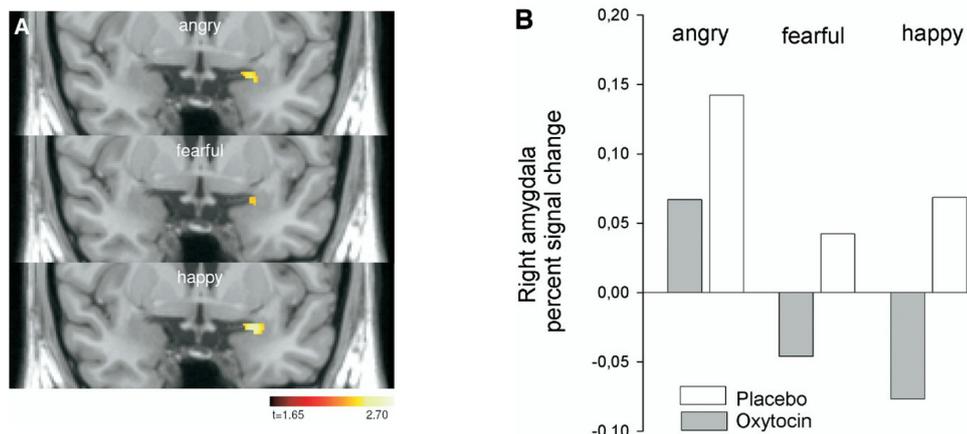
### **1.2.3 Neuronale Korrelate der OT-Effekte – Forschungsergebnisse aus der funktionellen Bildgebung**

Neuere Studien aus der modernen Kognitionsforschung versuchen die beobachteten Verhaltenseffekte von OT mittels funktioneller Bildgebung in unterschiedlichen Hirnbereichen sichtbar und messbar zu machen.

Schon die ersten Ergebnisse deuteten darauf hin, dass vor allem die Amygdala ein Zielareal für die anxiolytischen, prosozialen und kognitiven Einflüsse des Peptidhormons sein könnte (Huber et al. 2005; Kirsch et al. 2005; Domes et al. 2007 a; Domes et al. 2007 b; Petrovic et al. 2008; Singer et al. 2008). Es ist bekannt, dass diese Hirnregion als zentrale Struktur des „emotionalen Netzwerkes“ durch ein komplexes Zusammenwirken von Neuronen, Synapsen, Neurotransmittern und Neuropeptiden u.a. Gefühle wie Angst reguliert. Daneben ist der amygdaloide Komplex offenbar auch an der Prägung späterer Furchtkonditionierung, des deklarativen emotionalen Gedächtnisses und des Sozialverhaltens beteiligt (LeDoux 2003). Mittels fMRT wurde deutlich, dass OT bei gesunden Probanden die neuronale Aktivität der Amygdala bei der Präsentation visueller Stimuli mit angstvollem Charakter reduziert (Kirsch et al. 2005; Domes et al. 2007 b). Dabei wiesen auch Verbindungen zwischen amygdaloiden Strukturen und Hirnstammzentren zur autonomen und verhaltensassoziierten Regulation von Angstreaktionen eine herabgesetzte Aktivierung auf. Es ist also

anzunehmen, dass OT die negative Bewertung von Stimuli und die daraus resultierende Angstreaktion vermindert (Kirsch et al. 2005). Auch Huber et al. (2005) gehen davon aus, dass das Peptidhormon als Teil eines hemmenden Systems u.a. die Integration exzitatorischer Informationen von der basolateralen Amygdala und dem cerebralen Cortex steuert. Mitunter könnte der Einfluss von OT auf zwischenmenschliche Beziehungen durch eine Modulation der Amygdala bedingt sein. Eine Studie aus 2008 explorierte die neuronalen Korrelate der in Voruntersuchungen gefundenen vertrauensfördernden Wirkung. Durch Kombination von Verhaltensexperiment und fMRT wurde geprüft, ob OT das Verhalten sowie die Hirnaktivität der Probanden nach einem Vertrauensbruch ändert. Im Gegensatz zur Placebo-Bedingung zeigten die Probanden nach OT-Gabe kein geringeres Vertrauen infolge eines mehrmaligen Vertrauensbruchs. Dieser Effekt war mit einer reduzierten neuronalen Antwort in der Amygdala, in Mittelhirnregionen sowie dem dorsalen Striatum, das über Feedbackmechanismen an der Verhaltensregulation beteiligt ist, verbunden (Baumgartner et al. 2008). Schon früher wurde eine Beteiligung der Amygdala an der Vertrauensbildung in sozialen Situationen angenommen. Ein Versuch an Patienten mit vollständiger bilateralen Amygdalaläsionen ergab, dass diese ihnen unbekannte Gesichter hinsichtlich Vertrauenswürdigkeit und Zugänglichkeit signifikant höher einschätzen als Patienten mit andernorts lokalisierten Hirnschädigungen bzw. gesunde Probanden (Adolphs et al. 1998). Ergebnisse aus der Tierforschung weisen darauf hin, dass OT andererseits auf Strukturen des sogenannten Belohnungssystems, wie dem Nucleus accumbens und dem prälimbischen Cortex wirkt. Unter dem Aspekt von Belohnung durch soziales Vertrauen könnte das Neurohormon auch über diese Hirnareale soziales Annäherungsverhalten und das Überwinden von sozialer Scheu erleichtern (Insel 1992; Young et al. 2001; Lim & Young 2006).

Über welche Hirnregionen ist OT an der Erkennung visueller sozialer Reize, insbesondere Gesichter beteiligt? Um der Antwort auf diese Frage näher zu kommen, explorierten Domes et al. (2007b) bei männlichen Probanden mittels funktioneller Bildgebung die neuronalen Reaktionen auf emotionale Gesichter mit ängstlichem, wütendem und glücklichem Gesichtsausdruck. Unabhängig davon, ob der Versuchsteilnehmer den emotionalen Ausdruck des Gesichtes eindeutig erkannte, fand sich infolge der OT-Administration eine reduzierte amygdaloide Aktivität. Diese zeigte sich linkshemisphärisch nur in Verbindung mit wütenden Gesichtern und in der rechten Amygdala bei allen drei Emotionskategorien (Abbildung 2).

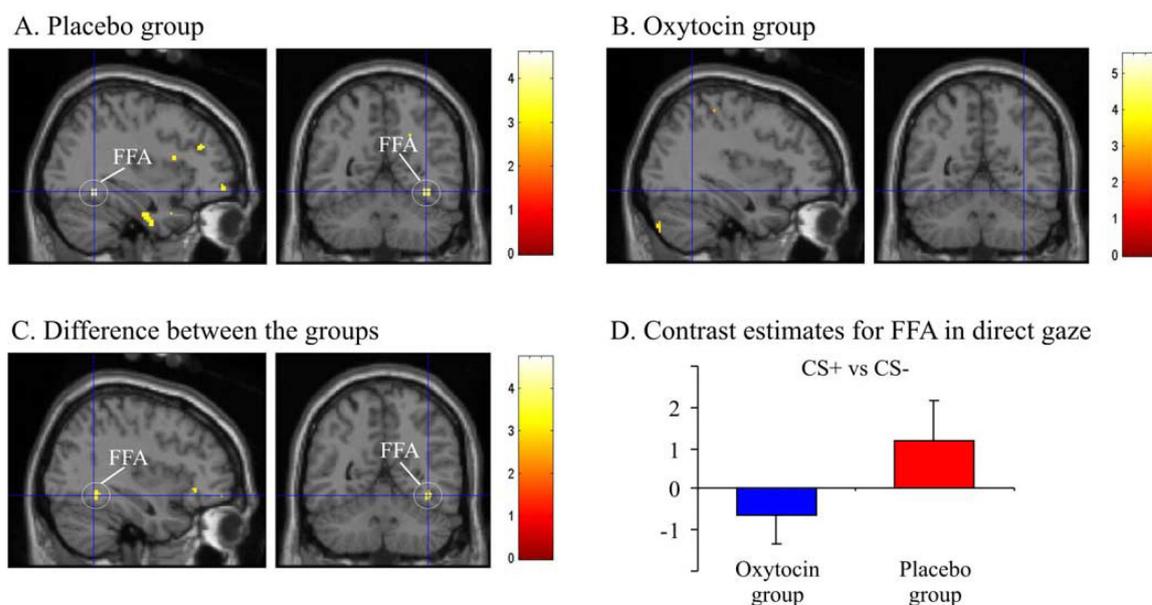


**Abbildung 2:** Modulation der Amygdala bei der Verarbeitung emotionaler, sozialer Reize. A) Reduzierte rechtsseitige Amygdalaaktivität bei wütenden, ängstlichen und glücklichen Gesichtsausdrücken; B) Prozentuale Signaländerung unter der Placebo- und OT-Bedingung in den drei Kontrasten innerhalb der rechten Amygdala (aus Domes et al. 2007 b).

Die Aktivierung der Amygdala scheint unter OT-Einfluss folglich nicht nur bei der Erfassung negativer, sondern auch bei positiven Emotionen abzunehmen. Die Ergebnisse wurden dahingehend diskutiert, dass OT durch Hemmung der Amygdalaaktivität möglicherweise das Arousal in sozialen Situationen verringern und so die soziale Wahrnehmung verbessern könnte. Aus zusätzlichen Analysen der Bildaufnahmen resultierten Modulationen in präfrontalen und temporalen Bereichen sowie in Hirnstammregionen. Weiterhin ergaben sich Hormoneffekte im superioren Temporallappen und dem Temporalpol (Domes et al. 2007 b). Diese lassen sich in das gegenwärtige Konzept zur Gesichterverarbeitung (siehe Abschnitt 1.2.2) einbinden, laut dem temporale Areale an der Bewertung veränderbarer Merkmale von Gesichtern wie etwa dem Emotionsausdruck, beteiligt sind (Haxby et al. 2000).

Die Vermutung, dass OT neben der Amygdala auch andere Regionen des sogenannten Gesichtererkennungsnetzwerkes moduliert, lässt sich durch weitere Studienresultate verifizieren. In einer fMRT-Untersuchung wurde getestet, inwieweit das Neuropeptid die affektive Bewertung von aversiv konditionierten Gesichtern und deren neuronalen Korrelate verändert (Petrovic et al. 2008). Die dargestellten Personen wiesen entweder einen Blickkontakt zum Betrachter oder eine seitliche Blickrichtung auf. Zwei von vier gezeigte Gesichter wurden mit unangenehmen Stromapplikationen verbunden. Wie erwartet reduzierte OT die negative Empfindung der negativ konditionierten Gesichter. Daneben reduzierte das Hormon die mit den negativ konditionierten Gesichtern verbundene Aktivierung im ventromedialen temporalen Kortex und im anterioren Cingulum. Dieser

Effekt trat ebenso in der Amygdala und in einem Bereich des Gyrus fusiformis („fusiform face area“, FFA) auf, der zum visuellen Assoziationscortex zählt und einer Kernregion der Gesichtsverarbeitung entspricht (Abbildung 3). In diesen beiden Arealen fand sich die beschriebene OT-Wirkung deutlicher bei Gesichtern mit direktem Blickkontakt zum Betrachter.



**Abbildung 3:** Veränderung der FFA („fusiform face area“)-Aktivität im Vergleich: ängstlich konditionierte (CS+) vs. unkonditionierte (CS-)Gesichter mit direktem Blickkontakt. A) nach Placebo-Gabe; B) unter OT-Bedingung; C) Gruppenunterschied; D)  $\beta$ -Schätzwerte der einzelnen Bedingungen („Contrast estimates“) (aus Petrovic et al 2008).

Ob die amygdaloiden Effekte mit einer veränderten Verarbeitung der Stimuli in höheren visuellen Kortexarealen, wie dem fusiformen Gyrus, in Zusammenhang stehen ist noch unklar.

Bisherige Untersuchungen wurden vornehmlich an männlichen Probanden durchgeführt. Mittlerweile besteht die Annahme, dass es deutliche Geschlechterunterschiede in der Hormonwirkung gibt. Bei Frauen wurden nach OT-Applikation verstärkte Aktivitäten in der Amygdala in Verbindung mit der Wahrnehmung von bedrohlichen Szenen (Lischke et al. 2012b) und ängstlichen Gesichtern und in der FFA bei ängstlichen und glücklichen Gesichtern beobachtet. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen bei Männern und lässt vermuten, dass OT beim weiblichen Geschlecht die Sensitivität für saliente soziale Stimuli erhöht (Domes et al. 2010).

### **1.3 Soziale Wahrnehmung am Beispiel der Gesichtererkennung**

Die vorliegende Studie sollte den Einfluss von OT auf die neuronale Verarbeitung sozialer Stimuli untersuchen. Dazu wurden speziell Gesichter als visuelle Reizvorlage verwendet. In dem folgenden Abschnitt werden theoretische Grundlagen und Modelle zur Gesichtererkennung und deren funktionell assoziierte Hirnareale vorgestellt.

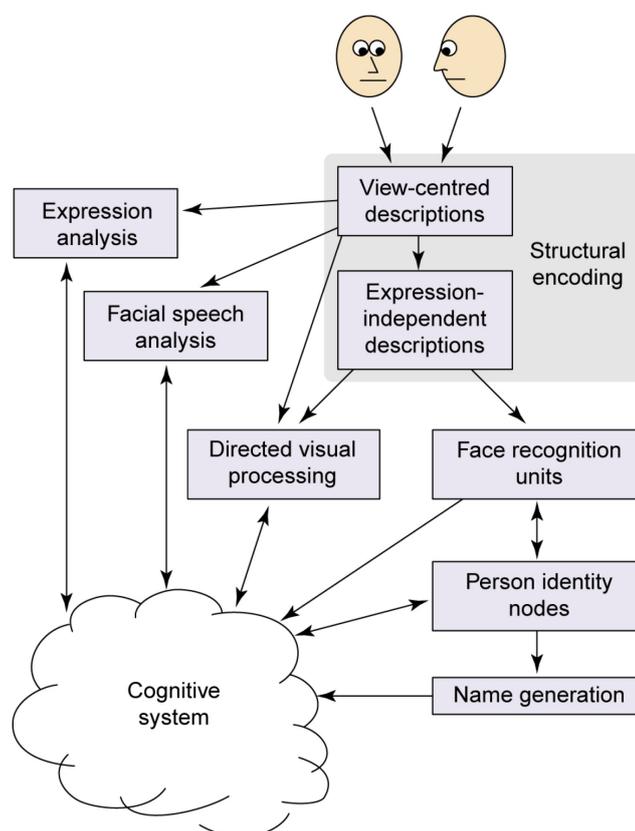
#### **1.3.1 Gesichtererkennung – ein Sonderfall visueller Wahrnehmung**

Gesichter sind optische Reize mit sehr hoher sozialer Signifikanz. In diesem Kontext stellen sie eine komplexe Informationseinheit dar. Im Gegensatz zu den meisten anderen Objektklassen unterscheiden sich Gesichter oft nur auf subtile Art voneinander, dennoch gelingt deren Differenzierung und Wiedererkennen erheblich gut. Das Erkennen ihrer Individualität gehört zu den hochspezialisierten Fähigkeiten des Menschen.

Etlliche Phänomene belegen die Einzigartigkeit der visuellen Wahrnehmung von Gesichtern. Das Besondere ist anscheinend die konfigural-holistische Herangehensweise: Anstatt die Aufmerksamkeit auf einzelne Gesichtsregionen zu richten, wird eher ein abstrahiertes Gesamtbild erfasst (Tanaka & Curran 2001). Die Individualität lässt sich nicht allein durch die Anordnung der verschiedenen Gesichtselemente, sondern vielmehr durch die metrischen Beziehungen innerhalb dieser Anordnung wahrnehmen. Beispielsweise werden beim sogenannten Inversionseffekt „auf dem Kopf stehend“ präsentierte Gesichter wesentlich schlechter wieder erkannt als invertierte Objekte, z.B. Häuser (Yin 1969). Durch die Inversion scheint die Verarbeitung der konfiguralen Merkmale, z.B. des Augenabstandes, gestört zu sein. Im Gegensatz dazu ist die Erkennung invertierter Teilregionen des Gesichtes, z.B. der Nase, unbeeinflusst (Leder & Bruce 1998; Leder & Bruce 2000). Einzelne Gesichtsteile können im Kontext eines Gesichtes besser unterschieden werden als bei isolierter Darstellung (Tanaka & Farah 1993). Phänomene der unbewussten Verarbeitung von Gesichtern („covert recognition“) sind ein weiterer Hinweis auf deren Sonderstellung bei der visuellen Verarbeitung. Ein Gesichtszug kann z.B. mit einer Zunahme der Hautleitfähigkeit einhergehen, die unabhängig vom bewussten Erkennen der Person auftritt. Indessen steigert eine kurze unbewusste Wahrnehmung des Gesichtes die Erkennungsleistung für diese Personen. Vielleicht sind diese sogenannten Priming-Effekte auch Ausdruck der sozialen und emotionalen Bedeutung von Gesichtern (vgl. Morrison et al. 2000).

Verschiedene Konzepte zu kognitiven Mechanismen der Gesichterverarbeitung wurden vorgeschlagen. Das weithin bedeutendste Modell wurde 1986 von den Psychologen Bruce

und Young anhand von empirischen und neurophysiologischen Befunden entwickelt. Das Modell geht, ohne sich auf neuroanatomische Grundlagen zu beziehen, von einzelnen spezialisierten Modulen aus, die die funktionellen Prozesse parallel und unabhängig voneinander steuern (Abbildung 4). Gesichter werden ähnlich der Objektwahrnehmung strukturell encodiert. Dabei liefert die betrachterspezifische Beschreibung zunächst Informationen zum emotionalen Ausdruck und zur sprachbezogenen Mundbewegung. Über eine gerichtete visuelle Verarbeitung („directed visual processing“) können auch Merkmale wie Alter, Geschlecht und Rasse der Person direkt erfasst werden. Die abstraktere ausdrucksunabhängige Beschreibung dient der Gesichter-Wiedererkennung. Sie beinhaltet Informationen für die sogenannten Gesichter-Wiedererkennungseinheiten („face recognition unit“), in denen jeweils mehrere strukturelle Codes (z.B. verschiedene Perspektivansichten) eines bereits bekannten Gesichtes gespeichert sind.



**Abbildung 4:** Modell der Gesichterverarbeitung von Bruce und Young (1986) (aus Ellis and Lewis 2001).

Beim Betrachten eines neuen Gesichtes vergleichen die Wiedererkennungseinheiten ihre gespeicherten Codes mit der aktuellen visuellen Repräsentation und senden ein Signal an das Assoziativgedächtnis des kognitiven Systems. Durch Zugriff auf dort abgelegte

semantische Informationen zu einer bekannten Person wird das Wiedererkennen gesichert und über den Personen-Identitäts-Knoten („person identity node“) auch der zugehörige Name sowie biografische Daten generiert. Während die Gesichter-Wiedererkennenseinheiten nur durch visuelle Wahrnehmung aktiviert werden, reagiert der Personen-Identitäts-Knoten beispielshalber auch auf das Hören der Stimme einer Person. Nach diesem Modell werden die gesichtsrelevanten Informationen also in drei Funktionsmodulen (Emotionalität, objektivierbare Merkmale und Bekanntheit) anhand von Codes weiter kategorisiert. Auf diese Weise lassen sich Gesichter in verschiedenen Situationen je nach Fragestellung und Relevanz bewerten (Bruce and Young 1986). Ellis und Lewis (2001) erweiterten dieses Ursprungsmodell der Gesichterwahrnehmung um eine Komponente für die affektive (und autonome) Reaktion auf ein bekanntes bzw. vertrautes Gesicht. Diese ist indirekt über eine Integrationseinheit mit dem Personen-Identitätsknoten verbunden und berücksichtigt auch die Möglichkeit einer unbewussten Gesichtererkennung.

### **1.3.2 Neuronales Netzwerk der Gesichterwahrnehmung**

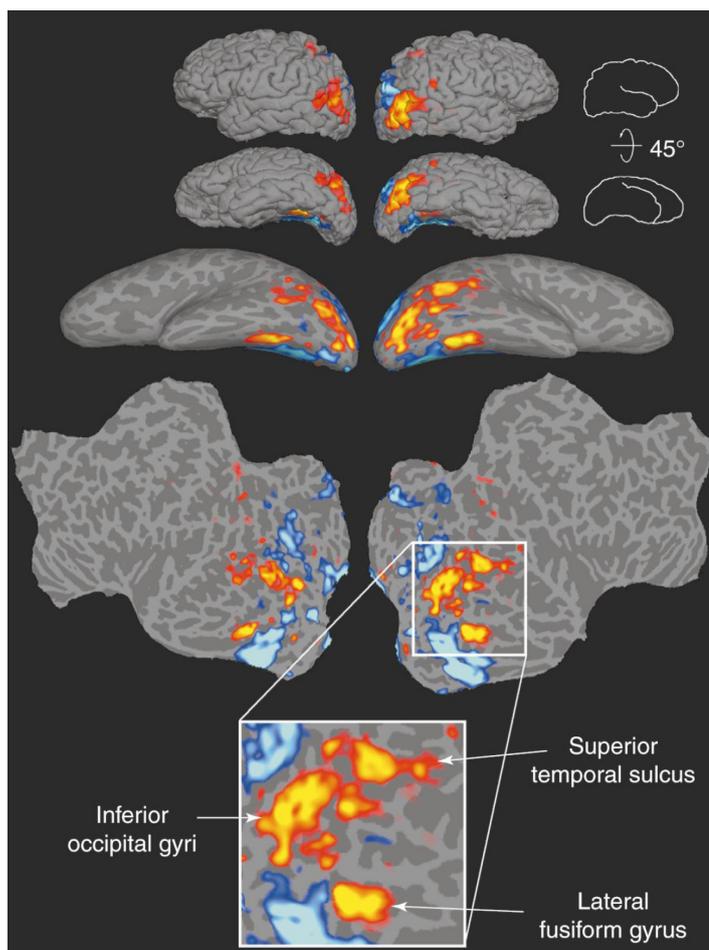
Im Gegensatz zur Erfassung von räumlichen Informationen und Bewegungen über den dorsalen Weg der visuellen Informationsverarbeitung werden Objekte (auch Gesichter) über den ventralen Verarbeitungsweg wahrgenommen. Dieser Verarbeitungsweg läuft vom occipitalen zum temporalen Kortex. Im primären visuellen Kortex werden zunächst globale Objektmerkmale analysiert. Die ganzheitliche Repräsentation der Reizvorlage erfolgt vor allem im inferotemporalen Kortex (Ungerleider & Haxby 1994). Um die an der Analyse von Gesichtern beteiligten spezifischen Hirnareale zu identifizieren, wurden zahlreiche funktionelle Bildgebungsstudien durchgeführt. Auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse schlugen Haxby et al. (2000) ein Modell vor, in dem ein komplexes bilateral verteiltes neuronales System die einzelnen Aufgaben der Gesichterperzeption übernimmt. Dieses Modell weist eine hierarchische Struktur auf und ist an das Modell von Bruce und Young angelehnt.

#### *1.3.2.1 Strukturen des Kernsystems der Gesichtererkennung*

Laut Haxby et al. (2000) werden in einem sogenannten Kernsystem („Coresystem“) sowohl stetige individuelle Gesichtsmerkmale als auch die variablen kommunikativen Aspekte wie Blickrichtung, Gesichtsausdruck oder Lippenbewegungen repräsentiert. Dieses zentrale System des Gesichtserkennungsnetzwerkes wird von drei bilateralen okzipitotemporalen Regionen im extrastriären visuellen Kortex gebildet: der „fusiform face area“ (fusiformes Gesichterareal, FFA), dem Sulcus temporalis superior (STS) und der „occipital face area“

(occipitales Gesichterareal, OFA) (Kanwisher et al. 1997; Halgren et al. 1999; Haxby et al. 1999; Ishai et al. 1999; Haxby 2000; Hoffman & Haxby 2000; Gobini & Haxby 2007; Said et al. 2011; Rossion et al. 2012). Abbildung 5 ist der Originalarbeit von Haxby et al. (2000) entnommen und stellt die beschriebenen Kernregionen anhand von gesichterselektiven Aktivierungen in der fMRT in verschiedenen Kortexansichten dar.

Die FFA ist ein Areal im lateralen Teil des Gyrus fusiformis des inferotemporalen Kortex, für das eine gesichtsspezifische Verarbeitung angenommen wird (Kanwisher et al. 1997; Gauthier et al. 2000; Spiridon & Kanwisher 2002). In mehreren Untersuchungen mittels fMRT zeigte sich innerhalb der FFA eine stärkere Aktivierung, wenn die Probanden Bilder von Gesichtern sahen, als bei visueller Stimulation mit anderen Objekten oder Mustern (Kanwisher et al. 1997; Haxby et al. 2001). Das Aktivierungsmuster der FFA weist eine bilaterale Verteilung auf, die jedoch einheitlicher rechts gefunden wurde (Kanwisher & Yovel 2006; Rossion et al. 2012). Diese gesichtssensitive Region soll vor allem der Analyse der invarianten Gesichtsmerkmale zur Erkennung der Individualität einer Person dienen (Haxby et al. 2000; Hoffman & Haxby 2000; Grill-Spector et al. 2004). Die FFA-Aktivität ist bei der Gesichter-Identifizierung höher als bei der Veränderung von Blickrichtung oder emotionalem Ausdruck (Hoffman & Haxby 2000; Winston et al. 2004). Daneben scheint die FFA aber auch für spezifische Gedächtnisprozesse, wie dem Wiedererkennen eines Gesichtes, wichtig zu sein (Gauthier et al. 2000; Leveroni et al. 2000; Rossion, Schiltz et al. 2003; Winston et al. 2004). Aktuelle Untersuchungen lassen darauf schließen, dass die FFA jedoch eine geringere Gesichtsspezifität aufweist als bislang gedacht (Rossion et al. 2012). Ihre neuronale Antwort war z.B. bei der visuellen Wahrnehmung von normal abgebildeten Autos höher, als bei der Verarbeitung von Autos, die durch Zufallsmuster aus den Bildpixeln der Fotos verändert („scrambled“) wurden. Andererseits war die FFA-Aktivität bei „scrambled“ Gesichtern größer als bei der Stimulation mit „scrambled“ Autos. Rossion et al. vermuten, dass die Gesichtsspezifität der FFA eher bei der Verarbeitung von niederschweligen visuellen Reizen zum Tragen kommt. Die genaue Funktion der FFA im Kontext der Gesichtererkennung bleibt dennoch unklar und steht im Fokus aktueller Diskussionen (Pitcher et al. 2011; Rossion et al. 2012).



**Abbildung 5:** Kernsystem der Gesichtererkennung nach Haxby. Dargestellt sind Aktivierungen in der fMRT für eine Versuchsperson. Gelbe und rote Areale zeigen gesichtsselektive Aktivierungen, blaue Areale zeigen die neuronale Antwort auf die Wahrnehmung von Häusern. Von oben nach unten ist eine dreidimensionale Kortexansicht, eine um 45° lateral geneigte Abbildung, eine entfaltete dreidimensionale Cortexdarstellung sowie eine virtuelle Auffaltung des Kortex in den zweidimensionalen Raum abgebildet (aus Haxby et al. 2000).

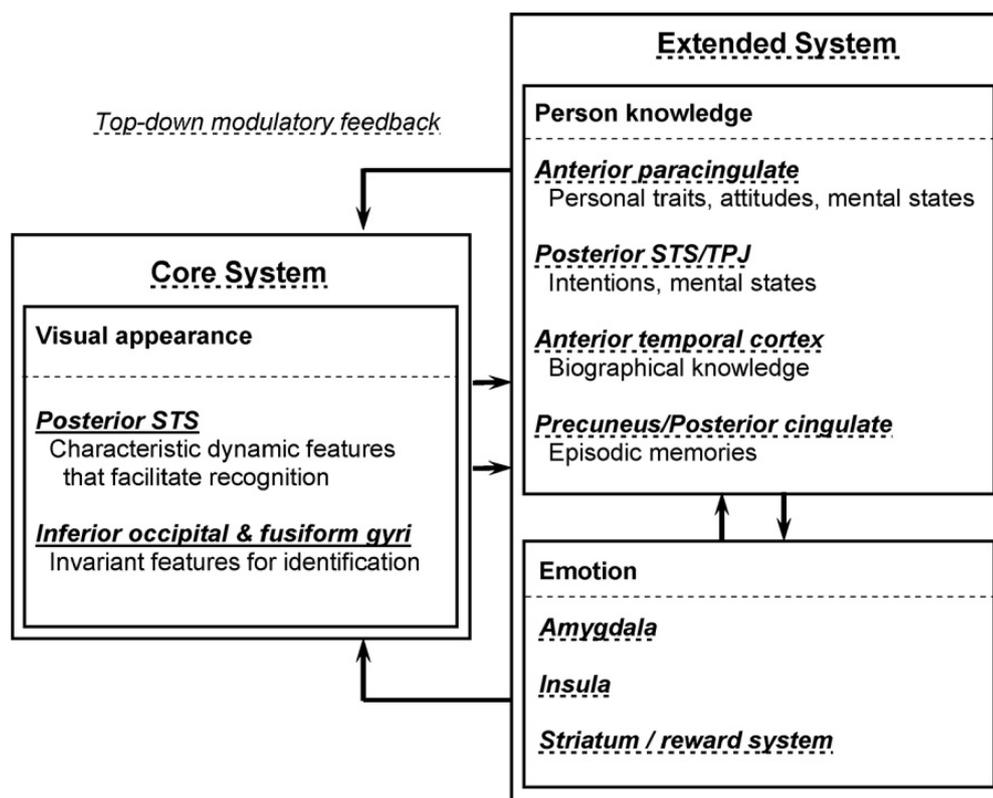
Auch für den STS konnte eine stärkere Aktivierung bei Gesichtern im Vergleich zu anderen Stimuli nachgewiesen werden (Kanwisher et al. 1997; Chao et al. 1999; Halgren et al. 1999; Hoffman & Haxby 2000; Rossion et al. 2012). Diese Region soll speziell die dynamischen Aspekte eines Gesichtes, wie Blickrichtung, emotionaler Ausdruck und sprachrelevante Mundbewegungen, aber auch Körpersprache und andere biologische Bewegungen erfassen und somit vor allem kommunikative Informationen im sozialen Kontext verarbeiten (Puce et al. 1998; Haxby et al. 2002).

Die im Gyrus occipitales bilateral lokalisierte OFA weist neben der FFA und dem STS ebenfalls eine Gesichtsspezifität auf (Clark et al. 1996; Hoffman & Haxby 2000; Rossion, Caldara et al. 2003; Rossion et al. 2012). Wahrscheinlich übernimmt die OFA als früher

Abschnitt im ventralen Pfad der visuellen Verarbeitung eine vorgeschaltete Encodierung von Gesichtselementen und bahnt darüber den neuronalen Input in die FFA und den STS (Haxby 2000; Pitcher et al. 2011).

#### *1.3.2.2 Assoziierte neuronale Strukturen der Gesichtserkennung*

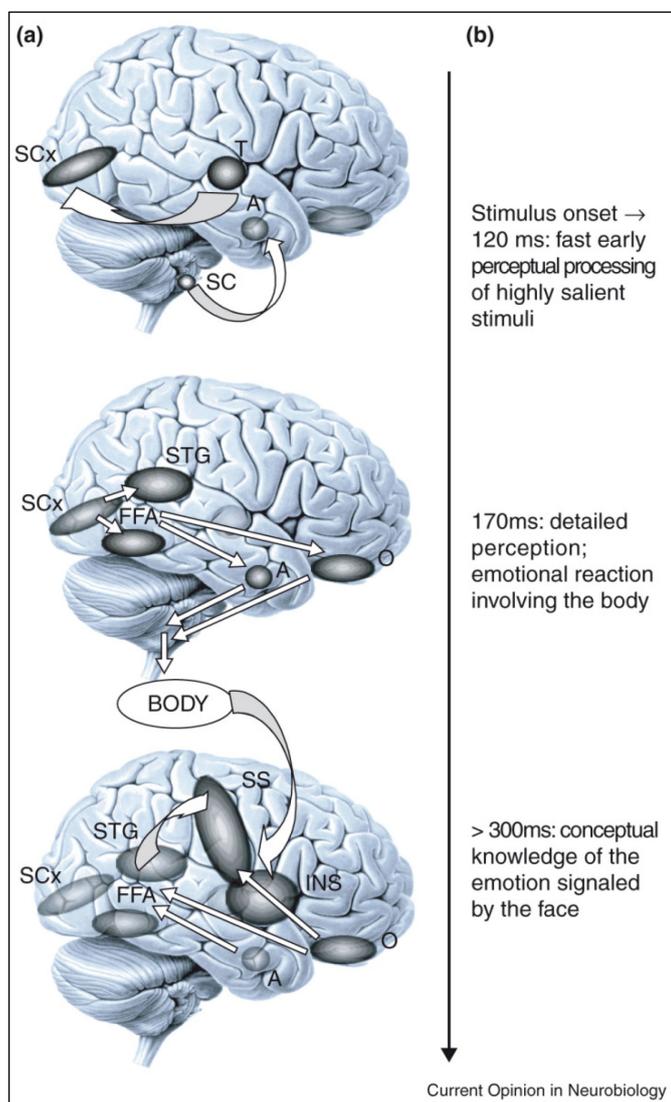
Haxby et al. (2000) gehen davon aus, dass in einem sogenannten erweiterten System der Gesichtserkennung („Extended System“) die zuvor im Kernsystem encodierten Gesichtsinformationen nach ihrer Signifikanz und sozialen Relevanz weiterverarbeitet werden. Diese assoziierte Informationsverarbeitung liefert etwa Kenntnisse zur Stimmung, Interessen und Absichten einer Person und dient dazu, die eigene Aufmerksamkeit auf die des Gegenübers abzustimmen, um die Kommunikation zu erleichtern und situationsangemessen reagieren zu können. Beispielsweise aktiviert die Analyse der Blickrichtung einer Person Areale des parietalen Kortex, denen Funktionen für die räumliche Aufmerksamkeit zugesprochen werden (Puce et al. 1998; Haxby et al. 2000). Hirnbereiche, die für die auditive Sprachanalyse zuständig sind, zeigen eine gesteigerte Aktivität in Verbindung mit dem Lippenlesen (Calvert et al. 1997). Regionen des ventralen Temporallappens (Temporalpol) scheinen bei der Verarbeitung von biographischen Informationen relevant zu sein (Leveroni et al. 2000). Die früheren kognitiven Standardmodelle zur Gesichtserkennung und deren korrespondierende neuronale Äquivalente haben Gesichter eher nur als einen definierten, komplexen visuellen Umweltreiz betrachtet. Die Verarbeitung dieser speziellen Stimuli wurde jedoch kaum in Zusammenhang mit deren soziale Bedeutung beleuchtet (Rossion et al. 2012). Gobini und Haxby (2007) nahmen eine erste Adaptation vor, indem sie unter Betrachtung der Verarbeitung von persönlich bekannten Gesichtern, weitere Hirnareale berücksichtigen, die primär kognitive und soziale Funktionen haben, anstatt für die reine visuelle Wahrnehmung relevant zu sein. Abbildung 6 illustriert das modifizierte Rahmenmodell zur neuronalen Gesichtsverarbeitung von Gobini und Haxby.



**Abbildung 6:** Haxby-Modell der Gesichterverarbeitung; modifizierte Version für die Verarbeitung persönlich bekannter Gesichter. Dargestellt sind die Strukturen des Kernsystems „Core System“ und des erweiterten Systems „Extended System“; STS = Sulcus temporalis superior; TPJ = temporo-parieto-okzipitaler Übergang (aus Gobbini & Haxby 2007).

Für die sozioaffektive Wahrnehmung spielen besonders Verbindungen zum limbischen System eine Rolle. Vor allem die Amygdala, die Inselregion, der anteriore cinguläre Cortex und Anteile des präfrontalen Cortex stehen im Zusammenhang mit der emotionalen Stimulusbewertung (Adolphs 2002b; Phillips et al. 2003; Etkin et al. 2010). Der anterior cinguläre Cortex dient offenbar dazu, affektive und kognitive Informationen zu integrieren (Yamasaki et al. 2002; Fichtenholtz et al. 2004). Auch Bereiche des lateralen präfrontalen Cortex sind vermutlich hieran beteiligt (Gray et al. 2002). Anhand von Verhaltensstudien, Läsionsstudien, elektrophysiologischen Versuchen und Ergebnissen, die mittels funktionseller Bildgebung erzielt wurden, gehen Forscher davon aus, dass die Gesichterperzeption ein multidimensionaler Prozess ist. Es ist anzunehmen, dass neben der reizgeleiteten bottom-up-Verarbeitung auch regulierende, auf dem Wissenssystem basierende, Top-down-Mechanismen beteiligt sind (Puce et al. 1999; Ishai, Pessoa et al. 2004). Der Amygdalakomplex könnte diese Verarbeitungsprozesse als Schnittstelle zwischen visuellen Kortextarealen und Strukturen des beobachtungsassoziierten emotionalen Erlebens (z.B. somatosensorischer Kortext) vermitteln (Adolphs & Spezio 2006). Eine Übersicht zum

zeitlichen Ablauf der Gesichtsverarbeitung wurde aus einer Arbeit von Adolphs übernommen (Abbildung 7), der sich seit vielen Jahren mit der zentralen Rolle der Amygdala für die soziale Kognition beschäftigt. Er nimmt an, dass dieser Region bei der sozioaffektiven Wahrnehmung eine hochkomplexe Funktion zugeschrieben werden kann (Adolphs et al. 1998; Adolphs 2002b).



**Abbildung 7:** Prozesse der Gesichtsverarbeitung.  
a) integrierte Strukturen zu verschiedenen Zeitpunkten: A, Amygdala; FFA, fusiform face area; INS, Insula; O, orbitofrontaler Cortex; SC, colliculus superior; SCx, visueller Cortex; SS, somatosensorischer Cortex; STG, Gyrus temporalis superior; T, Thalamus  
b) verschiedene Zeitpunkte der Gesichtswahrnehmung, von der frühen perzeptuellen Repräsentation bis zur vollständigen konzeptuellen Reizverarbeitung (aus Adolphs 2002b).

Sowohl Gesichter mit unterschiedlichem emotionalem Ausdruck als auch neutrale Gesichtsausdrücke rufen bilaterale Amygdalaaktivierung hervor (Derntl et al. 2009; vgl Todorov 2012). Somit wird diesem limbischen subkortikalen Areal eine Evaluationsfunktion zugesprochen, indem es für das Detektieren von Relevanz zuständig ist (Sander et al. 2003). Besondere und unerwartete Umweltreize scheinen die amygdaloide Aktivität zu verstärken (Vuilleumier 2005) und ihre neuronale Antwort korreliert mit dem Ausmaß von Unsicherheit (Hus et al. 2005; Herry et al 2007) und der Mehrdeutigkeit einer sozialen Situation (LeDoux 1998; Whalen et al. 1998; Whalen et al. 2004; Sergerie et al. 2008). Demgemäß könnte die Amygdala die Erfassung von salienten oder motivational bedeutsamen Stimuli steuern und somit auch Aufmerksamkeitsprozesse bei der sozialen Wahrnehmung modulieren (Adolphs 2010).

Entgegen den traditionellen Modellen der kognitiven Neuropsychologie, die für die Wahrnehmung von Emotionsausdruck und Identität eines Gesichtes unterschiedliche neuronale Verarbeitungsprozesse annehmen, scheint die Gesichterverarbeitung eher in einem interaktiven, zeitlich und räumlich definierten neuronalen Netzwerk abzulaufen, wobei emotionale Prozesse stark die Aktivität in Hirnbereichen, die mit der Erkennung und dem Erinnern von Gesichtern assoziiert sind, beeinflussen (Vuilleumier & Pourtois 2007). Vermutlich bestehen sowohl strukturelle als auch funktionelle Verbindungen zwischen der Amygdala und dem Gyrus fusiformis des visuellen Kortex (Amaral & Price 1984; Morris et al. 1998; Amaral et al. 2003). So werden die gesichtsspezifischen, in der FFA verarbeiteten Informationen in amygdaloiden Strukturen weiter verarbeitet. Dabei steigern z.B. atypische oder unerwartete Gesichter die Reaktion der Amygdala, die wiederum über Feedback-Projektionen eine erhöhte neuronale Antwort in gesichtsselektiven Regionen bewirkt (Rossion et al. 2012).

Auch wenn bereits zahlreiche Befunde und Erkenntnisse auf dem Forschungsgebiet der Gesichterwahrnehmung vorliegen, ist sowohl die genaue Anzahl und Funktion der beteiligten Hirnstrukturen, als auch deren Interaktion im Kontext der Gesichterverarbeitung unbekannt (Todorov 2012).

#### **1.4 Fragestellung und Hypothesen**

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen ob sich nasal appliziertes OT bei gesunden Männern auf die Verarbeitung eines emotional neutralen, sozialen Reizes im Vergleich zu einem neutralen, nicht-sozialen Stimulus auswirkt. Hierfür sollten 41 Probanden während

einer fMRT-Messung einen differenzierenden Vergleich von neutralen, unbekanntem Gesichtern sowie von Häuserfassaden durchführen.

Zunächst wurde ermittelt, ob OT die Erkennungsleistung (gemessen an der Reaktionszeit und den korrekten Antworten) bei Gesichtern im Gegensatz zu Häusern verändert. Des Weiteren wurde exploriert, inwieweit das Peptidhormon die neuronale Aktivität bei der Differenzierung von Gesichtern im Vergleich zu Häusern beeinflusst. Dazu wurde zunächst die Validität des verwendeten Paradigmas anhand einer „whole-brain“-Analyse der funktionellen Bilddaten überprüft und die resultierenden Aktivitätsmuster der beiden Reizkategorien (Gesichter und Häuser) mit vorbekannten Modellen verglichen. Eine anschließende, substanzbezogene Auswertung sollte etwaige globale OT-Effekte aufzeigen. Auf Grundlage früherer Studien wurden zwei „regions of interest“ (ROI) definiert und diese Areale hinsichtlich des konkreten Einflusses von OT auf die BOLD-Signaländerung untersucht. Hierbei sollten einerseits globale Substanzeffekte, jedoch insbesondere Wechselwirkungen zwischen Stimulipräsentation und Substanzgabe exploriert werden. Die ausgewählten Regionen waren die Amygdala sowie die „fusiform face area“ (FFA), ein neuronales Kerngebiet der Gesichterverarbeitung. Im Rahmen einer explorativen „whole-brain“-Datenanalyse sollten durch Überprüfung von Interaktionen von OT mit dem Stimulusmaterial andere relevante Effektorareale identifiziert werden. Generell lassen sich durch diesen experimentellen Ansatz oft neue Hypothesen generieren.

#### **1.4.1 Hypothesen**

1. OT erhöht bei gesunden Männern die Reaktionsleistung bei der vergleichenden Analyse von Gesichtern (soziale Reize). OT hat jedoch keinen Einfluss auf die Reaktionsleistung bei der Wahrnehmung von Häusern (nicht-soziale Reize).
2. Bei der Perzeption von Gesichtern lassen sich Aktivierungen in typischen cerebralen Regionen des sogenannten Gesichtererkennungsnetzwerkes nachweisen.
3. OT reduziert die neuronale Aktivität in der Amygdala gesunder männlicher Probanden bei dem Vergleich von Gesichtern. Das Hormon modifiziert die Amygdalaaktivität aber nicht in Verbindung mit den Häuser-Items.
4. OT reduziert die neuronale Aktivität in der FFA gesunder Männer bei der differenzierenden Wahrnehmung von Gesichtern im Vergleich zu Häusern.

## 2. Methoden

In die Studie eingeschlossen wurden 41 gesunde Männer im Alter von 18 bis 35 Jahre. Die Rekrutierung der teilnehmenden Probanden erfolgte über öffentliche Aushänge im universitären Umfeld und unter Berücksichtigung folgender Ausschlusskriterien:

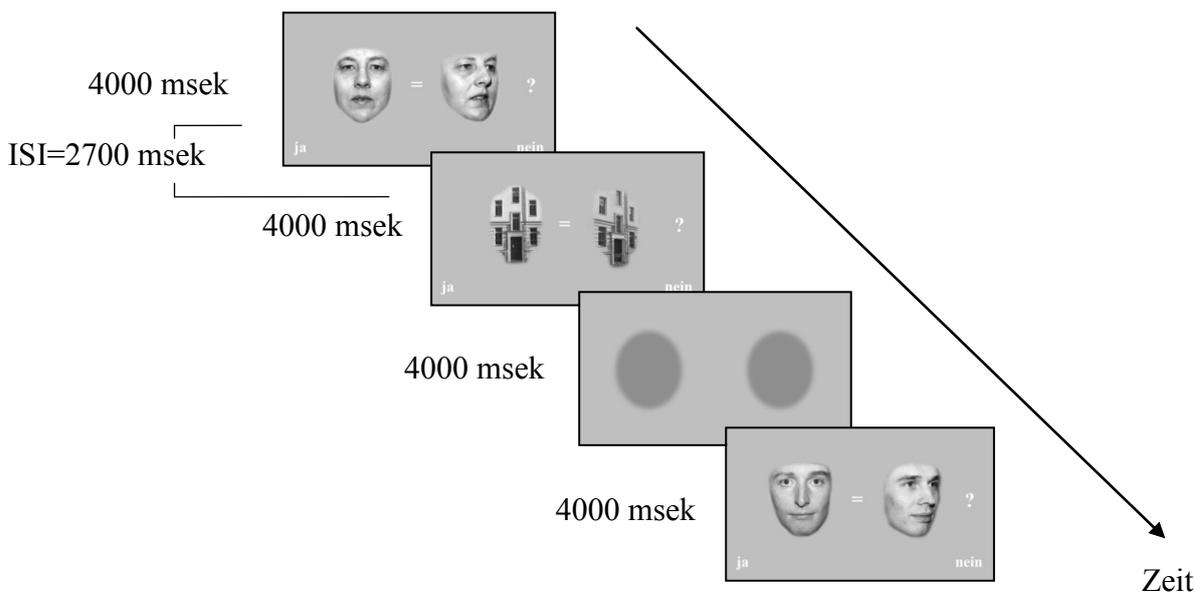
- Intelligenzminderung (IQ<85)/deutliche Sprachminderung (verbal IQ<85)
- psychoaktive Medikation, Nikotinkonsum
- psychiatrische oder neurologische Vorerkrankung
- akute oder chronische Nasenschleimhautentzündung, Allergien (insbesondere allergische Rhinitis), dauerhafte Anwendung von Nasentropfen/-Spray
- aktuelle endokrinologische Erkrankung, hormonelle Medikation
- Hyper- oder Myopie > +6/-4 Dioptrien
- Mangelnde Beherrschung der deutschen Sprache
- Kontraindikationen für die Untersuchung im Magnetresonanztomographen (z.B. ferromagnetische Implantate, Herzschrittmacher, Klaustrophobie)
- frühere Teilnahme an Experimenten mit ähnlichem Stimulusmaterial

### 2.1 Stimulusmaterial und Versuchsdesign

In der vorliegenden Studie sollte die Wirkung von OT auf die Wahrnehmung von Gesichtern, einer Teilleistung der sozialen Kognition, untersucht werden. Dazu wurde ein geeignetes Paradigma entwickelt, mit dem es möglich war, die kognitiven und neuronalen Prozesse bei der Diskrimination von Gesichtern mit denen zu vergleichen, die bei der Diskrimination eines nicht-sozialen Reizes auftreten.

Das eingesetzte Paradigma wurde im event-related-Design präsentiert und bestand aus 48 Items, in denen entweder zwei Gesichter oder zwei Häuserfassaden dargestellt waren. Um den Schwierigkeitsgrad zu erhöhen, wurde eines der beiden Gesichter/Häuser in der Frontalansicht und das andere in der Schrägansicht gezeigt. Die Aufgabe des Probanden bestand darin, anzugeben, ob zwei identische Personen bzw. Häuser abgebildet waren oder nicht. Insgesamt wurden 24 Gesichter-Items (12 männliche und 12 weibliche Personen) und 24 Häuser-Items dargeboten, von denen jeweils die Hälfte ungleiche Paare darstellten. Im gesamten 8,5-minütigen Paradigma wurde jede Person und jede Häuserfassade nur einmal präsentiert. Zusätzlich wurden 24 Null-events (grauer Bildausschnitt) eingefügt, die generell

der Erfassung von Hirnaktivität unter Ruhebedingungen dienen. Die Präsentationsdauer eines Items betrug 4000 Millisekunden. Die Antwortreaktion wurde nur in der Zeit von 300 bis 6500 Millisekunden nach Beginn der Itempräsentation erfasst. Nach jedem Item folgte ein Interstimulusintervall von 2700 Millisekunden. In Abbildung 8 sind einige Items beispielhaft abgebildet und der Zeitverlauf des Paradigmas veranschaulicht.



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung des Paradigmas zur Gesichter-/Häusererkennung. ISI = Interstimulusintervall; msek = Millisekunden

Die Reihenfolge der Items wurde über jede der insgesamt 82 Messungen hinweg pseudo-randomisiert. Dies geschah, um eine Verhaltensmodulation durch andere Einflussfaktoren (z.B. nachlassende Aufmerksamkeit, Vorhersagbarkeit der Aufgabe) zu minimieren und Habituationseffekten bei der Verarbeitung der Stimuli entgegen zu wirken. Mithilfe eines, während der fMRT-Messung mitgeführten, event-Protokolls (= Stimuliprotokoll) konnten bei der späteren Datenauswertung die einzelnen Scans (= Volumes) den entsprechenden Items zugeordnet werden. Zum Erstellen des Testparadigmas dienten Fotoabbildungen von Gesichtern mit neutralem Emotionsausdruck der Online-Datenbank Psychological Image Collaction At Stirling (PICS) ([http://pics.psych.stir.ac.uk/2D\\_face\\_sets.htm](http://pics.psych.stir.ac.uk/2D_face_sets.htm)). Die Fotografien der Häuserfassaden wurden eigenständig während der Vorbereitungsphase der Studie in verschiedenen Stadtteilen in Rostock aufgenommen. Alle Abbildungen wurden mit Hilfe eines digitalen Bildbearbeitungsprogramms (Adobe® Photoshop CS 8.0) redigiert. Um die Aufgabenschwierigkeit einzelner Items zu ermitteln und das Paradigma in der Anwendung zu testen, wurde vor Beginn der Probanden-Messungen eine Pilotstudie

durchgeführt. Nachfolgend fand eine Auswahl gleich schwerer Items in beiden Reiz-Kategorien statt. Die Stimuluspräsentation und die Answerfassung erfolgten mit Hilfe des Stimulationsprogrammes Presentation (Version 9.51) (Neurobehavioral Systems Inc., Albany).

## **2.2 Versuchsablauf**

Bei der vorliegenden experimentellen Arbeit handelte es sich um eine prospektive, pseudo-randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie im Cross-Over-Design. Die Probanden bekamen entweder 24 IE OT oder ein Placebo, 45 min vor Beginn einer funktionellen MRT-Untersuchung, intranasal appliziert. Nach drei bis fünf Wochen wurde der Versuch unter der jeweils anderen Substanz-Bedingung wiederholt. Das Studienkonzept wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg Vorpommern geprüft und genehmigt. Alle Probanden erhielten eine Probandeninformation und gaben nach umfassender Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Durchführung der Untersuchung erfolgte an drei Terminen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Rostock am Zentrum für Nervenheilkunde in Gehlsdorf.

### **2.2.1 Voruntersuchung**

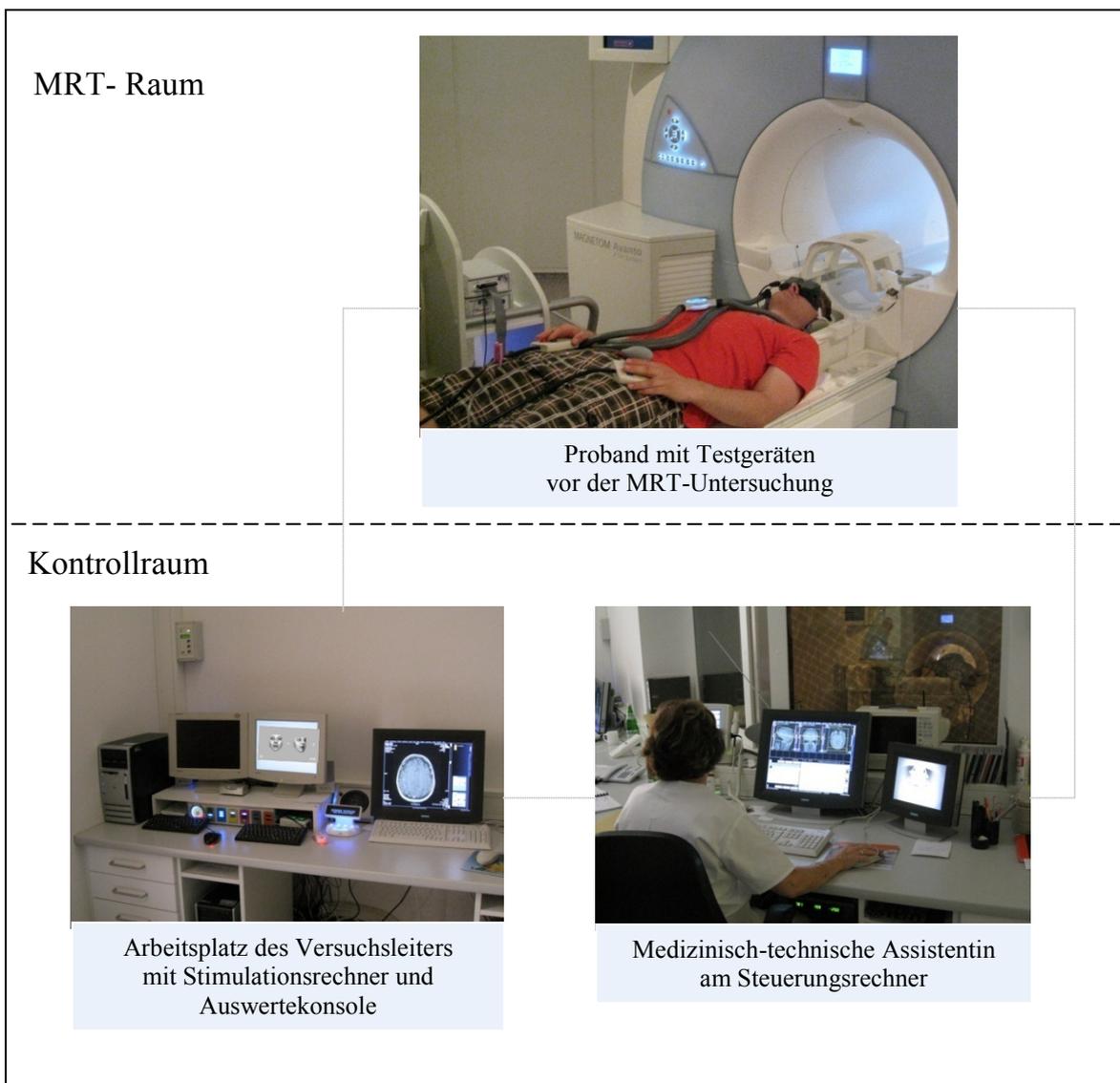
Nach einem ersten telefonischen Kontakt fanden zunächst die Aufklärung und eine Voruntersuchung der Teilnehmer statt. Dabei wurden Alter, Händigkeit und IQ der Probanden unter Anwendung der HAWIE-R-Kurzform (deutsche Version des Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, Revision von 1991) erfasst sowie eine Untersuchung mittels DIA-X-IN (computergestützte Version; Erfassung relevanter Achse-I-Störungen des DSM-IV) vorgenommen.

### **2.2.2 Substanzadministration und Vorbereitung**

Die Substanzapplikation erfolgte 45 Minuten vor Beginn der Messung im MRT. In der Verum-Bedingung erhielten die Teilnehmer 24 IE OT (Syntocinon®-Spray, Novartis; 24 IE) und in der Placebobedingung eine Substanz, die exklusive des Neuropeptids, ebenfalls alle Bestandteile des Nasensprays enthielt. Unter Anleitung applizierten die Studienteilnehmer selbständig insgesamt sechs Sprühstöße abwechselnd in jedes Nasenloch. Während der anschließenden Akklimationsphase fand das Aufklärungsgespräch zur MRT-Untersuchung mit schriftlicher Einwilligung der Probanden statt. Die korrekte Anwendung der Testgeräte und die das Testparadigma betreffende Aufgabenstellung wurden anhand einer Beispielabbildung erläutert.

### **2.2.3 Erfassung der Verhaltensdaten und der funktionellen Bilddaten**

Die fMRT-Messung erfolgte in einem 1.5T Siemens Avanto Tomographen im Zentrum für Nervenheilkunde in Gehlsdorf (Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der medizinischen Fakultät der Universität Rostock, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Hauenstein). Vor der Positionierung im MRT erhielten die Probanden Ohrstöpsel und Kopfhörer zur Reduktion der Geräuschbelastung. Die Darbietung des Paradigmas zur Gesichter-/Häuserdiskrimination erfolgte über eine am Präsentationscomputer angeschlossene MRT kompatible Videobrille (Resonance Technologies, Northridge/CA/USA). Für Studienteilnehmer mit einer Sehschwäche standen dioptrische Gläser unterschiedlicher Stärke zur Verfügung, die gegebenenfalls in die Brille eingesetzt wurden. Zum Beantworten der Testaufgaben hielten die Probanden in jeder Hand einen Taster. Das Antwortsignal war per Knopfdruck möglichst spontan und zügig auszulösen (links für „ja“; rechts für „nein“). Um Bewegungsartefakte zu minimieren, wurden die Versuchspersonen angewiesen, während der Untersuchung möglichst still zu liegen, und deren Kopf zusätzlich durch Schaumstoffkeile in einer Standard-Kopfspule fixiert. Damit sich die Probanden bei Unwohlsein oder anderen Problemen während der Messung bemerkbar machen konnten, lag ein Notfallball bereit. Über die Gegensprechanlage im Kontrollraum war jederzeit die Kommunikation mit den Testpersonen möglich. Die Abbildung 9 veranschaulicht die Messsituation. Zur Ausrichtung des Schichtstapels erfolgte zunächst eine Localizer-Messung. Nach einem letzten Bearbeitungshinweis (s. Anhang) begann die Präsentation des Paradigmas über den Stimulationsrechner. Dieser startete automatisch mit Hilfe eines vom MRT ausgelösten Triggersignals. Dadurch war eine synchrone Abfolge von Stimulation und EPI-Volumenaufnahmen gewährleistet. Zur Aufzeichnung der ereignisbezogenen BOLD-Signalantwort diente eine funktionelle Messung (T2\* Kontrast) mit einer Echo-Planar-Sequenz (EPI). Dabei wurden 181 Scans aufgenommen, wobei ein Scan die Volumenaufnahme von 48 Hirnschichten umfasste. Um die aktivierten Areale bei der späteren Datenauswertung den morphologischen Strukturen zuordnen zu können, schloss sich nach Ablauf des Paradigmas ein hoch auflösender anatomischer Scan (T1 Kontrast) mittels einer Standard MP-Rage (Magnetisation-Prepared, Rapid Acquisition Gradient Echo) Sequenz an. Im Anhang sind alle Parameter der T1 und T2\* Messung aufgeführt.



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung der Messsituation.

#### 2.2.4 Wiederholungsmessung

Die zweite MRT-Untersuchung fand nach einer drei- bis fünfwöchigen Pause statt. Der Ablauf dieser Wiederholungsmessung gestaltete sich äquivalent zu dem der ersten Messung. Das hierbei verwendete Nasenspray enthielt OT, wenn bei der ersten Messung das Placebo verabreicht wurde und umgekehrt. Nach Ende der MRT-Untersuchung wurde den Versuchsteilnehmern das Ziel des Experiments erläutert und eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50,00 € gezahlt.

## **2.3 Datenanalyse**

### **2.3.1 Stichprobenanalyse und Verhaltensdaten**

Die Datenauswertung bezüglich Händigkeit, Alter, Schulabschluss, IQ-Werten und erbrachten Leistungen im Gesichter-/Häuser-Paradigma der Probanden geschah mit Hilfe der Software SPSS 14.0 für Windows. In der deskriptiven Statistik der Verhaltensdaten wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten und korrekten Antworten den vier verschiedenen Kombinationen der Versuchsbedingungen (OT-Gesichter; Placebo-Gesichter; OT-Häuser; Placebo-Häuser) entsprechend berechnet. Im Anschluss erfolgte eine zweifaktorielle Varianzanalyse (Faktor 1: Haus vs. Gesicht; Faktor 2: OT vs. Placebo) um die Daten hinsichtlich substanz- und aufgabenabhängiger Effekte bzw. Wechselwirkungen unter diesen Bedingungen zu untersuchen. Für sämtliche durchgeführten Analysen war ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  maßgeblich. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der Graphik-Software SigmaPlot 11.0 in Form von Balkendiagrammen visualisiert.

### **2.3.2 Funktionelle Daten – Vorverarbeitung**

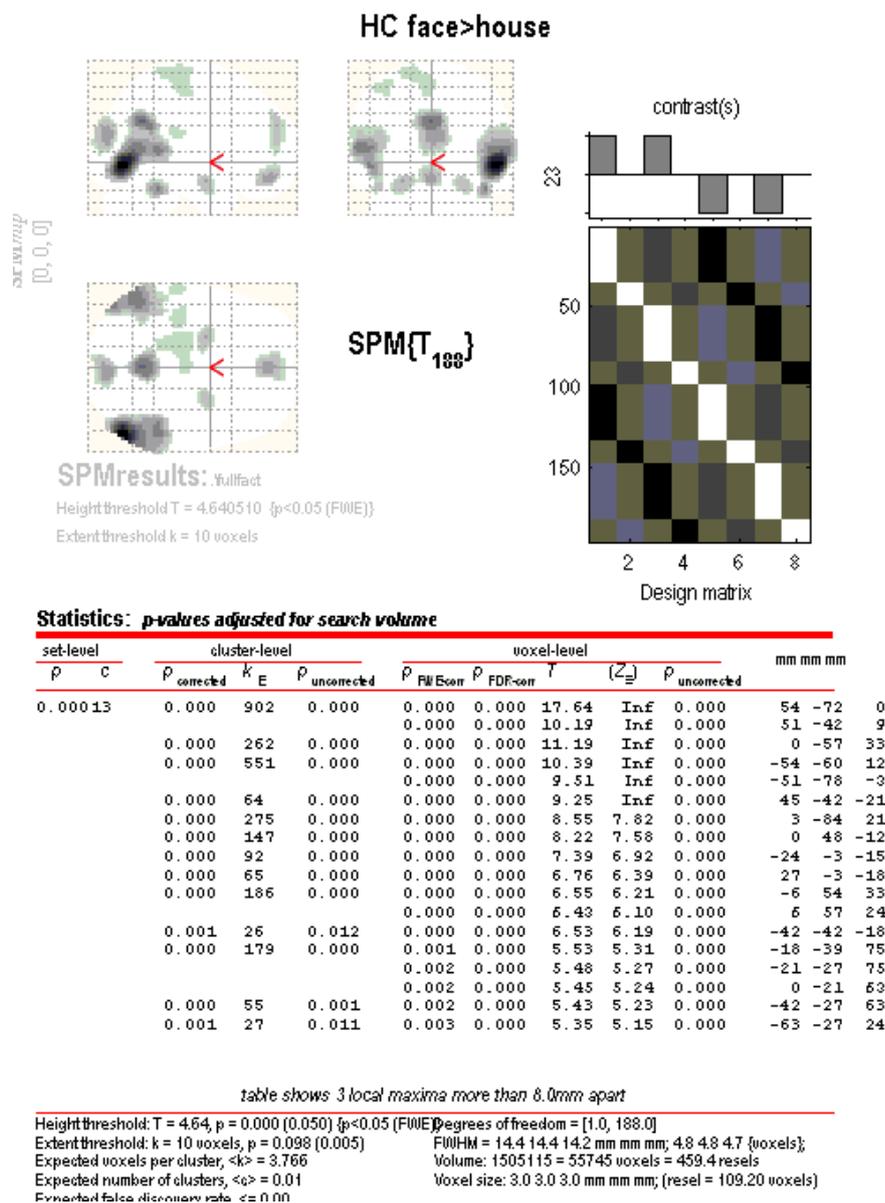
Die Auswertung der funktionellen Daten erfolgte mittels SPM5 (Statistical Parametric Mapping software, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Neuroscience, University College London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) und MATLAB 7.0.4 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). Vor der eigentlichen Datenanalyse wurde das aus der fMRT-Untersuchung gewonnene Datenmaterial zunächst in mehreren Vorverarbeitungsschritten aufbereitet. Dazu brachte das SPM-DICOM Import die im Scanner gemessenen und auf CD archivierten DICOM-Daten in das ANALYZE-Format. Die ersten vier Aufnahmen (Sättigungsscans) wurden zur Vermeidung von T1-Äquilibrationseffekten verworfen und die übrigen Bilddaten einer slice-time-correction unterzogen. Anschließend erfolgte eine Bewegungskorrektur („realignment“) durch Reorientierung jedes Einzelbildes der EPI-Zeitreihe auf den ersten Scan. Bewegungsartefakte wurden unter Verwendung des ReML („restricted maximum likelihood“-Algorithmus minimiert (Diedrichsen & Shadmehr 2005). Es wurden Suszeptibilitäts-Bewegungs-Interaktionen, die zu starken Bild-Verzerrungen führen können, angenähert ermittelt, die durch sie hervorgerufene Varianz bestimmt und die Einzelbilder entzerrt („unwarp“) (Andersson et al. 2001). In der Folge wurden die anatomischen T1-gewichteten Bilder und die funktionellen T2\*-gewichteten Scans aufeinander koregistriert, wodurch sich die neuronalen Aktivierungen genauer anatomisch lokalisieren lassen. Zur Vergleichbarkeit der individuellen Aktivierungsmuster der

Probanden („second-level“-Analyse) erfolgte die Anpassung („Normalisierung“) der EPI-Aufnahmen auf den MNI 152-Raum (Montréal Neurological Institute 152). Eine abschließende räumliche Glättung der EPI-Bilder („smoothing“) wurde mittels eines dreidimensionalen Filters (Gauß-Kernel) von 12 mm Halbwertsbreite (FWHM: „Full Width at Half Maximum“) vorgenommen. Durch diesen Bearbeitungsschritt soll generell das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und somit die Sensitivität der statistischen Analyse erhöht werden.

### **2.3.3 Bildgebungsdaten – statistische Auswertung („whole-brain“-Einzel- und Gruppen-Analyse)**

Aus den fMRT-Datensätzen der Probanden können mit Hilfe statistischer Berechnungen, die auf dem allgemeinen linearen Modell (ALM) basieren, statistische Aktivierungskarten („statistical parametric maps“, SPMs) ermittelt werden (Friston et al. 1995). Es wird zunächst ein mathematisches Vorhersagemodell gebildet, bei dem die Messdaten einer linearen Kombination der Regressoren (=erklärende Variablen) und dem Fehlerterm, d.h. einer Linearverknüpfung der Experimentalfunktionen, entsprechen. Der erwartete Signalverlauf in einer aktivierten Region gleicht einer Rechteckfunktion („boxcar“). Durch Faltung der Stimulus-boxcar-Funktion mit der hämodynamischen Antwortfunktion („hemodynamic response function“, HRF) kann das verzögerte Maximum des BOLD-Signals, das sich aus der Trägheit der hämodynamischen Antwort ergibt, bedacht werden (Friston et al. 1994). Die Gesamtheit der Regressoren lässt sich in einer sogenannten Design-Matrix zusammenfassen, bei der jede Spalte für einen Regressor und jede Zeile für einen Messzeitpunkt steht. Nun wird für jedes einzelne Voxel (=Volumeneinheit, hier: 3 mm<sup>3</sup>) und jede Experimentalfunktion ein Regressionsgewicht ( $\beta$ ) berechnet, d.h. ein Wert bestimmt, der vorgibt, wie gut die modellierte Blutflussantwort dieser bestimmten Experimentalbedingung den tatsächlich gemessenen BOLD-Signalverlauf voraussagt. Durch Verknüpfung der Regressionsgewichte lassen sich die interessierenden Kontraste bilden. Die beschriebenen Bearbeitungsschritte erfolgten im Rahmen der sogenannten „First-Level“-Analyse für jeden der 41 Probanden. Anschließend wurden die  $\beta$ -Kontraste aus der Einzelprobandenanalyse einer „Second-Level“-Gruppenanalyse in Form einer „Random-Effects-Analyse“ zugeführt. Durch diese Gruppenanalyse wird generell die Varianz zwischen den Versuchspersonen berücksichtigt und damit eine Schlussfolgerung über die betreffende Population (hier: gesunde Männer) zulässig. Aus der t-Test-Berechnung resultierte für jedes einzelne Voxel ein Signifikanzwert. Auf diese Weise wurden die Haupteffekte der Substanzgabe und der Stimuluspräsentation, sowie die Interaktion zwischen beiden Faktoren (aufgabenabhängige Substanzeffekte) statistisch ermittelt. Cluster mit einer Größe

von mehr als 10 Voxel bei FWE („family-wise error“-)korrigiertem  $p < 0.05$  (Aufgabenbedingung) bzw. unkorrigiertem  $p < 0,005$  (Substanz-bedingung und Interaktion) wurden als signifikant aktiviert angenommen. Alle signifikanten Aktivierungen des betreffenden Kontrastes wurden von SPM tabellarisch ausgelesen (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** SPM-Graphics des Gesichter > Häuser-Kontrastes („whole-brain-second-level“-Analyse).

Aus diesen Tabellen lassen sich die MNI-Koordinaten der lokalen Maxima (Peak Voxel, Bereich der höchsten Signifikanz) aller aktivierten Cluster und die zugehörige Clustergröße in Anzahl aktivierter Voxel entnehmen. Bei größeren Clustern mit mehreren lokalen BOLD-Signal-Maxima sind diese jeweils unter dem statistisch signifikantesten Aktivierungs-

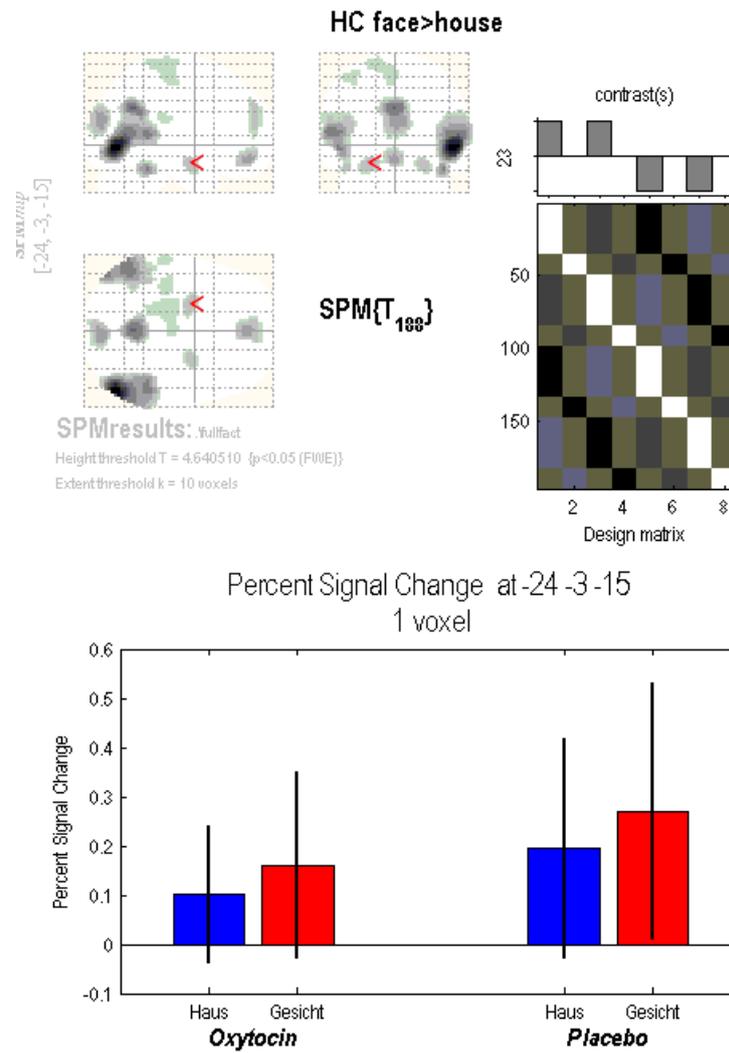
maximum mit aufgeführt. Als statistische Parameter sind die p-Werte, t-Werte und Z-Werte angegeben.

### **2.3.4 Bildgebungsdaten – anatomische Zuordnung und Visualisierung**

Nach der statistischen Analyse der funktionellen MRT-Daten erfolgte die anatomische Lokalisation der aktiven Cluster jedes Kontrastes. Dazu wurden die mit SPM ermittelten MNI-Aktivierungs-Koordinaten in die SPM-Toolbox WFU Pickatlas (WFU Pickatlas, Version 2.4) eingegeben und der betreffende Hemisphäre, Hirnregion und dem Brodmann-Areal zugeordnet (Maldjian 2003). Bei Lage des Signalmaximums im Bereich der weißen Substanz des Gehirns wurde mit Hilfe des Talairach Client (Version 2.4.2) unter der Rubrik „Nearest Gray Matter“ das entsprechende, in der grauen Substanz liegende Gebiet gesucht (Lancaster JL 2000). Die Kombination mit der manuell-visuellen Beurteilung der Daten gewährleistete so größtmögliche Sicherheit bei der Interpretation der SPMs. Für die Visualisierung der Aktivierungen in geeigneten Standardgehirn-Abbildungen („template“) kam die Software MRICron zur Anwendung (Rorden et al. 2007). Zur Darstellung und dem besseren Verständnis von signifikanten „whole-brain“-Interaktionen wurde die prozentuale Signaländerung („Percent Signal Change“, PSC) je Versuchsbedingung im Bereich des Peak-Voxel mit Hilfe der SPM-Toolbox rfxplot (<http://rfxplot.sourceforge.net/>) (Glascher 2009) bestimmt und unter Benutzung der Graphik-Software SigmaPlot 11.0 in Form von Balkendiagrammen visualisiert.

### **2.3.5 Bildgebungsdaten – fMRT-ROI-Analysen**

Für die Amygdala und die FFA erfolgte eine sogenannte „regions of interest“ (ROI)-Analyse. Zur räumlichen Lokalisierung der beiden Regionen wurden die Peak-Voxel des Kontrastes Gesichter > Häuser bestimmt. Anschließend wurden für die Koordinaten die prozentuale Signaländerung der jeweiligen Bedingung mit der SPM-Toolbox rfxplot ermittelt und statistisch durch eine zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung ausgewertet. Die Visualisierung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls mittels SigmaPlot 11.0. Ein Beispiel für eine ROI-Analyse in SPM zeigt Abbildung 11.



**Abbildung 11:** SPM-Graphics der ROI-Analyse für die linke Amygda.

### 3. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden zunächst die Stichprobe der vorliegenden Untersuchung charakterisiert und die Ergebnisse zu den Verhaltensdaten vorgestellt. Anschließend folgen die erzielten Resultate aus der funktionellen Bildgebung.

#### 3.1 Stichprobenanalyse

Es wurden 41 gesunde, rechtshändige Männer untersucht. Aufgrund von unvollständigen Daten durch Studienabbruch von Teilnehmern, technischen Artefakten und zu langen Resorptionszeiten von OT durch Messverzögerungen kamen insgesamt 35 Datensätze zur Auswertung. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich daher auf  $n=35$  Probanden.

Die Probanden waren im Durchschnitt 24,9 ( $\pm 3,4$ ) Jahren alt. Von den Teilnehmern hatten 4 (11,4%) den Schulabschluss Mittlere Reife und 31 (88,6%) Abitur. Der mittlere IQ aller Versuchspersonen betrug 126,17 ( $\pm 12,51$ ). Der erforderliche IQ von 80 Gesamtpunkten wurde von keinem Teilnehmer unterschritten. Die Auswertung des DIA-X-Tests lieferte keine Hinweise auf vorliegende Achse-I-Störungen bei den Versuchspersonen. Tabelle 1 gibt Auskunft über Alter und IQ-Werte der Probanden.

**Tabelle 1:** Alter und IQ-Werte der Probanden

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std. Abw.
Alter	35	19	32	24,89	3,437
Gesamt- IQ	35	104	150	126,17	12,505
Verbal- IQ	35	104	150	125,03	12,618
Handlungs- IQ	35	84	150	118,03	17,406

#### 3.2 Verhaltensdaten

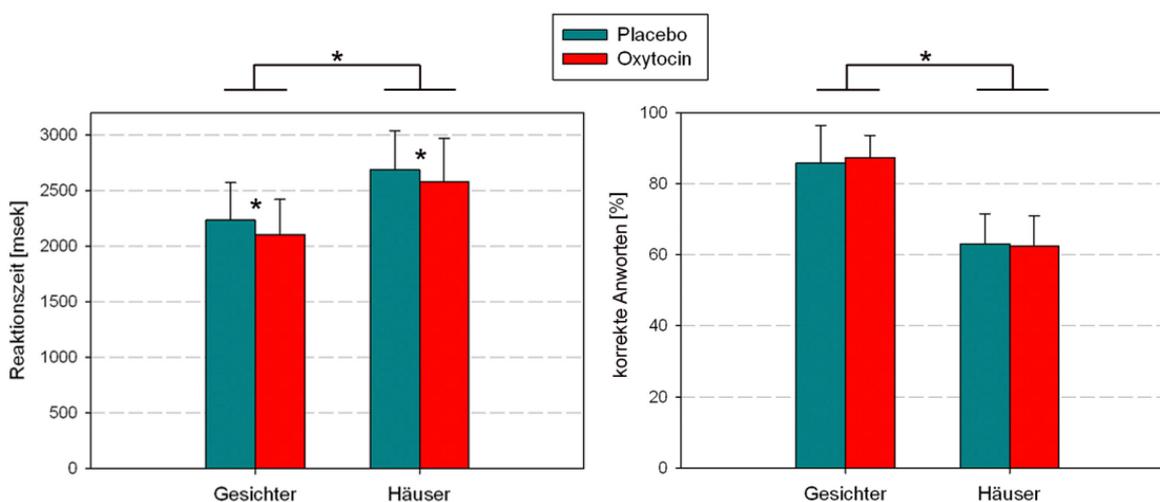
Die Analyse der Verhaltensdaten ergab einen signifikanten Unterschied in der Aufgabenschwierigkeit. Die Probanden gaben bei der Gesichterdiskrimination im Mittel mehr richtige Antworten (86,43%) als bei dem Häuservergleich (62,68%) ( $F(1,34)=236,327$ ;  $p<0,001$ ). Ebenso waren die mittleren Reaktionszeiten bei den Gesichterstimuli kürzer (2,169 sek) als bei den Häuser-Aufgaben (2,633 sek) ( $F(1,34)=96,856$ ;  $p<0,001$ ). Die Mittelwerte und Standardabweichungen der richtigen Antworten und Reaktionszeiten für die entsprechende Testbedingung sind in Tabelle 2 und Abbildung 12 zusammengestellt. OT hatte keinen signifikanten Einfluss auf die mittlere Anzahl korrekter Antworten ( $F(1,34)=0,156$ ;  $p=0,695$ ).

Dabei war auch keine Interaktion zwischen der Anzahl korrekter Antworten und dem Stimulusmaterial festzustellen ( $F(1,34)=1,166$ ;  $p=0,288$ ).

**Tabelle 2:** Mittelwerte und Standardabweichungen der korrekten Antworten und Reaktionszeiten für alle Testbedingungen

Bedingungen		korrekte Antwort		Reaktionszeit (sek)	
		Mittelwert	Stand. Abw.	Mittelwert	Stand. Abw.
Gesichter	Placebo	0.856	0.106	2.232	0.34
	OT	0.873	0.061	2.105	0.315
Häuser	Placebo	0.63	0.084	2.687	0.351
	OT	0.624	0.084	2.579	0.389

Ein signifikanter Substanz-Haupteffekt ergab sich bei den Reaktionszeiten. Nach OT-Applikation beantworteten die Versuchsteilnehmer die Aufgaben im Mittel 0,117 Sekunden schneller als in der Placebo-Bedingung ( $F(1,34)=5,975$ ;  $p=0,02$ ). Es gab keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen der Reaktionszeit und dem Stimulusmaterial ( $F(1,34)=0,077$ ;  $p=0,782$ ).



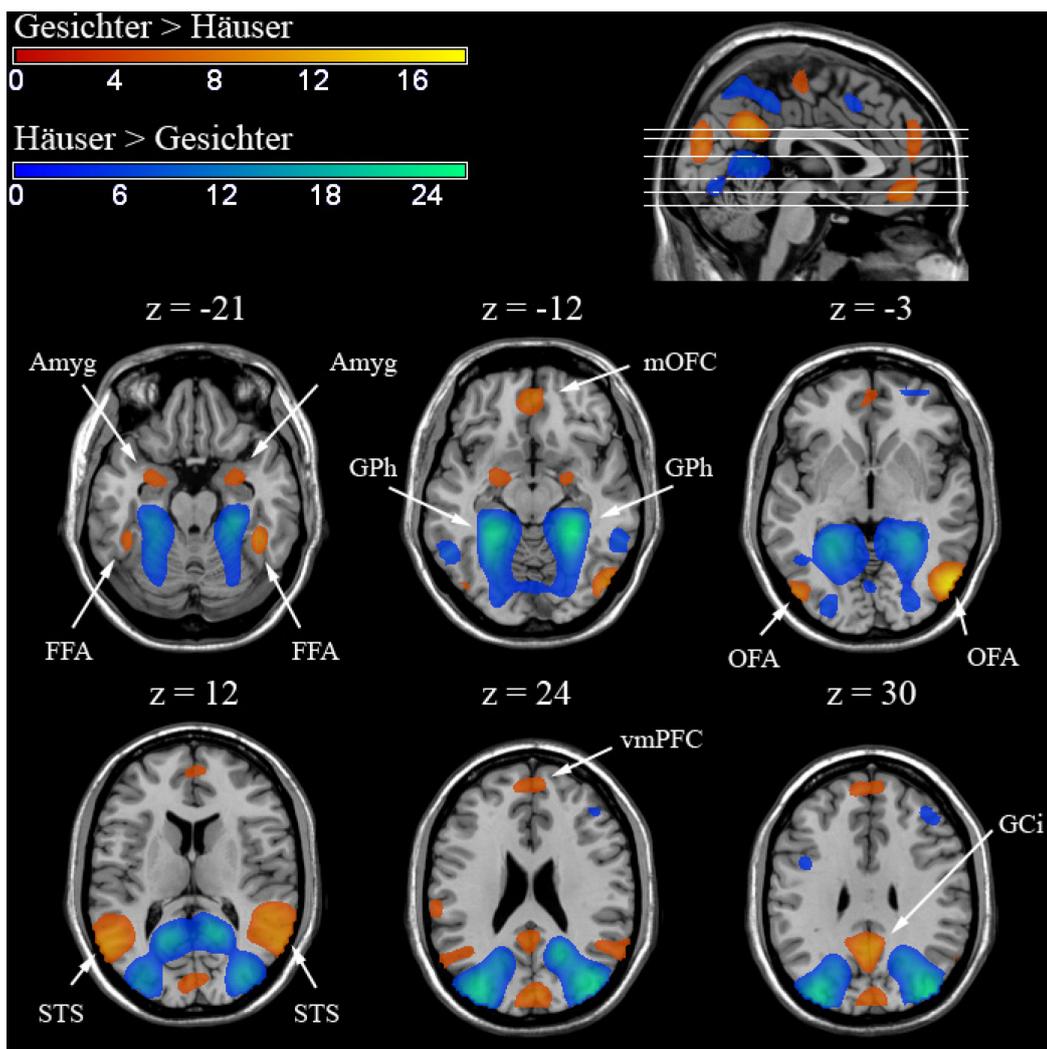
**Abbildung 12:** Reaktionszeiten und korrekte Antworten mit Standardabweichung für OT vs. Placebo bei den Gesichter-/ Häuserstimuli; \*  $p<0,05$ .

### 3.3 FMRT-Daten

Im Folgenden werden die Resultate der „whole-brain“-Analyse und ROI-Analyse, nach Haupteffekten und Wechselwirkungen unterteilt, vorgestellt. Alle signifikanten Aktivierungen des jeweiligen Kontrastes sind vollständig tabellarisch aufgeführt. Zusätzlich werden wesentliche Ergebnisse, unter Verwendung der anatomischen oder der in der Hirnforschung gebräuchlichen funktionellen Bezeichnung der neuronalen Strukturen im Text beschrieben und farbkodiert in ausgewählten Hirnschnitten dargestellt.

#### 3.3.1 Haupteffekte – Gesichter vs. Häuser

Zunächst wurden die Kontraste Gesichter > Häuser und Häuser > Gesichter berechnet. Dies geschah zur Prüfung der Validität des angewandten Paradigmas und zur Vergleichbarkeit der stimulusabhängigen Aktivierungsmuster mit den in der Literatur beschriebenen Modellen. In beiden Fällen resultierten signifikante Aktivierungen in zahlreichen kortikalen und subkortikalen Regionen (Abbildung 13 und Tabelle 3). Die Diskrimination von Gesichtern ergab die in der Literatur bekannten, typischen, bilateralen Aktivierungen im occipitotemporalen Kortex. Dazu zählte ein ausgedehntes Areal um den posterioren Sulcus temporalis superior (STS), das bis zum Gyrus occipitalis inferior (OFA) reichte, sowie einer der FFA entsprechenden Struktur am Übergang vom lateralen Gyrus fusiformis zum medialen Gyrus temporalis inferior. Darüber hinaus fanden sich stärkere Aktivierungen im Bereich der bilateralen Amygdala, im posterioren Cingulum, im ventromedialen präfrontalen Kortex und im medialen orbitofrontalen Kortex. Der Vergleich von Häusern führte hingegen zu einer stärkeren, großflächigen Aktivierung im parietooccipitalen Kortex beider Hemisphären mit einem lokalen Maximum im Gyrus parahippocampalis. Ein signifikant erhöhtes Signal fand sich außerdem in temporoinferioren und präfrontalen Regionen.



**Abbildung 13:** Aufgabenabhängige Aktivierungen (Gesichter vs. Häuser) der „whole-brain“-Gruppenanalyse. Darstellung durch Projektion der statistischen Aktivierungskarten auf ein Standardgehirn und Bildung von Transversalschnitten (die Höhe ist in der z-Ebene angegeben); orange Areale kennzeichnen den Kontrast: Gesichter > Häuser, blaue Areale entsprechen dem Kontrast: Häuser > Gesichter; Cluster-Signifikanzniveau:  $p < 0,05$  (FWE), t-Werte sind farbkodiert dargestellt, Cluster-Threshold: 10 Voxel; Amyg = Amygdala; FFA = „fusiform face area“; GPh = Gyrus parahippocampalis; mOFC = medialer orbitofrontaler Kortex; OFA = „occipital face area“; STS = Sulcus temporalis superior; vmPFC = ventromedialer präfrontaler Kortex; GCi = Gyrus cinguli.

**Tabelle 3:** Aufgabenabhängige Aktivierungen (Gesichter vs. Häuser)

Region		MNI- Koordinaten					Statistik			
		BA	x	Y	Z	K	T	Z	p(unk)	
Kontrast: Gesichter > Häuser										
G. occipitalis med./	R	37	54	-72	0	902	17.64	Inf	0.000	
G. temporalis med.										
G. temporalis sup./ med.	R	21	51	-42	9	LM	10.19	Inf	0.000	
Precuneus/										
Posteriores Cingulum	L	29	0	-57	33	262	11.19	Inf	0.000	
G. temporalis sup./ med.	L	22	-54	-60	12	551	10.39	Inf	0.000	
G. occipitalis med.	L	*	-51	-78	-3	LM	9.51	Inf	0.000	
G. temporalis inf.	R	37	45	-42	-21	64	9.25	Inf	0.000	
Cuneus	R	18	3	-84	21	275	8.55	7.82	0.000	
G. frontalis med.(orb.)	R	10	0	48	-12	147	8.22	7.58	0.000	
Amygdala	L		-24	-3	-15	92	7.39	6.92	0.000	
Amygdala	R		27	-3	-18	65	6.76	6.39	0.000	
G. frontalis sup.(med.)	L	9	-6	54	33	186	6.55	6.21	0.000	
G. frontalis sup.(med.)/ med.	R	10	6	57	24	LM	6.43	6.10	0.000	
G. fusiformis/										
G. temporalis inf.	L	37	-42	-42	-18	26	6.53	6.19	0.000	
G. postcentralis	L	5	-18	-39	75	179	5.53	5.31	0.000	
G. präcentralis	L	4	-21	-27	75	LM	5.48	5.27	0.000	
Lobulus paracentralis/										
G. frontalis med.	L	6	0	-21	63	LM	5.45	5.24	0.000	
G. postcentralis	L	3	-42	-27	63	55	5.43	5.23	0.000	
G. supramarginalis	L	40	-63	-27	24	27	5.35	5.15	0.000	
Kontrast: Häuser > Gesichter										
G. parahippocampalis	R	36	27	-39	-12	7928	25.44	Inf	0.000	
G. angularis/										
G. occipitalis med.	R	39	39	-81	30	LM	23.27	Inf	0.000	
G. parahippocampalis	L	36	-27	-42	-9	LM	22.50	Inf	0.000	
G. frontalis med.	R	6	27	9	57	366	10.88	Inf	0.000	
G. frontalis med.	L	6	-27	3	54	304	10.49	Inf	0.000	
G. temporalis med./ inf.	R	37	57	-48	-12	64	7.73	7.20	0.000	
G. frontalis med./										
supplementär-motor. Areal	R	6	3	15	48	97	5.92	5.66	0.000	
G. frontalis sup. (med.)/										
med.	R	6	6	27	42	LM	4.94	4.78	0.000	
G. frontalis inf./ med./										
G. präcentralis	L	9	-45	6	36	37	5.75	5.51	0.000	

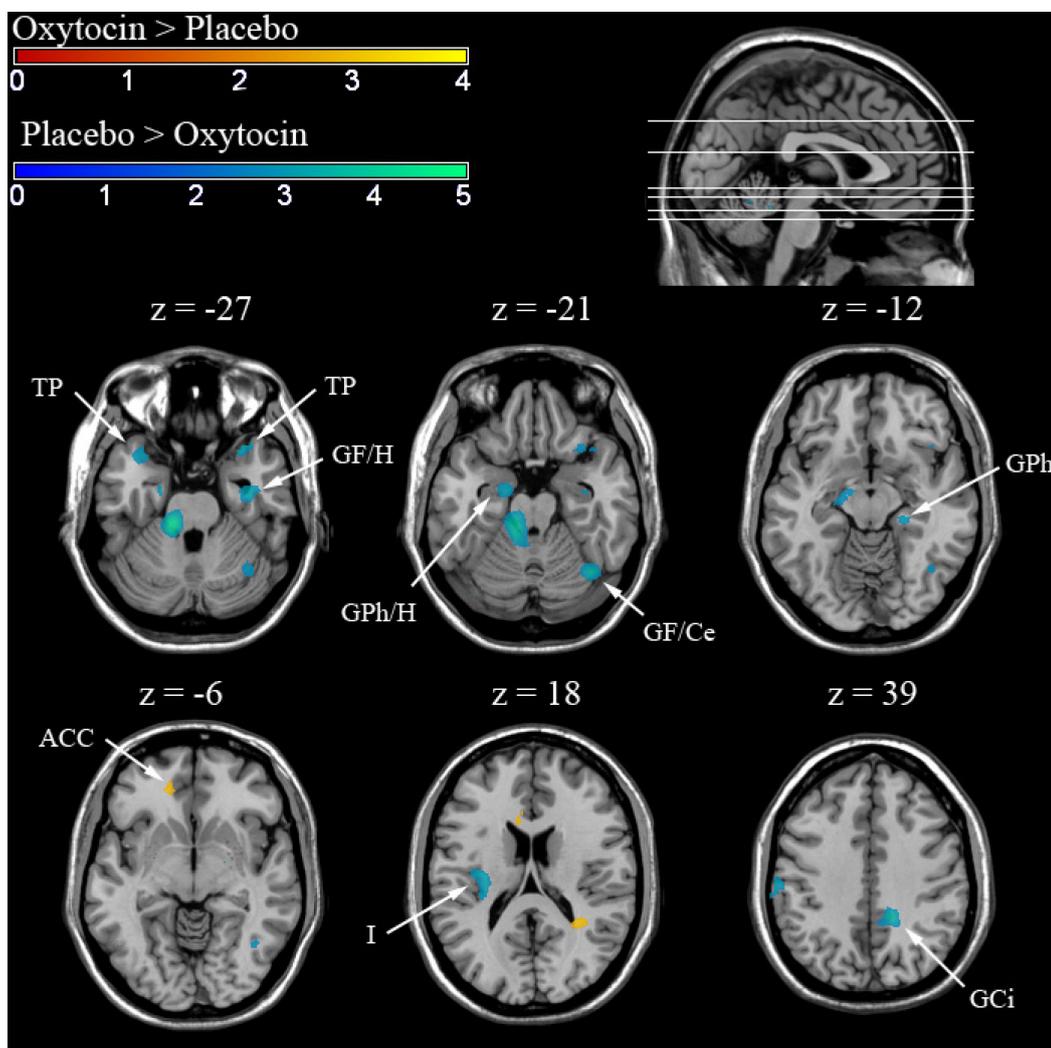
G. frontalis sup./ med.	R	9	39	36	36	75	5.67	5.44	0.000
G. frontalis sup./	R	10	33	57	-3	34	5.33	5.14	0.000
G. frontalis med.(orb.)									

Cluster-Signifikanzniveau:  $p < 0,05$  (FWE), Cluster-Threshold: 10 Voxel

R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; BA = Brodmann Areal; K = Clustergröße in Anzahl aktivierter Voxel; LM = lokales Maximum; \*keine Zuordnung möglich

### 3.3.2 Haupteffekte – OT vs. Placebo

Um die fMRT-Daten auch hinsichtlich eines globalen OT-Effekts zu überprüfen, wurden die Kontraste OT > Placebo und Placebo > OT berechnet. Die resultierenden signifikanten Aktivierungen sind in Tabelle 4 und Abbildung 14 dargestellt.



**Abbildung 14:** Substanzabhängige Aktivierungen (OT vs. Placebo) der „whole-brain“-Gruppenanalyse. Darstellung durch Projektion der statistischen Aktivierungskarten auf ein Standardgehirn und Bildung von Transversalschnitten (die Höhe ist in der z-Ebene angegeben); orange Areale kennzeichnen den Kontrast OT > Placebo, blaue Areale entsprechen dem Kontrast Placebo > OT; Cluster-Signifikanzniveau:  $p < 0,005$  (unkorrigiert), t-Werte sind farbkodiert dargestellt, Cluster-Threshold: 10 Voxel; TP = Temporalpol; GF = Gyrus fusiformis; H = Hippocampus; Gph = Gyrus parahippocampalis; Ce = Cerebellum; ACC = anteriores Cingulum; I = Insula; GCi = Gyrus cinguli.

In der OT-Bedingung ergab sich eine erhöhte Aktivität im linken anterioren Cingulum (ACC), wohingegen der umgekehrte Kontrast (Placebo > OT) vor allem stärkere Aktivierungen im rechten Gyrus fusiformis laterale nachwies. Ein Teil der aktivierten Voxel dieses Clusters lagen im Cerebellum. Desweiteren fanden sich linkshemisphärisch Aktivierungen im posterioren Cingulum und bilateral im Bereich des Temporalpols.

**Tabelle 4:** Substanzabhängige Aktivierungen (OT vs. Placebo)

Region	BA	MNI-Koordinaten				Statistik		
		x	y	Z	K	T	Z	p(unk)
Kontrast: OT > Placebo								
Corpus callosum	L	-12	18	24	21	3.35	3.30	0.000
Lobus temporalis*	R *	30	-48	15	23	3.26	3.21	0.001
Anteriores Cingulum	L 32	-15	45	-6	13	3.06	3.01	0.001
Kontrast: Placebo > OT								
Cerebellum	L	-12	-33	-24	136	4.48	4.36	0.000
Cerebellum	L	0	-51	-18	LM	2.68	2.65	0.004
G. fusiformis	R 37	39	-63	-21	113	3.68	3.61	0.000
G. temporalis med.	R 37	42	-60	0	LM	3.48	3.42	0.000
Cerebellum	R	36	-51	-30	LM	3.03	2.99	0.000
G. cinguli/ Precuneus	R 31	15	-45	39	50	3.67	3.61	0.000
G. temporalis sup.(Temporalpol)	R 38	33	21	-27	45	3.47	3.41	0.000
G. temporalis sup.	R 38	42	18	-18	LM	2.82	2.79	0.003
G. parahippocampalis	L 28	-18	-9	-24	58	3.43	3.37	0.000
G. postcentralis	L 3	-63	-18	36	75	3.39	3.34	0.000
Hippocampus/ G. fusiformis	R 20	36	-12	-27	38	3.36	3.30	0.000
Clastrum	L	-30	-15	18	48	3.33	3.28	0.001
Insula	L 13	-30	-24	18	LM	3.25	2.20	0.001
G. temporalis sup.(Temporalpol)	L 38	-36	15	-27	29	3.16	3.12	0.001
G. parahippocampalis	R 36	24	-30	-12	10	3.07	3.03	0.001

Cluster-Signifikanzniveau:  $p < 0,005$  (unkorrigiert), Cluster-Threshold: 10 Voxel

R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; BA = Brodmann Areal; K = Clustergröße in Anzahl aktivierter Voxel; \*keine Zuordnung möglich

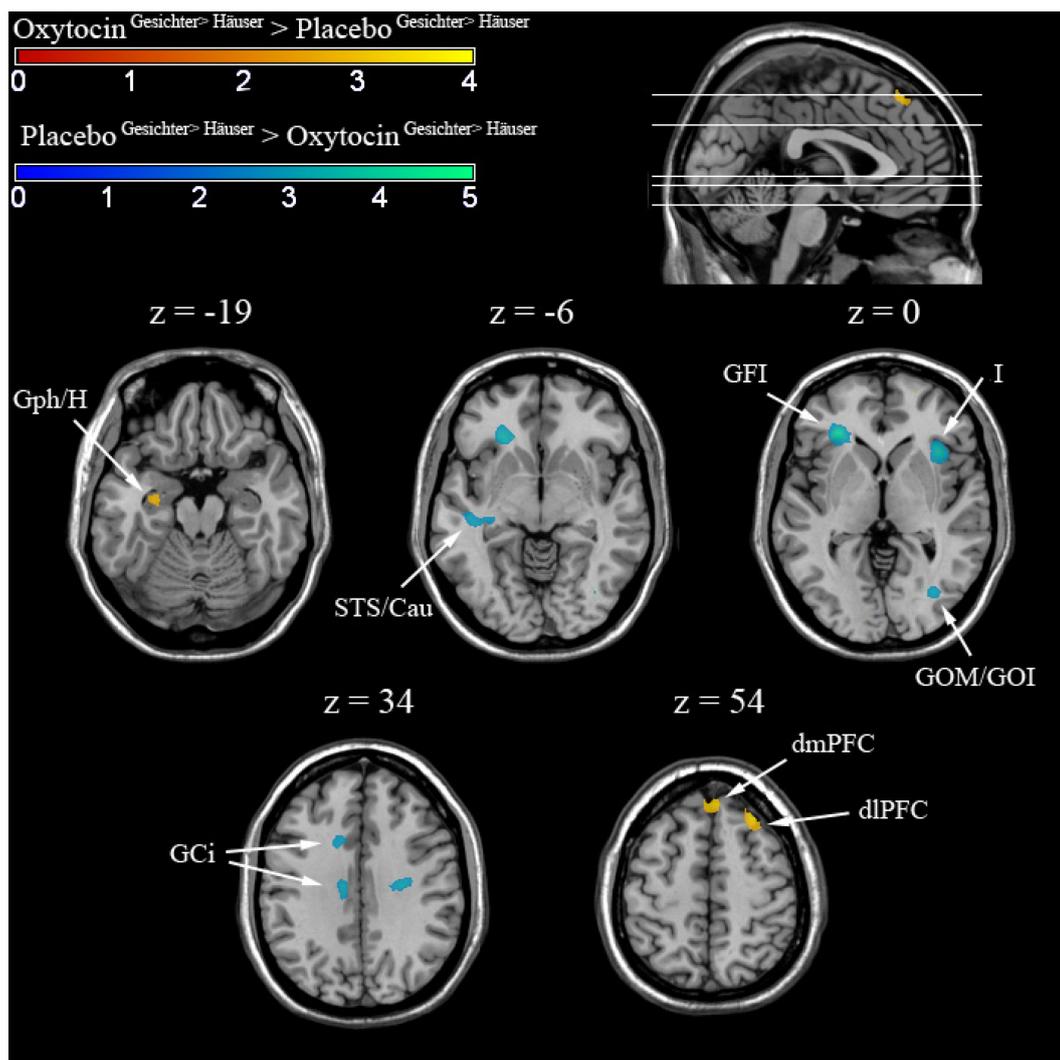
Ein Signalanstieg mit lokalem Maximum bilateral im Gyrus parahippocampalis schloss linksseitig den Hippocampus ein. Rechtshemisphärisch war die Hippocampus-Aktivierung auf den anterioren Gyrus fusiformis ausgedehnt. Ein Areal im linken Inseln zeigt sich unter Placebobedingungen ebenfalls stärker aktiviert als nach OT-Gabe.

Anschließend wurden die a-priori definierten ROIs hinsichtlich globaler Substanzeffekte untersucht. Die durchgeführten ANOVAs ergaben in der bilateralen Amygdala (links:  $F(1,34)=7,354$ ;  $p=0,010$ ; rechts:  $F(1,34)=6,091$ ,  $p=0,019$ ) eine deutliche Substanzwirkung, die zu einer Reduktion der Aktivität nach OT-Applikation führte (Abbildung 20). In der bilateralen FFA (Abbildung 21) war kein globaler Substanzeffekt nachweisbar (links:  $F(1,34)=0,002$ ;  $p=0,967$ ; rechts:  $F(1,34)=2,147$ ,  $p=0,152$ ).

### 3.3.3 Wechselwirkungen der Stimulipräsentation und Substanzgabe

Neben den Hauptwirkungen der Stimuli (Häuser vs. Gesichter) und der Substanz (OT vs. Placebo) wurde zusätzlich die Interaktion zwischen den vier Bedingungen untersucht. Durch die Berechnung von zwei differentiellen Kontrasten sollten Hirnareale identifiziert werden, in denen sich die neuronale Aktivität durch OT in Abhängigkeit vom Stimulus ändert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und Abbildung 15 dargestellt.

Aus dem Kontrast  $OT^{Gesichter > Häuser} > Placebo^{Gesichter > Häuser}$  resultierte eine neuronale Aktivierung rechts-hemisphärisch im dorsomedialen präfrontalen Kortex und im dorso-lateralen präfrontalen Kortex sowie linksseitig im Gyrus parahippocampalis/ Hippocampus. Mit dem entgegen-gesetzten Kontrast  $(Placebo^{Gesichter > Häuser} > OT^{Gesichter > Häuser})$  ergab sich eine bilaterale Aktivierung im Gyrus fontalis inferior der rechten Hemisphäre und in der linken anterioren Insula. Daneben zeigten sich kleinere Aktivierungen im linken Gyrus cinguli, rechtshemisphärisch am Übergang vom medialen zum inferioren Gyrus occipitalis sowie zwischen dem medialen Sulcus temporalis superior und dem Nucleus caudatus links.



**Abbildung 15:** Aufgabenabhängige Substanzeffekte ( $OT^{\text{Gesichter vs. Häuser}} > \text{Placebo}^{\text{Gesichter vs. Häuser}}$ ) der „whole-brain“-Gruppenanalyse.

Darstellung durch Projektion der statistischen Aktivierungskarten auf ein Standardgehirn und Bildung von Transversalschnitten (die Höhe ist in der z-Ebene angegeben); orange Areale kennzeichnen den Kontrast  $OT^{\text{Gesichter} > \text{Häuser}} > \text{Placebo}^{\text{Gesichter} > \text{Häuser}}$ , blaue Areale entsprechen dem Kontrast  $\text{Placebo}^{\text{Gesichter} > \text{Häuser}} > OT^{\text{Gesichter} > \text{Häuser}}$ ; Cluster-Signifikanzniveau:  $p < 0,005$  (unkorrigiert), t- Werte sind farbkodiert dargestellt, Cluster-Threshold: 10 Voxel; Gph = Gyrus parahippocampalis; H = Hippocampus; STS = Sulcus temporalis superior; Cau = Nucleus caudatus; I = Insula; GFI = Gyrus frontalis inferior; GOM = Gyrus occipitalis medialis; GOI = Gyrus occipitalis inferior; GCi = Gyrus cinguli; dmPFC = dorsomedialer präfrontaler Kortex; dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex. Cluster-Signifikanzniveau:  $p < 0,005$  (unkorrigiert), Cluster-Threshold: 10 Voxel.

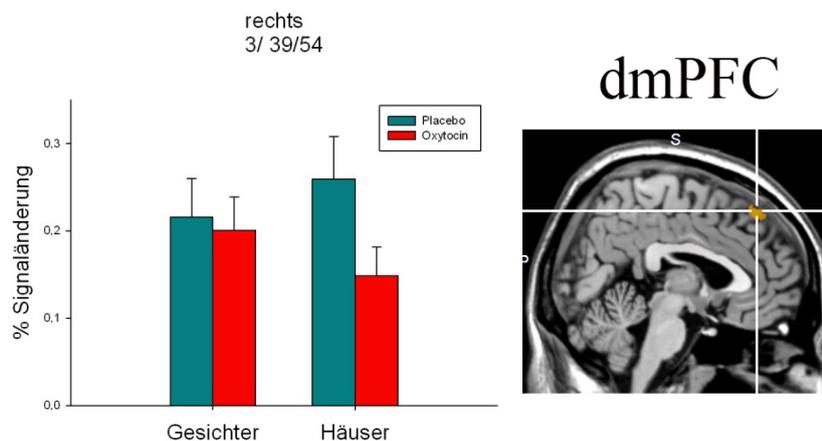
**Tabelle 5:** Aufgabenabhängige Substanzeffekte (OT<sup>Gesichter vs. Häuser</sup> vs. Placebo<sup>Gesichter vs. Häuser</sup>)

Region		MNI- Koordinaten				Cluster	Statistik		
		BA	X	Y	Z		T	Z	p(unk)
Kontrast: OT <sup>Gesichter &gt; Häuser</sup> > Placebo <sup>Gesichter &gt; Häuser</sup>									
G. frontalis sup.	R	8	30	30	54	43	3.72	3.65	0.000
G. frontalis sup. (med.)	R	8	3	39	54	32	3.55	3.49	0.000
G. parahippocampalis/ Hippocampus	L		-30	-12	-18	19	3.06	3.02	0.001
G.postcentralis/ Precuneus	R	5	9	-48	69	17	2.95	2.92	0.002
Kontrast: Placebo <sup>Gesichter &gt; Häuser</sup> > OT <sup>Gesichter &gt; Häuser</sup>									
G. frontalis inf. (triang.)	L	47	-30	33	0	128	4.29	4.18	0.000
G. frontalis inf.	L	47	-21	30	-9	LM	3.74	3.67	0.000
Insula/ G. frontalis inf. (operc.)	R	13	39	18	6	96	3.77	3.70	0.000
G. cinguli	L	24	-12	-15	36	29	3.74	3.67	0.000
G. cinguli	L	24	-15	12	30	31	3.65	3.58	0.000
Lobus frontalis*	R	*	27	-15	33	45	3.62	3.55	0.000
G. occipitalis med.	R	19	33	-72	0	20	3.26	3.21	0.001
G. temporalis sup.	L	22	-45	-24	-9	34	3.23	3.18	0.001
Nucleus caudatus	L		-36	-24	-6	LM	2.87	2.84	0.002
Corpus callosum	R		12	15	21	25	3.04	3.00	0.001

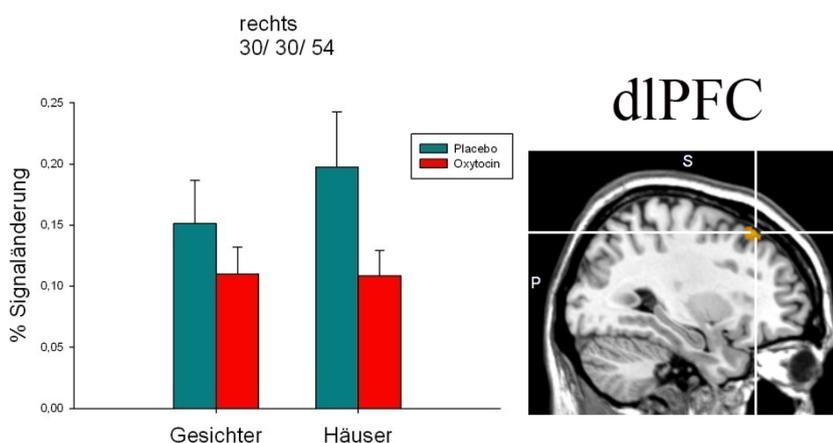
Cluster-Signifikanzniveau:  $p < 0,005$  (unkorrigiert), Cluster-Threshold: 10 Voxel

R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; BA = Brodmann Areal; K = Clustergröße in Anzahl aktivierter Voxel; LM = lokales Maximum; \* keine Zuordnung möglich

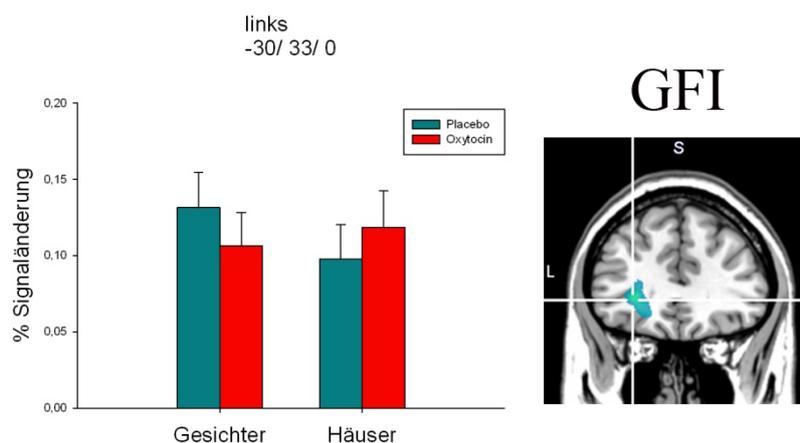
Zur Veranschaulichung der signifikanten Interaktionen wurden die BOLD-Signaländerungen mittels rfxplot ausgelesen und graphisch dargestellt (Abbildung 16 bis Abbildung 19).



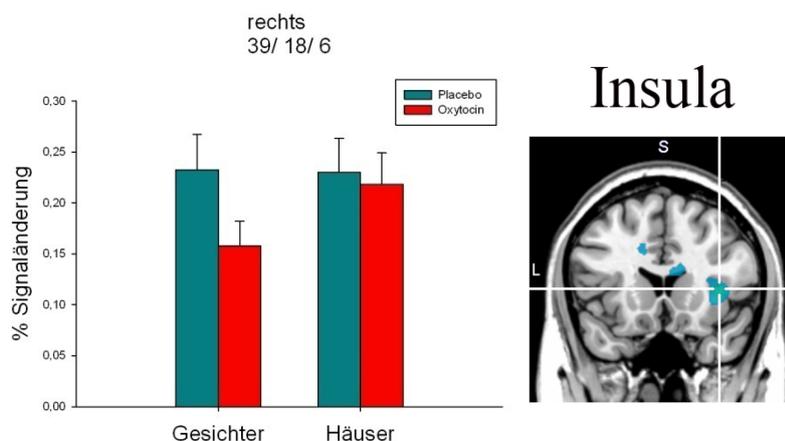
**Abbildung 16:** BOLD-Signaländerung im Bereich des rechten dorsomedialen präfrontalen Kortex (dmPFC) für den Kontrast  $OT_{\text{Gesichter} > \text{Häuser}} > \text{Placebo}_{\text{Gesichter} > \text{Häuser}}$ . Rechts: Darstellung der untersuchten Region in sagittaler Schnittebene; das Fadenkreuz bezieht sich auf das Aktivierungsmaximum; Links: prozentuale Signaländerung und Standardabweichung für OT vs. Placebo bei den Gesichter-/ Häuserstimuli.



**Abbildung 17:** BOLD-Signaländerung im Bereich des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) für den Kontrast  $OT_{\text{Gesichter} > \text{Häuser}} > \text{Placebo}_{\text{Gesichter} > \text{Häuser}}$ . Rechts: Darstellung der untersuchten Region in sagittaler Schnittebene; das Fadenkreuz bezieht sich auf das Aktivierungsmaximum; Links: prozentuale Signaländerung und Standardabweichung für OT vs. Placebo bei den Gesichter-/ Häuserstimuli.



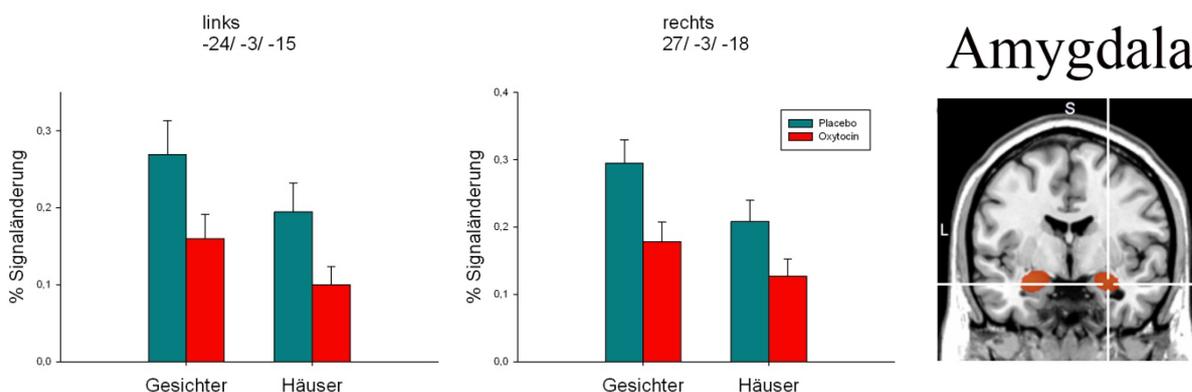
**Abbildung 18:** BOLD-Signaländerung im Bereich des linken Gyrus frontalis inferior (GFI) für den Kontrast  $\text{Placebo}_{\text{Gesichter} > \text{Häuser}} > \text{OT}_{\text{Gesichter} > \text{Häuser}}$ . Rechts: Darstellung der untersuchten Region in sagittaler und koronarer Schnittebene; das Fadenkreuz bezieht sich auf das Aktivierungsmaximum; Links: prozentuale Signaländerung und Standardabweichung für OT vs. Placebo bei den Gesichter-/ Häuserstimuli.



**Abbildung 19:** BOLD-Signaländerung im Bereich der rechten Insula für den Kontrast  $\text{Placebo}_{\text{Gesichter} > \text{Häuser}} > \text{OT}_{\text{Gesichter} > \text{Häuser}}$ . Rechts: Darstellung der untersuchten Region in sagittaler bzw. koronarer Schnittebene; das Fadenkreuz bezieht sich auf das Aktivierungsmaximum; Links: prozentuale Signaländerung und Standardabweichung für OT vs. Placebo bei den Gesichter-/ Häuserstimuli.

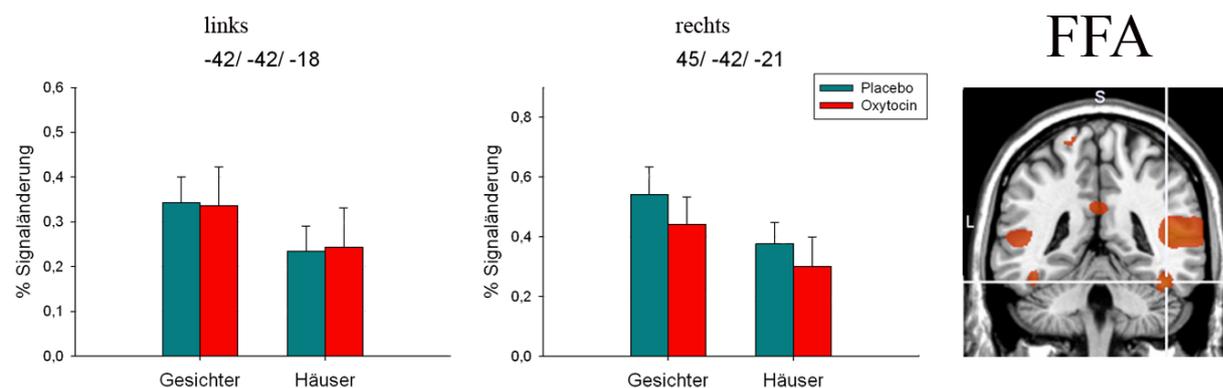
Abschließend wurden die a-priori definierten ROIs auf Wechselwirkungen zwischen Stimulipräsentation und Substanzgabe untersucht. Die durchgeführten ANOVAs ergaben in der rechten Amygdala tendenziell eine Interaktion ( $F(1,34)=3,278$ ;  $p=0,079$ ). Abbildung 20 verdeutlicht, dass OT hier die neuronale Aktivität bei der Verarbeitung von Gesichtern tendenziell stärker reduzierte als bei Häusern. In der linken Amygdala ( $F(1,34)=0,702$ ,

$p=0,408$ ) konnte keine Wechselwirkung nachgewiesen werden. Darüber hinaus ergab sich keine signifikante Interaktion in der FFA beider Hemisphären (links:  $F(1,34)=0,480$ ;  $p=0,493$ ; rechts:  $F(1,34)=0,611$ ,  $p=0,440$ ) (Abbildung 21).



**Abbildung 20:** ROI-Analyse für bilaterale Amygdala.

Rechts: Darstellung der untersuchten Region in koronarer Schnittebene; das Fadenkreuz bezieht sich auf das rechtsseitige Aktivierungsmaximum; Links: prozentuale Signaländerung und Standardabweichung für OT vs. Placebo bei den Gesichter-/ Häuserstimuli.



**Abbildung 21:** ROI-Analyse für bilaterale FFA

Rechts: Darstellung der untersuchten Region in koronarer Schnittebene; das Fadenkreuz bezieht sich auf das rechtsseitige Aktivierungsmaximum; Links: prozentuale Signaländerung und Standardabweichung für OT vs. Placebo bei den Gesichter-/ Häuserstimuli.

## 4. Diskussion

Nachstehend werden die Resultate der vorliegenden Arbeit in den aktuellen Forschungsstand zur Funktion von OT bei der sozialen Kognition eingeordnet. Zunächst werden die Verhaltensdaten und die funktionellen Bilddaten diskutiert. Es folgen methodische Aspekte der aktuellen Studie und abschließende klinische Implikationen.

### 4.1 Verhaltensdaten

Die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit zeigten, dass nasal appliziertes OT bei gesunden männlichen Probanden weder bei dem Vergleich neutraler Gesichter noch bei der Häuserdiskrimination die Anzahl korrekter Antworten steigerte. Dabei ergab sich auch keine Interaktion zwischen der Anzahl korrekter Antworten und dem Stimulusmaterial. Ein positiver Effekt betraf die Reaktionszeiten: Nach Hormongabe antworteten die Probanden schneller. Allerdings trat dabei keine Wechselwirkung zwischen der Reaktionszeit und dem Stimulusmaterial auf. Die erste Hypothese (OT erhöht bei gesunden Männern nur die Reaktionsleistung bei der vergleichenden Analyse von Gesichtern und nicht bei der Perzeption von Häusern) wurde abgelehnt.

Frühere Studien wiesen anhand des RMET (Baron-Cohen et al. 2001) eine positive Auswirkung von OT auf die sozioaffektive Wahrnehmung von Gesichtern nach (Domes et al. 2007 a; Pincus et al. 2010). In der Untersuchung von Domes et al. (2007a) bezog sich die beobachtete Veränderung auf die Trefferquote; Reaktionszeiten wurden nicht gemessen. Zeiteffekte traten in einem Experiment mit maskierten emotionalen Gesichtern auf. Die Probanden erzielten umso mehr richtige Antworten bei der Emotionserkennung, desto länger das Gesicht präsentiert wurde. Dieser Effekt lag in der OT-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe (Schulze et al. 2011). Speziell die hormonelle Beeinflussung der Reaktionszeiten wurde insgesamt nur bei wenigen Versuchen gemessen. Pincus et al. (2010) fanden bei einer Gruppe von gesunden Kontrollprobanden eine OT-induzierte Verkürzung der Reaktionszeiten im RMET. Eine Leistungssteigerung in Bezug auf die Anzahl korrekter Antworten ergab sich nicht. Jedoch ist anzumerken, dass die Stichprobenanzahl in dieser Studie sehr gering war (acht Frauen und ein Mann) und eine abweichende Methodik (höhere OT-Dosis und kürzere Resorptionszeit) gewählt wurde. Bei gesunden Männern traten Reaktionszeit-Änderungen im Zusammenhang mit dem Einfluss von OT auf das zwischenmenschliche Vertrauen auf. In einem speziellen Börsenspiel verkürzte sich nach der Hormonapplikation die Reaktionslatenz in der vertrauensassoziierten, experimentellen Spielbedingung. Im Vergleich dazu erbrachte das Neuropeptid keine schnellere Reaktion

der Probanden in der Risiko-Spielbedingung, in der anstatt eines menschlichen Spielpartners ein Computerprogramm per Zufall agierte. Entgegen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bestätigte sich erneut die vermutete sozialspezifische Wirkung von OT (Baumgartner et al. 2008).

In der aktuellen Studie wurde der Effekt von OT auf den unmittelbaren Identitätsvergleich von Gesichtern untersucht. Dabei konnte die angenommene Leistungssteigerung nur insofern nachgewiesen werden, dass unter Hormongabe in kürzerer Zeit die gleiche Trefferanzahl erzielt wurde. Bislang liegen kaum Arbeiten zu dem OT-Einfluss auf die unmittelbare, identitätsbezogene Gesichterperzeption vor. Zumindest eine aktuelle Untersuchung zur OT-Wirkung bei Personen mit erworbener Prosopagnosie (einer speziellen visuellen Agnosie, die mit der verminderten Fähigkeit einhergeht, Gesichter bzw. Personen voneinander zu unterscheiden, ohne dass die visuelle Wahrnehmung der Einzelemente wie Augen, Mund und Nase gestört ist (siehe z.B. Damasion, 1990)), bezieht sich auf diese Fragestellung (Bate et al. 2014). Dabei kam ein spezielles Paradigma mit emotional neutralen, männlichen und weiblichen Gesichtern als Reizvorlage zur Anwendung. Nach der nasalen Applikation von 24 IE OT sollten die Teilnehmer Gesichter derselben Identität einander zuordnen. Im Gegensatz zu den Patienten hatte OT bei den gesunden Kontrollprobanden (sieben Männer und drei Frauen), in Übereinstimmung mit den vorliegenden Resultaten, keinen Einfluss auf die Erkennungsleistung. Daten zu den Reaktionszeiten wurden in der Studie von Bate et al. nicht erhoben. Die Autoren zogen bei der Interpretation dieses Ergebnisses die Möglichkeit in Betracht, dass der unterstützende OT-Effekt vornehmlich bei Personen auftritt, die Defizite bei der Gesichterverarbeitung aufweisen. Weitere Befunde untermauern diese Annahme: Bartz et al. (2010) testeten den Zusammenhang zwischen der Verhaltensmodulation durch OT und der normalen Varianz basaler soziokognitiver Fertigkeiten. Sie fanden heraus, dass die Substanz spezielle empathische Fähigkeiten nur bei gering sozial kompetenten Personen fördert und diese auf das Niveau von Personen mit hoher sozialer Denkfähigkeit anhebt. Die Korrelation zwischen sozialen Basisfertigkeiten der Probanden und den Verhaltenseffekten von OT wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Auch andere Versuche wurden unter Verwendung von neutralen Gesichtern als Reizvorlage durchgeführt, wobei sich diese jedoch auf die Wiedererkennungslleistung von Gesichtern und somit auf die Rolle von OT für das soziale Gedächtnis beziehen (Savaskan et al. 2008; Guastella et al. 2008b; Rimmele et al. 2009). Hinsichtlich quantitativer und qualitativer Unterschiede der Emotionalität von Gesichtern, bei deren Verarbeitung Effekte belegt

wurden, sind die Studienresultate z.T. widersprüchlich. Es zeigte sich beispielsweise eine OT-vermittelte Steigerung der Wiedererkennungsleistung bei neutralen und wütenden, im Gegensatz zu glücklichen Gesichtern (Savaskan et al. 2008). Andere Daten belegen ein umgekehrtes Bild: Eine Gedächtnisverbesserung bei glücklichen Gesichtern, ohne signifikante Hormoneffekte bei neutralem und wütendem Gesichtsausdruck (Guastella et al. 2008b). Rimmele et al. (2009) hingegen fanden eine positive Hormonwirkung auf die Erinnerungsfähigkeit, unabhängig davon, ob ein neutraler, positiver oder negativer Emotionsausdruck präsentiert wurde. Eine jüngere Studie, bei der Gesichterabbildungen mit neutralem Ausdruck bzw. einem schwachen Lächeln eingesetzt wurden, führte nasales OT zu einer Verschlechterung der Wiedererkennungsleistung (Herzmann et al. 2012). Allerdings bestanden bei den genannten Versuchen teilweise methodische Abweichungen, insbesondere den Zeitpunkt der Applikation (prä/post Lernphase) betreffend.

Entgegen der ersten Hypothese dieser Promotionsarbeit hatte OT keinen spezifischen Einfluss auf die sozialen Reize. Die Probanden antworteten in der Verum-Bedingung nicht nur bei der Gesichter-Diskrimination, sondern auch bei dem Vergleich von Häusern schneller als in der Placebo-Bedingung. Daten, die aus einem direkten Vergleich der OT-Wirkung auf soziale vs. nicht-soziale Stimuli resultieren, liegen kaum vor. Zwei Arbeiten zu Gedächtniseffekten, mit ähnlichen Stimuluskategorien wie in der vorliegenden Studie, können hier genannt werden. In einer Untersuchung an 44 gesunden Männern gaben die Probanden, die nasales OT erhielten, mit signifikant höherer Treffsicherheit an, ob ihnen zuvor gezeigte Gesichter vertraut waren oder nicht. Bei den nicht-sozialen Stimuli (Gebäude, Landschaften und Skulpturen) ergab sich kein Unterschied zwischen der OT- und der Placebo-Gruppe (Rimmele et al. 2009). Herzmann et al. (2012) spekulierten später, dass die nicht-sozialen Items durch ihre Heterogenität einfacher zu merken waren als die Gesichter und prüften in einer eigenen Studie die Wiedererkennungsleistung bei Gesichtern im Vergleich zu einer homogeneren Gruppe nicht-sozialer, visueller Reize (nur Häuser). Dabei fanden sie, in Übereinstimmung mit den vorliegenden Befunden, keine sozial-spezifische OT-Wirkung. Die nasale Applikation des Neuropeptids führte zu einer Beeinträchtigung der Wiedererkennung beider Stimuluskategorien (Herzmann et al. 2012).

Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung sprechen für einen OT-Einfluss auf die Verarbeitung sowohl sozialer als auch nicht-sozialer Reize. Denkbar wäre ein generell positiver Einfluss auf Prozesse wie Entscheidungsfindung, Motivation oder Aufmerksamkeit, unabhängig von dem sozialen Charakter der Aufgabe. Früher wurde bereits vermutet, dass OT mit sozialen Reizen verknüpfte Unsicherheit und Arousal reduziert (Domes 2007b). Dies

könnte wiederum die Entscheidungsfähigkeit und Reaktionszeit beeinflussen. Möglicherweise ist dieser Modulationsmechanismus weniger sozialspezifisch als bisher angenommen und bewirkte ebenfalls eine schnellere visuelle Diskrimination von Häusern, die im aktuellen Paradigma als nicht-soziale Stimuli zum Einsatz kamen. Auch in einer aktuellen Studie von Theodoridou et al. (2013) fanden sich auf Verhaltensebene keine Unterschiede zwischen sozialen und nicht-sozialen Stimuli nach der Hormonapplikation. Die Resultate widerlegen die Hypothese, dass OT generell die Salienz sozialer Stimuli erhöht (Theodoridou et al. 2013). Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurde jedoch die OT-Wirkung auf die Stimulus-Annäherung bzw. -Abwendung exploriert. Ferner wurden emotionale Gesichter als soziale Stimuli gewählt und nicht-soziale Reize mit positivem oder negativem Charakter (z.B. ein brennendes Haus) eingesetzt.

Aufmerksamkeitsänderungen durch OT konnten bereits aufgezeigt werden. Diese betrafen aber v.a. Blickmusteränderungen beim Betrachten von Gesichtern und deren Teilregionen (Guastella et al. 2008; Gamer et al. 2010). Die Augenbewegungen von Probanden nach Hormongabe bei der visuellen Analyse von nicht-sozialen Stimuli, wie etwa Häuserfassaden, wurden bisher nicht exploriert. Auch systematische Aufmerksamkeitsveränderungen durch das Hormon könnten die stimulusunabhängigen Effekte auf die Reaktionszeit in der aktuellen Untersuchung erklären. Bislang erhobene Daten zur Kontrolle unspezifischer OT-Wirkungen sprechen indes gegen diese Annahme (Rimmele et al. 2009; Herzmann et al. 2012).

Das aktuell verwendete Paradigma kam gewissermaßen auch einer Suchaufgabe gleich, bei der es auf die Detektion von Unterschieden bzw. Ähnlichkeiten zwischen visuellen Objekten in verschiedenen Bildbereichen (rechtes und linkes Gesicht/Haus) ankam. Möglicherweise wirkt OT bei dieser speziellen Aufgabenstellung auf einer frühen perzeptuellen Ebene des Wahrnehmungsprozesses. Dies könnte erklären, warum nur im Bereich der Reaktionsgeschwindigkeit eine Hormonwirkung beobachtet wurde und diese unabhängig von der sozialen Relevanz des Stimulus auftraten. Dieser spekulative Interpretationsansatz widerspricht aber Vorbefunden aus einer OT-Studie an 104 gesunden Probanden. Dabei sollten in einer visuellen Suchaufgabe schematisch dargestellte glückliche und ärgerliche Gesichter detektiert werden. Das Neurohormon hatte keinen Einfluss auf die Reaktionszeiten, die Trefferanzahl und das Ausmaß der Gesichterbetrachtung. Die Teilnehmer identifizierten ärgerliche Gesichter generell effizienter und betrachteten sie insgesamt intensiver als fröhliche Gesichter (Guastella et al. 2009a). Die Autoren schlussfolgerten, dass OT die kognitiven Prozesse evtl. eher auf konzeptueller und

differenzierter Verarbeitungsebene moduliert, d.h. eher auf Bedeutungs- und Wirkungsebene, anstatt auf primärer, perzeptueller Wahrnehmungsebene. In einer aktuellen Untersuchung von Domes et al. (2013) erhöhte sich durch das Hormon die verdeckte Aufmerksamkeit für positive soziale Stimuli in Form von glücklichen Gesichtern. Dieses Ergebnis lässt wiederum mutmaßen, dass OT auf die frühe Aufmerksamkeitsausrichtung und Reizverarbeitung Einfluss nimmt (Domes et al. 2013a). Eine neuere Studie aus dem Veterinärbereich belegt, dass exogenes OT bei Rhesusaffen die Vigilanz für negative, potenziell bedrohliche, soziale Signale senkt und folglich die Ablenkbarkeit durch aufgabenirrelevante Signale herabsetzt. Dieser Effekt stellt evtl. größere Ressourcen für positive Reize und prosoziales Verhalten bereit und könnte über Hirnstrukturen, wie der Amygdala vermittelt sein (Ebitz et al. 2013).

Es bleibt unklar, wie die Faktoren Emotionalität und soziale Eigenschaft eines Stimulus die zentrale oxytocinerge Wirkung beeinflussen bzw. mit ihr interagieren können. Die in der Literatur beschriebenen Verhaltensdaten weisen eine gewisse Inkonsistenz auf, die z.T. der zahlreichen konfundierenden Faktoren (z.B. Stichprobengröße, Messzeitpunkt, Paradigmadesign etc.) geschuldet sein könnte. Letztlich tut sich auch die Frage auf, welche Personen unter welchen Umständen von (exogenem) OT profitieren (Bartz et al. 2011a)?

## **4.2 FMRT-Daten**

### **4.2.1 Haupteffekte**

In der vorliegenden Studie ergab die Diskrimination von Gesichtern, verglichen mit Häusern, bilaterale Aktivierungen in Hirnregionen die in der Literatur als gesichtssensitive Areale beschrieben werden (Haxby et al. 2000, Rossion et al. 2012). Im occipitotemporalen Kortex zeigten sich Aktivierungsmaxima in den drei Kerngebieten der Gesichtererkennung, der FFA, dem STS und der OFA, sowie in präfrontalen Hirnarealen und der Amygdala, die zum erweiterten System der Gesichterwahrnehmung zählen. Die zweite Hypothese wurde daher angenommen. Speziell die Amygdala und die FFA, zwei Hirnbereiche, auf die in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk lag, wiesen in früheren Untersuchungen bereits eine erhöhte Reagibilität bei der Identitätserkennung neutraler Gesichter auf, verglichen mit einer Kontrollbedingung (Wright & Liu 2006). Die in einer jüngeren Studie gefundene Dominanz der Gesichtererkennungs-Areale in der rechten Hemisphäre (Rossion et al. 2012) trat in der vorliegenden Arbeit nicht hervor. Auch die Hirnregionen, die im Zusammenhang mit der Häuserverarbeitung identifiziert wurden, sind weitestgehend übereinstimmend mit bekannten typischen Aktivierungsmustern bei der visuellen Analyse von Gebäuden. Die

bilaterale Aktivierung im Bereich des Gyrus parahippocampalis entspricht dem sogenannten parahippocampalen Ortsareal („parahippocampal place area“, PPA), das durch eine stärkere Aktivität bei der Wahrnehmung von Landschaften, Plätzen und Häusern gekennzeichnet ist als bei der visuellen Analyse von anderen Objekten, wie etwa einem Gesicht (Epstein et al. 1999; O'Craven et al. 1999).

Darüber hinaus zeigte die Analyse der gewonnenen fMRT-Daten globale OT-Effekte auf. Diese ergaben sich z.B. im linken anterioren Cingulum, bilateral im Temporalpol, und in der linken Insula.

#### 4.2.2 Wechselwirkungen der Stimulipräsentation und Substanzgabe

In der vorliegenden Arbeit konnten Hirnregionen identifiziert werden, in denen eine Interaktion zwischen den Stimuli-Bedingungen (Häuser vs. Gesichter) und der Substanzgabe (OT vs. Placebo) auftrat.

OT-induzierte neuronale Aktivierungen bei der Verarbeitung von Gesichtern im Vergleich zu Häusern (OT<sup>Gesichter > Häuser</sup> > Placebo<sup>Gesichter > Häuser</sup>) resultierten rechtshemisphärisch im dorsomedialen präfrontalen Kortex und im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Morphologische Befunde aus der Veterinärforschung weisen darauf hin, dass OT über fronto-mediale Hirnstrukturen sozialspezifische Funktionen moduliert. Beispielshalber wurde bei einer monogamen Mäuse-Spezies eine höhere Dichte an OT-Rezeptoren und bestimmten Dopamin-Rezeptoren (D2-Rezeptoren) innerhalb des medialen präfrontalen Kortex nachgewiesen als bei promiskuitiv lebenden Mäusen. Die gefundenen speziesabhängigen Unterschiede lassen darauf schließen, dass das zentrale OT-System über den medialen präfrontalen Kortex und mögliche Interaktion mit dem dopaminergen System soziales Bindungsverhalten beeinflusst (Smeltzer et al. 2006). Die Ergebnisse aus zahlreichen Humanstudien sprechen dafür, dass der mediale präfrontale Kortex komplexe kognitive Regulationsprozesse steuert und u.a. für die Verhaltensanpassung an die primäre Emotionsverarbeitung, d.h. für die Handlungskontrolle, zuständig ist (Ochsner & Gross 2005; Seitz et al. 2006; Seitz et al. 2009). OT-Untersuchungen legen nahe, dass das Peptidhormon sozio-kognitive Funktionen, die der „Theory of Mind“ (ToM) entsprechen, beeinflusst (Domes et al. 2007 a). Andererseits wurden anhand von PET- und fMRI-Studien an gesunden Probanden mediofrontale Hirnregionen als kritisch für die Bearbeitung von ToM-Aufgaben definiert (Fletcher et al. 1995; Happe et al. 1996; Gallagher et al. 2000). Fletcher und Happe (1995) beobachteten die neuronale Aktivität gesunder männlicher Probanden im Positronen-Emissions-Tomographen. Während der Bearbeitung von Fragen, die sich auf eine ToM-

spezifische Geschichte bezogen, zeigte sich eine Aktivierung im frontomedial gelegenen Brodmann Areal 8. Auch in darauffolgenden Experimenten wurden ToM-assozierte Effekte in dieser Brodmann-Region gefunden (Happe et al. 1996). Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung waren die Aktivierungen jedoch auf die linke Hemisphäre bezogen. Indessen wurde im Bereich der Autismusforschung postuliert, dass ein Kausalzusammenhang zwischen ToM-Fähigkeiten und zentraler Kohärenz besteht (Frith & Happe 1994). Die zentrale Kohärenz meint die Fähigkeit, einzelne Wahrnehmungselemente kontextbezogen und ganzheitlich erfassen und deuten zu können (Frith 1989). Diese kognitive Leistung scheint auch für die Perzeption von Gesichtern wichtig zu sein (Domes et al. 2008).

Laterale Anteile des präfrontalen Kortex sind eher an Aufmerksamkeitsprozessen (Yamasaki et al. 2002) und „working memory“-Aufgaben (Fuster 1989) beteiligt. Sie übernehmen Funktionen wie das Halten und die Manipulation von Arbeitsgedächtnisinhalten (Gyrus frontalis medius), die Interferenzabwehr und Aktualisierung von Aufgabenrepräsentationen (inferiores frontales Kreuzungsareal), Gedächtnissuchprozesse (anteriorer Gyrus frontalis superior) und räumliche Aufmerksamkeitswechsel (posteriorer Gyrus frontalis superior, frontales Augenfeld). Unter der Annahme einer Substanz-Stimulus-Interaktion wurden weiterhin signifikante Aktivierungen im linken Hippocampus-Komplex gefunden. Als Teil des limbischen Systems dient der Hippocampus vor allem zur Kodierung, Speicherung und zum Abruf von Gedächtnisinhalten. Gedächtniseffekte von OT konnten bereits nachgewiesen werden (Heinrichs et al. 2004; Guastella et al. 2008b; Savaskan et al. 2008; Rimmele et al. 2009; Herzmann et al. 2012).

Des Weiteren führte die nasale Gabe von OT zu einer Reduktion der Hirnaktivität bei der visuellen Analyse von Gesichtern im Gegensatz zu Häusern (Placebo <sup>Gesichter > Häuser</sup> > OT <sup>Gesichter > Häuser</sup>): Im Gyrus fontalis inferior (pars triangularis) der rechten Hemisphäre und in der linken anterioren Insula am Übergang zum Gyrus fontalis inferior (pars opercularis). Frühere Studien lassen darauf schließen, dass der Gyrus frontalis inferior an der Verarbeitung emotionaler Gesichtsmerkmale beteiligt ist. Vor allem posteriore Anteile zeigten sich während des Imitierens und des Beobachtens von Körperbewegungen und Gesichtsausdrücken aktiviert. Sie wurden mit dem Spiegelneuronen-System in Zusammenhang gebracht (Gallese et al. 2004). Sowohl der inferiore frontale Gyrus als auch die Inselregion zählen zum neuronalen Empathie-Netzwerk und scheinen wichtige soziokognitive Funktionen zu übernehmen (Singer et al. 2008; Iacoboni 2009). Eine aktuelle Studie zur OT-Wirkung auf die Schreckreaktion bei negativen sozialen Stimuli und der folgenden Erinnerungsleistung für diese aversiven Bilder erbrachte ebenfalls Substanz-Aufgaben-

Interaktionen in der linken anterioren Insula. Dieses Hirnareal war nach OT-Gabe bei der korrekten Wiedererkennung negativer sozialer Stimuli stärker aktiviert als in der Placebogruppe. Außerdem fand sich eine erhöhte funktionelle Verbindung zwischen der linken Amygdala, der linken anterioren Insula und dem linken Gyrus frontalis inferior in Zusammenhang mit gedächtnismodulierenden OT-Effekten bei negativen sozialen Reizen (Striepens et al. 2012).

Eine genaue Deutung der Ergebnisse zur Substanz-Stimulus-Interaktion der aktuellen Studie kann aufgrund des explorativen Ansatzes der Datenanalyse nicht vorgenommen werden. Es bedarf weitergehender Untersuchungen, um erste Interpretationsansätze zu verifizieren.

#### **4.2.3 ROI-Analyse für Amygdala und FFA**

Als interessierende Hirnregionen wurden die Amygdala und die FFA a-priori definiert und mittels ROI-Analyse hinsichtlich globaler Substanzeffekte sowie Wechselwirkungen zwischen Stimulipräsentation und Substanzgabe exploriert.

In der Amygdala beider Hemisphären zeigte sich eine deutliche globale OT-Wirkung, d.h. eine Reduktion der neuronalen Antwort sowohl bei den Gesichterstimuli als auch bei den Häuserstimuli nach der Substanzgabe. Die Amygdala zählt zum erweiterten System der Gesichtererkennung nach Haxby und hat eine zentrale Funktion für die soziale Kognition, eines der komplexesten neuronalen Prozessen im menschlichen Gehirn (Haxby et al. 2000; Adolphs & Spezio 2006; Adolphs 2010). Auf zellulärer und Rezeptor-Ebene wurden im Tierexperiment bereits oxytocinerge Effekte auf abgrenzbare Neuronenpopulationen in dieser limbischen Region nachgewiesen (Huber 2005). Auch in der humanen Amygdala konnten jüngst OT-Bindungsstellen identifiziert werden (Broccia et al. 2013). Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren zahlreiche funktionelle Bildgebungsbefunde am Menschen zur Hormonwirkung auf die cerebrale Aktivität erhoben. Diese Studien lassen vermuten, dass exogenes OT die Verarbeitung sozialer Information durch Regulation der Amygdalaaktivität beeinflusst (Kirsch et al. 2005; Domes et al. 2007 b; Baumgartner et al. 2008; Petrovic et al. 2008; Domes et al. 2010; Gamer et al. 2010; Lischke et al. 2012b). In einer Untersuchung von Domes et. al (2007b) reduzierte OT die Amygdalaaktivierung bei der Betrachtung von Gesichtern mit negativem und positivem Emotionsgehalt verglichen mit neutralem Gesichtsausdruck. Rechtshemisphärisch fand sich ein hemmender Hormoneinfluss für die Emotionsausdrücke Angst, Wut und Glück. In der linksseitigen Amygdala zeigte sich dieser Effekt nur bei wütenden Gesichtern. In der Studie wurde nicht geprüft, ob die neuronale Antwort bei neutralen Gesichtern im Vergleich zur Placebobedingung

geringer ist als unter OT-Gabe. Es wird angenommen, dass die Reduktion der Amygdalaaktivität bei der Gesichtsverarbeitung Ausdruck einer verminderten Unsicherheit über die Vorhersagbarkeit eines sozialen Reizes sein könnte (Domes et al. 2007b; Todorov 2012). Dieser Interpretationsansatz deckt sich allerdings nicht mit der bisherigen Hypothese, dass die Amygdala durch Erhöhung von Salienz und Aufmerksamkeit bei sozialen Reizen (Adolphs & Spezio 2006) die soziale Kognition unterstützt (Ferguson et al. 2002). Denn einerseits verringerte sich das amygdaloide Signal bei emotionalen Gesichtern durch OT und andererseits verbesserte das Hormon die soziale Kognition bei der Emotionserkennung (Domes et al. 2007 b). Die früheren Untersuchungsergebnisse lassen eine valenzunabhängige (positiv vs. negativ) Amygdalasurepression durch exogenes OT annehmen (Domes et al. 2007b). Die zentralen Hormoneffekte sind scheinbar weitaus komplizierter als bisher gedacht. Gamer et al. (2010) fanden mit Hilfe einer hochauflösenden fMRT valenzabhängige oxytocinerg vermittelte Veränderungen der neuronalen Antwort in amygdaloiden Subregionen. Angstvolle Gesichter gingen mit einer Abnahme der Aktivierung einher, fröhliche Gesichter führten zu einer Aktivitätssteigerung in lateralen und dorsalen Anteilen der linken anterioren Amygdala. Zudem erhöhte OT, wie schon in Voruntersuchungen gezeigt (Petrovic et al. 2008), die Blickänderung in Richtung der Augenregion. Dieser Effekt trat unabhängig vom emotionalen Gesichtsausdruck auf und ging mit einer Zunahme der Aktivierung in der rechten posterioren Amygdala und deren funktioneller Verknüpfung zu den Colliculi superiores einher. Diese Mittelhirnregionen sind an reflektorischen Augenbewegungen („Sakkaden“) und Aufmerksamkeitswechsel beteiligt (Ignashchenkova et al. 2003). Dementsprechend könnte OT die Erfassung von Angst und Glück über subtile, von der Augenregion ausgehende Signale erleichtern. Die Autoren spekulierten anhand der differentiellen Wirkung auf die Amygdala weiterhin, dass negative Reize weniger und positive Reize mehr Relevanz durch das Neurohormon erhalten und dieser Modulationsmechanismus den prosozialen Effekt ausmacht (Gamer et al. 2010).

Die dritte Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass OT keinen Einfluss auf die neuronale Antwort in der Amygdala bei der differenzierenden Verarbeitung eines nicht-sozialen Stimulus hat, wurde abgelehnt. Kirsch et. al belegten in einer 2005 durchgeführten Studie eine Reduktion der Amygdalaaktivierung sowohl bei der Wahrnehmung wütender und angstbesetzter Gesichter als auch beim Betrachten von bedrohlichen, nicht-sozialen Szenen. Singer et al. (2008) wiesen nach, dass OT die Aktivität der Amygdala bei einer Schmerzstimulation ohne sozialen Charakter senkt. Demnach könnte das Peptidhormon auch rein negatives bzw. furchtauslösendes Erleben ohne sozialen Kontext via Amygdala beein-

flussen. Die Resultate der aktuellen Studie sprechen erstmals für einen hemmenden Effekt von OT auf die amygdaloide Aktivierung bei einer primär nicht-sozialen und emotional neutralen Aufgabe wie der vergleichenden Analyse von Häuserabbildungen.

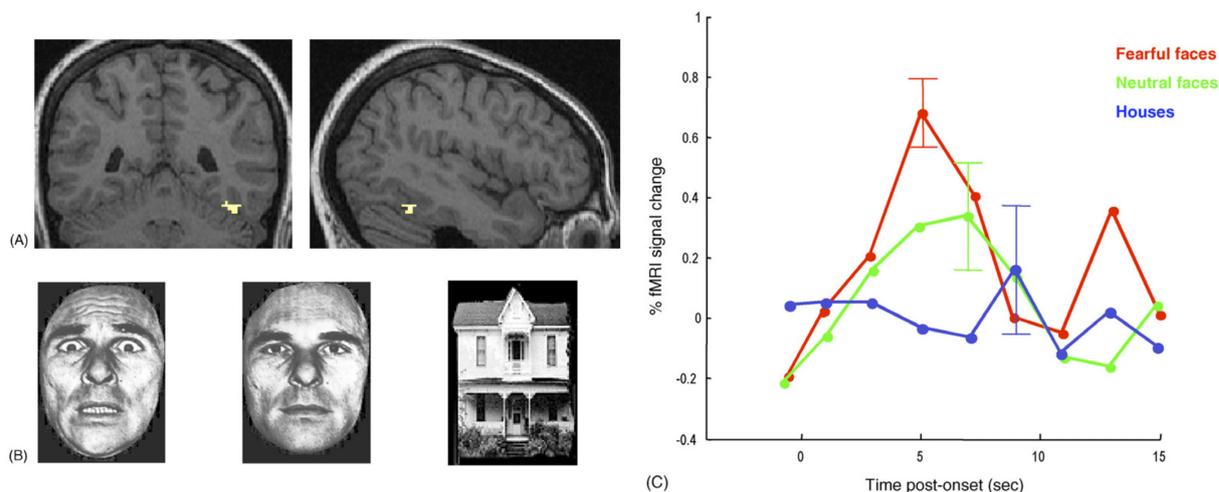
Statistisch signifikante, Substanz-Stimulus-Wechselwirkungen ergaben sich in dieser Arbeit nicht. Dennoch ist erwähnenswert, dass OT die neuronale Antwort der rechten Amygdala bei der Verarbeitung von Gesichtern tendenziell stärker reduzierte als bei Häusern. In der linken Amygdala konnte diese Tendenz einer Interaktion nicht nachgewiesen werden. Adolphs et al. (1998) untersuchten drei Patienten mit bilateralen Amygdalaläsionen. Dabei beurteilten die Patienten die Gesichter von ihnen unbekannt Personen als vertrauenswürdiger und sympathischer als gesunde Probanden bzw. Patienten mit Läsionen in anderen Hirnregionen. Bei der Beurteilung unbekannter Personen anhand einer verbal präsentierten Beschreibung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Versuchsteilnehmern. Die Autoren sahen die Ergebnisse als Beleg dafür, dass die Amygdala in Reaktion auf visuelle Stimuli sozial und emotional relevante Informationen verstärkt. Petrovic et al. (2008) konnten belegen, dass OT die negative Beurteilung von Gesichtern, die zuvor aversiv konditioniert wurden, vermindert. Dieser Effekt ging mit einem herabgesetzten BOLD-Signal in der Amygdala einher, jedoch nur bei Gesichtern mit gerichtetem Blick zum Betrachter. Es wird angenommen, dass der direkte Blickkontakt eine höhere soziale Bedeutung hat (Haxby et al. 2002). Da die amygdaloide Region primär stärker bei sozialen Reizen aktiviert wird, scheint das Neuropeptid deren Reagibilität in Verbindung mit sozialen Stimuli stärker zu verändern (Petrovic et al. 2008). Die Alternativannahme, dass soziale sowie nicht-soziale Stimuli die Amygdalaaktivität gleichermaßen beeinflussen, OT diese aber nur in Verbindung mit sozialen Stimuli moduliert, erachten Petrovic et al. (2008) anhand ihrer Befunde als weniger wahrscheinlich. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass die Gesichter in diesem fMRT-Versuch zuvor durch einen unangenehmen Stromreiz negativ konditioniert wurden und sich die jeweiligen Hormoneffekte innerhalb der Amygdala daher auf Furcht-assoziierte BOLD-Signale beziehen. Neuere Konzepte stellen heraus, dass die Amygdala vermutlich die Salienz bzw. die motivationale Relevanz eines Stimulus detektiert, indem sie die Funktion anderer neuronaler Netzwerke bei der Einschätzung der Signifikanz eines Umweltreizes koordiniert (Pessoa & Adolphs 2010; Adolphs 2010). Gegebenenfalls könnte eine Funktion amygdaloider Strukturen darin bestehen, die Aufmerksamkeit auf saliente atypische Gesichter, die prinzipiell mit einer erhöhten Unsicherheit einhergehen, zu lenken. Eine Schlüsseleigenschaft von Gesichtern, die in der Amygdala repräsentiert wird, könnte die Typizität dieser Stimuli sein (Todorov

2012). In der vorliegenden Promotionsarbeit wurde als sozialer Stimulus eine Identitätsvergleichsaufgabe mit neutralen Gesichtern gewählt. Möglicherweise wiesen die verwendeten Reize eine geringere soziale Relevanz bzw. Salienz auf. Ob diese Annahme mit der fehlenden Substanz-Stimulus-Wechselwirkung in der Amygdala in der aktuellen Studie in Zusammenhang steht, bleibt fraglich.

Eine weitere interessierende Region in der vorliegenden Arbeit war die FFA. Diese umfasst einen Bereich im ventralen occipitalen Kortex, der als Teil des visuellen Assoziationscortex zur Detektion, Kategorisierung und Wiedererkennung von Gesichtern dient (Kanwisher et al. 1997; Hoffman & Haxby 2000; Grill-Spector et al. 2004; Winston et al. 2004). Voruntersuchungen belegen, dass OT unterschiedliche kognitive und emotionale Teilfunktionen der Gesichterwahrnehmung beeinflusst. So verbessert das Peptidhormon etwa die faziale Emotionserkennung (Domes et al. 2007 a) oder die Erinnerungsleistung in Bezug auf vertraute Gesichter (Savaskan et al. 2008). Andererseits wurden männliche und weibliche Gesichter nach nasaler OT-Gabe attraktiver und vertrauenswürdiger eingeschätzt als unter Placebobedingungen (Theodoridou et al. 2009). Ein direkter Hormoneinfluss auf neuronaler Ebene konnte ebenfalls dokumentiert werden. In der Untersuchung von Petrovic et al. (2008) ließen sich die in der Amygdala gefundenen OT-Effekte auch in der FFA bei gesunden Männern nachweisen. Hier führte die Hormongabe bei der Betrachtung von Gesichtern mit direktem Blickkontakt ebenfalls zu einer geringeren Aktivität als unter Placebobedingungen. Bei gesunden Frauen wurden infolge der OT-Applikation erhöhte FFA-Aktivierungen in Reaktion auf ängstliche und fröhliche Gesichter gefunden (Domes et al. 2010). Die Amygdala scheint sowohl strukturell als auch funktionell mit dem visuellen System verbunden zu sein (Amaral & Price 1984; Morris et al. 1998; Amaral et al. 2003; Rössion et al. 2012). So ergaben z.B. neuroanatomische Untersuchungen an Primaten, dass die visuelle Stimulusverarbeitung über Projektionen von der basolateralen Amygdala zum visuellen Kortex beeinflusst wird (Amaral et al. 2003). Auch Todorov und Engell demonstrierten 2008 in einer groß angelegten fMRT-Studie im Humanbereich, dass zwischen der Amygdala und gesichtssensitiven Regionen wie der FFA funktionelle Assoziationen bestehen.

Die vierte Hypothese dieser Promotionsarbeit lautete, dass OT die neuronale Aktivität in der FFA gesunder Männer bei der differenzierenden Wahrnehmung von Gesichtern im Vergleich zu Häusern reduziert. Im Bereich der FFA beider Hemisphären ergab sich weder ein globaler Effekt, sprich eine Hormonwirkung unabhängig vom präsentierten Stimulus, noch eine Interaktion der Substanz mit dem Stimulusmaterial. Aufgrund dieses Ergebnisses

wurde die vierte Hypothese abgelehnt. In einer Untersuchung von Rimmele et al. (2009) zur Modulation des sozialen Gedächtnisses durch OT erhöhte das Peptidhormon bei gesunden Männern die Erinnerungsleistung bei Gesichtern. Auf nicht-soziale Stimuli, wie beispielsweise Häuserfronten, hatte das Peptidhormon keinen Einfluss. Der Befund, dass OT speziell das Vertrautheitsmaß von Gesichtern und nicht das explizite Erinnern erhöht, lässt mutmaßen, dass der Neuromodulator auf einem neokortikalen Level das Gesichtserkennungsnetzwerk beeinflusst (Rimmele et al. 2009). Die Hormonwirkung war unabhängig vom beurteilten Maß an Valenz (positiv vs. negativ) oder dem Arousalgrad des Stimulusmaterials. Auch andere Voruntersuchungen beschreiben, dass der OT-Effekt valenzunabhängig auftritt (Domes et al. 2007b). Basierend auf diesen Ergebnissen gingen die Autoren davon aus, dass bei der Wiedererkennung vertrauter Gesichter eher die FFA Zielstruktur der OT-Wirkung sein könnte, da sie primär für die Identitätserkennung zuständig ist. Die Amygdala hingegen mediiert vornehmlich emotionale Assoziationen bei der Gesichtserkennung (Rimmele et al. 2009). Für die in der aktuellen Studie untersuchte unmittelbare Differenzierung von identischen und nicht-identischen, neutralen Gesichtern trifft die vermutete FFA-Präferenz offenbar nicht zu, denn die beobachteten amygdaloiden Hormoneffekte konnten in der FFA nicht aufgezeigt werden. Eine umfassende Arbeit von Vuilleumier und Pourtois (2007) stellt die ersten Erkenntnisse aus funktionellen Bildgebungsstudien zur Verarbeitung von emotionalen Gesichtern zusammen. Die Autoren postulierten, dass die Aktivität in den spezifischen gesichtssensitiven visuellen Kortexregionen stark durch emotionale Reize verändert werden kann. Besonders angstvolle Emotionen scheinen die neuronale Antwort in gesichtsspezifischen Arealen wie der FFA zu erhöhen (Morris et al. 1998; Vuilleumier et al. 2004). Abbildung 23 verdeutlicht die unterschiedliche Aktivierung im Bereich der FFA bei der Wahrnehmung eines Hauses, eines neutralen und eines emotionalen Gesichtes. Objektspezifische Verarbeitungsregionen könnten ebenso durch Aufmerksamkeitsprozesse moduliert werden. Vuilleumier et al. (2001) belegten, dass die Reagibilität der FFA bei der Aufmerksamkeitsfokussierung auf ein Gesicht höher ist als beim Betrachten eines Hauses. Konzentrierten sich die Probanden jedoch bei den beiden nebeneinander gelegenen Objekten auf das Haus, zeigte das PPA eine stärkere Aktivierung. Es ist anzunehmen, dass Aufmerksamkeitsprozesse sowohl emotionale als auch neutrale Stimuli beeinflussen (Pessoa et al. 2003).



**Abbildung 23:** Stimulusabhängige FFA-Aktivierung.

(A) Gesichtssensitive Areale des menschlichen Gehirns wurden durch Gesichtsausdrücke moduliert. In der fMRT ist die FFA bei Gesichtern typischerweise aktiver als bei anderen Objektkategorien wie etwa Häusern, aber auch bei ängstlichen Gesichtern signifikant aktiver als bei neutralen Gesichtern.

(B) Exemplarische Abbildung der Stimuli (ängstliche Gesichter, neutrale Gesichter und Häuser), die in dieser fMRT-Studie verwendet wurden.

(C) Der zeitlicher Verlauf der fMRT-Signaländerung in gesichtssensitiven Voxel des fusiformen Cortex zeigt einen typischen Signalanstieg für ängstliche Gesichter im Vergleich zu neutralen Gesichtern.

Unpublizierte fMRI-Daten von Vuilleumier und Pourtois (modifiziert nach Vuilleumier & Pourtois 2007).

Die sozialen Stimuli der vorliegenden Arbeit waren nicht mit einem emotionalen Aspekt verbunden, weder durch die Abbildung eines affektiven Gesichtsausdruckes, noch durch die Aufgabenstellung (z.B. Bewertung der Attraktivität) oder durch eine Konditionierung, wie in der o.g. Studie von Petrovic aus 2008. Die Probanden sollten lediglich feststellen, ob zwei unterschiedliche Personen/Häuser oder dieselbe Person bzw. dasselbe Haus abgebildet waren. Es ließe sich spekulieren, ob dies ein Grund für den ausbleibenden OT-Effekt in der FFA sein könnte.

## 4.3 Methodische Aspekte

### 4.3.1 Funktionelle Bildgebung des Nervensystems mittels fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT, auch funktionelle Kernspintomographie oder fMRI, „functional magnetic resonance imaging“) ist ein zunehmend häufig angewandtes Verfahren in neuropsychiatrischen Studien der modernen Kognitionsforschung. Der Hauptvorteil gegenüber anderen Methoden (z.B. Positronen-Emissionstomographie, PET) besteht in dem geringeren Nebenwirkungsrisiko für den Probanden. Mittels fMRT können, ohne Einsatz von ionisierender Strahlung und exogenen Kontrast-

mitteln, lokalisierte Hirnaktivitätsänderungen zeitlich korreliert gemessen werden. Besonders durch die hohe räumliche Auflösung wird diese Bildgebungstechnik dem Anspruch einer neurofunktionellen Messung gerecht. Auf der Grundlage des sogenannten BOLD-Mechanismus („blood oxygenation level dependent“) ist allein die lokale Veränderung von Blutfluss, Blutmenge und Sauerstoffsättigung bei der Aktivierung einer Hirnregion kontrastbildend. Dieser Effekt wurde erstmalig von Ogawa et al. (1990) beschrieben. Bei neuronalen Prozessen kommt es zu einer metabolisch bedingten, zeitlichen Änderung des Verhältnisses zwischen Oxy- und Deoxyhämoglobin. Dies führt aufgrund der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften der beiden Hämoglobinformen, zu einer Störung der Magnetfeldhomogenität und somit zur lokalen Verstärkung des MR-Signals. Ein Nachteil der Methode ist allerdings, verglichen mit z.B. elektrophysiologischen Verfahren, die geringe zeitliche Auflösung. Um den Verlauf des BOLD-Kontrasts möglichst genau nachzuweisen, wird in der fMRT daher das sogenannte EPI Verfahren („echo planar imaging“) angewandt. Diese ultraschnellen Sequenzen führen zu MR-Aufnahmen in weniger als 100 Millisekunden. Durch gleichzeitige visuelle Stimulation mit einem Paradigma im event-related-Design kann die zeitliche Auflösung in der fMRT nochmal verbessert werden.

Insbesondere durch die hohe Flexibilität im Experimentaldesign ist die fMRT aus der neurofunktionellen Grundlagenforschung in der Psychologie und Medizin heute nicht mehr weg zu denken. Dessen ungeachtet sind auch kritische Anmerkungen zu dieser Methode schon getroffen worden. Die fMRT und andere Bildgebungsverfahren lieferten in den letzten 20 Jahren eine Reihe von Befunden zur Lokalisation von motorischen, affektiven und kognitiven Hirnprozessen. Es liegen sowohl eine unüberschaubare Anzahl an Experimenten mit gesunden Probanden vor, als auch mit Patienten mit unterschiedlichen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Da jedoch die Aussagekraft jeder einzelnen Studie z.T. durch methodische Schwächen (z.B. geringe Stichprobengröße, verminderte Reliabilität durch biologische oder technische Störfaktoren) beeinträchtigt ist, sollten zukünftig quantitative koordinatenbasierende Metaanalysen durchgeführt werden (Eickhoff et al. 2010). Eines der bedeutsamsten Verfahren ist das ALE „activation likelihood estimation“ (Turkeltaub et al. 2002), welches versucht die räumliche Ungenauigkeit funktioneller Bildgebungsdaten durch statistische Verfahren anzupassen. Diese Berechnungen basieren auf dem in der Literatur berichteten Aktivierungsmaximum zur jeweiligen Experimentalbedingung.

In Bezug auf die Datenanalyse könnten Korrelationsanalysen in zukünftigen Versuchen einen möglichen Zusammenhang zwischen den beobachteten Verhaltenseffekten von OT und den entsprechenden neuronalen Aktivierungen aufzeigen. Von Interesse wäre beispielsweise die BOLD-Signaländerung bei richtig erkannten Items im Vergleich zu Falschantworten oder etwa bei Items, die schneller erkannt wurden, verglichen mit Items mit unbeeinflusster Reaktionszeit.

In der vorliegenden Arbeit wurde die FFA auf mögliche OT-Effekte bei der visuellen Verarbeitung von Gesichtern vs. Häusern untersucht. In vorherigen Studien fanden sich bereits OT-vermittelte Veränderungen in diesem Hirnbereich (Petrovic et al. 2008; Domes et al. 2010). Auch die vermutete strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen der Amygdala und der FFA legten die Exploration dieser Region nahe. Neueste Untersuchungen sprechen hingegen dafür, dass andere gesichtersensitive Areale (z.B. die OFA) eine höhere Spezifität für Gesichter aufweisen als die FFA (Rossion et al. 2012). Folgende Versuche könnten durch erweiterte ROI-Analysen prüfen, ob beschriebenen amygdaloiden Signaländerungen mit OT-Effekten in anderen Hirngebietern des Gesichtererkennungsnetzwerkes, z.B. der OFA assoziiert sind.

#### **4.3.2 OT-Administration**

Im Veterinärbereich kann eine gezielte exogene OT-Stimulation in Form einer intracerebralen bzw. intracerebroventrikulärer Injektion erfolgen (Windle et al. 1997; Neumann et al. 2000). Im Humanbereich bringt die OT-Administration einige Schwierigkeiten mit sich. Neben der endogenen Stimulation, die u.a. durch Stillen bei Müttern hervorgerufen wird, (Chiodera et al. 1991; Nissen et al. 1996) besteht die Option einer exogenen Stimulation. Indes scheint die intravenöse Gabe von Neuropeptiden wenig sinnvoll zu sein, da nur ein geringer Teil ins ZNS gelangt (Kang & Park 2000). Neurohormone können die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne weiteres passieren. Um eine Wirkung auf neuronale Strukturen zu erzielen, müssten peripher sehr hohe Dosen verabreicht werden. Damit wäre jedoch die Gefahr systemischer, hormonähnlicher Nebenwirkungen zu groß (Born et al. 2002). Mittels nasaler Applikation ist es möglich, bei geringem Risiko für den Probanden, Verhaltenseffekte von OT unmittelbar nachzuweisen. Die Wirksamkeit ist in mehreren Studien für eine Dosierung von 24 IE belegt (Heinrichs et al. 2003; Domes et al. 2007 a; Domes et al. 2007 b; Baumgartner et al. 2008; Schulze et al. 2011; Lischke et al. 2012a; Bate et al. 2014). Diese stellt sich nicht nur auf Verhaltensebene, sondern auch durch neuronale Aktivitätsänderungen in der funktionellen Bildgebung dar (Domes et al. 2007 b; Baumgartner et al. 2008; Gamer et al. 2010; Lischke et al. 2012b). Die

Messung korrelierter peripherer Hormonspiegel im Speichel, Urin oder Blut erbrachte bislang nur inkonsistente Ergebnisse (Fries et al. 2005; Horvat-Gordon et al. 2005; Anderson 2006; Carter et al. 2007; White-Traut et al. 2009). Demgegenüber ist die Bestimmung im Liquor eine invasive Methode, die sich in der Forschung nur schwer breit nutzen lässt. Möglicherweise könnten spezielle PET-Untersuchungen mit radioaktiv markierten Neuropeptiden weitere Erkenntnisse zur OT-Rezeptor-Verteilung im menschlichen ZNS und zu dem Zusammenhang zwischen der Administration und der zentralen Verfügbarkeit liefern (Heinrichs et al. 2009).

Offen bleibt außerdem die Frage, inwieweit die Wirkung von exogenem OT von dem endogenen OT-Plasmaspiegel und allelischen Variationen im OT-Rezeptor-Gen abhängt? Zumal interindividuelle Unterschiede des endogenen Hormonspiegels für das soziale Verhalten relevant zu sein scheinen und auch OT-Rezeptor-Gen-Polymorphismen mit Abweichungen der sozialen kognitiven Fähigkeiten und des sozialen Verhaltens in Verbindung gebracht wurden (Bartz et al. 2011a; Meyer-Lindenberg et al. 2011). Eine molekulargenetische Studie wies z.B. nach, dass Probanden geringere Fähigkeiten bei der fazialen Emotionserkennung aufweisen, wenn sie bei einem Einzelnukleotid Polymorphismus („Single Nucleotid Polymorphism“, SNP) des OT-Gens Träger einer oder zweier Kopien des Adenin-Allels (AG/AA-Variante) sind, im Gegensatz zu Probanden, die homozygot für das Guanin-Allel (GG-Variante) sind (Rodrigues et al. 2009). Zudem könnte die Interaktion von OT mit anderen Hormon- und Neurotransmittersystemen (z.B. Vasopressin, gonadale Hormone, Dopamin und Serotonin) soziales Verhalten und deren neurofunktionale Korrelate beeinflussen (Bartz et al. 2011a; Meyer-Lindenberg et al. 2011; Neumann & Landgraf 2012).

#### **4.3.3 Paradigma und Stichprobe**

In der vorliegenden Arbeit ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Aufgabenschwierigkeit im Gesichter-Häuser-Paradigma. Bei der Gesichterdiskrimination wurden von den Probanden mehr richtige Antworten und kürzere Reaktionszeiten erzielt als bei dem Häuservergleich. Dieses unerwünschte Ergebnis trat trotz einer zuvor durchgeführten Pilotstudie zur Auswahl gleich schwerer Items für beide Reizkategorien auf. In der Studie von Domes et. al (2007) fanden sich die Hormoneffekte vornehmlich bei schwierigen Items. Es ist möglich, dass ein gesichtsspezifischer Einfluss von OT auf die Erkennungsleistung nicht nachgewiesen werden konnte, da die Gesichter-Items insgesamt einfacher waren als die Häuser-Aufgaben. Andererseits gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen positiven OT-Verhaltenseffekten und geringen sozialen Basisfertigkeiten von gesunden

Probanden (Bartz et al. 2010). Daher kann es sinnvoll sein, in zukünftigen Studien im Rahmen der Stichprobenanalyse auch Daten zu den sozialen Basisfähigkeiten der Versuchsteilnehmer zu erheben. Die Dysbalance in der Aufgabenschwierigkeit könnte zu einer Verschiebung von Aufmerksamkeitsressourcen zugunsten der Häuser-Items geführt haben. Womöglich beeinflusste diese Veränderung die neuronale Aktivität in den untersuchten Hirnregionen und verhinderte evtl. Substanz-Stimulus-Effekte in der Amygdala und der FFA. Die Anzahl der korrekten Antworten bei den Gesichteritems lag in der OT-Bedingung höher als in der Placebo-Testung. Bei den Häuseritems ergab sich ein umgekehrtes Ergebnis. Insgesamt erreichten die Werte jedoch keine statistische Signifikanz. Dennoch wäre zu überlegen, ob bei einer größeren Stichprobe Effekte in diese angedeutete Richtung nachgewiesen werden könnten.

Das gewählte Paradigma sollte generell möglichst nah an die Alltagsexpertise und die natürliche soziale Interaktion und Wahrnehmung angelehnt sein. Es muss in Betracht gezogen werden, dass eine OT-Wirkung in Bezug auf die vorliegende Fragestellung stärker von einem realistischen und interaktiven Kontext abhängt, als mit dem aktuellen Paradigma gewährleistet werden konnte. Diese Annahme würde eine hohe Anforderung an das Paradigmadesign folgender Studien implizieren.

Diese Promotionsarbeit bezog sich auf die Effekte von exogenem OT bei Männern. Allerdings wurden schon deutliche Geschlechtsunterschiede beobachtet. Nicht allein eine entgegengesetzte Wirkung des Peptidhormons auf die autonome Stressreaktion und das emotionale Arousal in einer sozialen Konfliktsituation bei Männern und Frauen (Ditzen et al. 2013) spricht dafür. Versuche konnten überdies nachweisen, dass bei Frauen, im Gegensatz zu Männern (Kirsch et al. 2005; Domes et al. 2007b; Petrovic et al. 2008; Gamer et al. 2010), z.B. die Amygdalaaktivität durch nasales OT bei der Konfrontation mit ängstlichen Gesichtern (Domes et al. 2010) und bedrohlichen Szenen (Lischke et al. 2012b) verstärkt wird. Es stellt sich folglich die Frage, welche Resultate die vorliegende Studie bei der Untersuchung einer weiblichen Stichprobe ergeben hätte?

#### **4.4 Klinische Implikationen**

Die Erforschung der Wirkung von OT auf die soziale Wahrnehmung und Kognition könnte auch für einige psychische Erkrankungen und deren Behandlung relevant sein. Offenbar besteht bei Störungen des autistischen Spektrums ein Zusammenhang zwischen der defizitären sozialen Kognition und einem veränderten OT-Stoffwechsel. (Green et al. 2001, Meyer-Lindenberg et al. 2011) Einerseits haben Autisten Defizite beim Erkennen und

Differenzieren von Gesichtern (vgl. Weigelt et al. 2012). Indessen zeigte sich in der fMRT, dass diese Probanden abweichende Aktivierungsmuster in den mit der Gesichterverarbeitung assoziierten Hirnbereichen, wie der Amygdala und der FFA, aufweisen (Dalton et al. 2005; Grelotti et al. 2005; Domes et al. 2013b). Auch wenn bislang keine Daten aus kontrollierten klinischen Untersuchungen vorliegen, konnte nachgewiesen werden, dass intranasal verabreichtes OT bei Autisten die faziale Emotionserkennung verbessert (Guastella et al. 2010; Domes et al. 2014) und die Fokussierung der Augenregion erhöht (Andari et al. 2010), die autistische Personen typischerweise weniger betrachten (Klin et al. 2002). Aktuell wurde eine erste Studie zur OT-Wirkung auf die neuronalen Korrelate der sozialen Wahrnehmung am Beispiel der Gesichtererkennung bei Autisten durchgeführt (Domes et al. 2013b). Das Hormon erzielte bei der differenzierenden Verarbeitung eines neutralen sozialen Stimulus (Gesicht) im Gegensatz zu einem nicht-sozialen Stimulus (Haus) eine erhöhte fMRT-Aktivierung in der rechten Amygdala. Die Autoren vermuteten, dass dieser Effekt durch eine Erhöhung der Salienz von Gesichtern oder eine vermehrte Bereitstellung von Aufmerksamkeitsressourcen bei der Gesichterverarbeitung bedingt sein könnte. Letztmöglich stehe auch ein gesteigertes Betrachten der Augenregion mit der erhöhten Amygdalaaktivierung in Verbindung. Wie auch in der vorliegenden Arbeit an gesunden Probanden, blieb die FFA-Aktivität bei den Autisten von der Hormongabe unbeeinflusst. Da bislang fast ausnahmslos Kurzzeiteffekte nach einer Einzeldosis OT nachgewiesen wurden, lässt sich derzeit noch keine konkrete Aussage zu dessen therapeutischen Nutzen bei Autisten machen. Die Ergebnisse von Domes et al. (2013b) könnten zu weiteren klinischen Studien anregen, die die Wirksamkeit von OT als Begleittherapie bei Autismus in Kombination mit dem Training sozialer Fertigkeiten prüfen.

Auch bei Personen mit einer Angsterkrankung wurde die oxytocinerge Wirkung bereits untersucht. Bei Patienten mit generalisierter Angststörung führte OT zu einer Abnahme der Angst-assoziierten Amygdala-Hyperaktivität. Nach der Hormongabe unterschied sich die Aktivierung dieser Hirnregion in Reaktion auf ängstliche Gesichter nicht länger von der Amygdalaaktivität bei gesunden Kontrollprobanden (Labuschagne et al. 2010). Ferner reduzierte OT die negative Selbstwahrnehmung nach einer Sprachexpositionsaufgabe bei Patienten mit sozialen Ängsten. Obgleich keine signifikante Verbesserung des Therapie-Outcomes nach Anwendung von OT in Ergänzung zum Expositionstraining nachweisbar war (Guastella et al. 2009b).

Ebenso konnten in Zusammenhang mit der Borderline-Persönlichkeitsstörung OT-Effekte gefunden werden. Die intranasale Applikation des Peptidhormons führte bei den Probanden,

verglichen mit gesunden Testspersonen, zu einer Abschwächung stress-induzierter Dysphorie. Demnach könnte OT einen Einfluss auf die emotionale Instabilität, eines der Hauptsymptome der Borderline-Erkrankung, nehmen (Simeon et al. 2011).

Feifel et al. (2010) wiesen nach, dass die dreiwöchige Gabe von OT (zusätzlich zur bereits bestehenden antipsychotischen Medikation) bei schizophrenen Patienten zu einer Verminderung von Positiv- und Negativsymptomen führt. Zudem scheint das Peptidhormon bei diesen Patienten die Fähigkeit, Basisemotionen anhand von Gesichtern richtig zu deuten, zu verbessern (Averbeck et al. 2011).

Gerade bei vorgenannten Erkrankungen, die durch frühe Bindungsstörungen oder pathologische soziale Interaktionen gekennzeichnet sind, könnte die pharmakologische Beeinflussung des OT-Stoffwechsels, vor allem supportiv zur Psychotherapie, als Behandlungsoption zukunftsweisend sein (Meyer-Lindenberg et al. 2011). Besonders die Vielzahl an unterschiedlichen Studienergebnissen sollte aber dafür sensibilisieren, dass OT möglicherweise nicht in jedem Kontext positive Effekte hat. Zumal, wenn auch sehr vereinzelt, unerwünschte bzw. nicht-prosoziale Wirkungen, wie die Zunahme von Misstrauen und inkooperativem Verhalten (Bartz et al. 2011b) der Anstieg von Gefühlen wie Neid und Schadenfreude (Shamay-Tsoory et al. 2009) und eine größere Ablehnung von Gruppenaußenseitern (De Dreu et al. 2011) unter dem Hormoneinfluss schon beschrieben wurden. Folgende Untersuchungen müssten in Abhängigkeit von Person und Situation prüfen, ob die Wirkung von exogenem OT auf die Verarbeitung sozialer Reize die soziale Kognition und das Verhalten jeweils verbessert, unbeeinflusst lässt oder gar verschlechtert (Bartz et al. 2011a).

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Neben der Reduktion von sozialer Ängstlichkeit und der Förderung von zwischenmenschlichem Vertrauen führt OT zu einer Verbesserung der sozioaffektiven Wahrnehmung und Erkennungsleistung in Bezug auf Gesichter. Neueste Untersuchungen lassen schlussfolgern, dass sich die Wirkung des Peptidhormons vornehmlich auf soziale Reize bezieht. Gleichzeitig belegen moderne Bildgebungsstudien, dass OT die neuronale Aktivität in limbischen und präfrontalen Hirnregionen sowie dem visuellen Assoziations-cortex beim Menschen verändert.

Die vorliegende Arbeit sollte untersuchen, inwieweit OT die soziale Wahrnehmung bei gesunden Männern beeinflusst. Nach der nasalen Applikation von 24 IE des Neurohormons bearbeiteten die Probanden ein eigens erstelltes Paradigma. Es wurden sowohl Verhaltensparameter als auch die Aktivität in verschiedenen Hirnstrukturen mittels funktioneller MRT gemessen. Insgesamt kamen 35 Datensätze zur Auswertung. Die erste Hypothese lautete, dass OT die Reaktionsleistung bei dem Vergleich von Gesichtern (soziale Reize) erhöht, es aber keinen Einfluss auf das Antwortverhalten bei der differenzierenden Verarbeitung von Häusern (nicht-soziale Reize) hat. Die Datenanalyse ergab, dass OT sowohl bei den Gesichtern als auch bei den Häuser-Items, bei gleicher Trefferhäufigkeit, kürzere Reaktionszeiten bewirkt. Insofern ließ sich kein sozialspezifischer Effekt des Hormons nachweisen.

BOLD-Signaländerungen im occipitotemporalen Kortex (FFA, STS und OFA), präfrontalen Hirnarealen und der Amygdala bestätigten die Annahme, dass die Gesichterverarbeitung generell zu Aktivierungen in typischen, cerebralen Strukturen des Gesichtererkennungsnetzwerkes führt. Wie vermutet reduzierte OT die amygdaloide Aktivität der Probanden bei der vergleichenden Analyse von Gesichtern. Entgegen der Hypothese führte die Bearbeitung der Häuser-Items ebenfalls zu einer verminderten neuronalen Antwort in dieser Hirnregion. Wenige fMRT-Experimente zeigten bereits, dass OT die Wahrnehmung ohne sozialen Kontext via Amygdala beeinflusst. Hierbei wurden indessen aversive und bedrohliche Stimuli eingesetzt. Die erzielten Resultate sprechen erstmals für einen hemmenden Hormoneinfluss auf die Amygdalaaktivierung bei primär nicht-sozialen und emotional neutralen Reizen. Zu erwähnen ist, dass im Bereich der rechten Amygdala eine tendenzielle Substanz-Stimulus-Wechselwirkung ermittelt wurde. Die OT-Gabe führte hier zu einer stärkeren BOLD-Signal-Reduktion bei der Verarbeitung von Gesichtern als bei der visuellen Analyse von Häusern, wobei die Messwerte keine statistische Signifikanz erreichten. Außerdem wurde postuliert, dass OT die Neuronenaktivität in der FFA bei der Bearbeitung der

Gesichteritems im Vergleich zu den Häuser-Aufgaben herabsetzt. In dieser zuvor bestimmten ROI blieben modulierende Hormoneffekte jedoch aus.

Die aktuelle Studie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der OT-Wirkung auf die soziale und die nicht-soziale Wahrnehmung. Folgende Untersuchungen sollten genauer prüfen, inwieweit das Ausmaß an sozialer Relevanz und Affektivität bzw. Valenz visueller Umweltreize OT-mediierte Verhaltenseffekte und neuronale Aktivitätsänderungen beeinflusst. Auch eine differenziertere Betrachtung der untersuchten Stichprobe (z.B. in Bezug auf soziale Basisfertigkeiten) könnte wegweisend sein. Nicht zuletzt um Schlussfolgerungen zum therapeutischen Nutzen des Peptidhormons formulieren zu können, ist es wichtig, die noch offenen Fragen der Grundlagenforschung zum OT zu klären.

## 6. Literaturverzeichnis

Adolphs, R. (2002a). Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cogn Neurosci Rev* 1(1): 21-62.

Adolphs, R. (2002b). Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 12(2): 169-77.

Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1191(1):42–61

Adolphs, R. and Spezio, M. (2006). Role of the amygdala in processing visual social stimuli. *Prog Brain Res* 156: 363-78.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, A.R. (1998). The human amygdala in social judgment. *Nature* 393(6684): 470-4.

Amaral, D. G., Behniea, H., Kelly, J.L. (2003). Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience* 118(4): 1099-1120.

Amaral, D. G. and Price, J. L. (1984). Amygdalo-cortical projections in the monkey (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neurol* 230(4): 465-96.

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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(9), 4389-4394.

Anderson, G. M. (2006). Report of altered urinary oxytocin and AVP excretion in neglected orphans should be reconsidered. *J Autism Dev Disord* 36(6): 829-30.

Andersson, J. L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., Friston, K. (2001). Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage* 13(5): 903-19.

Averbeck, B. B., Bobin, T., Evans, S., Shergill, S. S. (2011). Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychol Med*, 42, 1-8.

Baron-Cohen, S. (1997). *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. MIT press.

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. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 42(2): 241-251.

Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., Hollander, E., Ludwig, N. N., Kolevzon, A., Ochsner, K. N. (2010). Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychological Science*, 21(10), 1426-1428.

Bartz, J., Simeon, D., Hamilton, H., Kim, S., Crystal, S., Braun, A., Vicens, V., Hollander, E. (2011b). Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Social cognitive and affective neuroscience*, 6(5), 556-563.

Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., Ochsner, K. N. (2011a). Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in cognitive sciences*, 15(7), 301-309.

Bate, S., Cook, S. J., Duchaine, B., Tree, J. J., Burns, E. J., Hodgson, T. L. (2014). Intranasal inhalation of oxytocin improves face processing in developmental prosopagnosia. *Cortex*, 50, 55-63.

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): 639-50.

Birbaumer, N., Grodd, W., Diedrich, O., Klose, U., Erb, M., Lotze, M., Schneider, F., Weiss, U., Flor, H. (1998). fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport* 9(6): 1223-6.

Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G.P., Bickel, U., Fehm, H.L. (2002). Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience* 5(6): 514-6.

Boccia, M.L., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L., Pedersen, C.A.(2013). Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience* 3;253:155-64.

Bruce, V. and Young, A. (1986). Understanding face recognition. *Br J Psychol* 77 ( Pt 3): 305-27.

Bruins, J., Hijman, R., Van Ree, J.M. (1992). Effect of a single dose of des-glycinamide-[Arg8]vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. *Peptides* 13(3): 461-8.

Buchheim, A., Heinrichs, M., George, C., Pokorny, D., Koops, E., Henningsen, P., O'Connor, M.F., Gündel, H. (2009). Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology* 34(9): 1417-22.

Buijs, R. M. (1978). Intra- and extrahypothalamic vasopressin and oxytocin pathways in the rat. Pathways to the limbic system, medulla oblongata and spinal cord. *Cell Tissue Res* 192(3): 423-35.

Buijs, R. M. and Swaab, D. F. (1979). Immuno-electron microscopical demonstration of vasopressin and oxytocin synapses in the limbic system of the rat. *Cell Tissue Res* 204(3): 355-65.

Calvert, G. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Campbell, R., Williams, S. C. R., McGuire, P. K., Woodruff, P. W. R., Iversen, S. D., Davidet, A. S. (1997). Activation of auditory cortex during silent lipreading. *Science* 276(5312): 593-6.

Carmichael, M. S., Humbert, R., Dixen, J., Palmisano, G., Greenleaf, W., Davidson, J.M. (1987). Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab* 64(1): 27-31.

- Carter, C. S. (1998). Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology* 23(8): 779-818.
- Carter, C. S., DeVries, A. C., Getz, L.L. (1995). Physiological substrates of mammalian monogamy: the prairie vole model. *Neurosci Biobehav Rev* 19(2): 303-14.
- Carter, C. S., Pournajafi-Nazarloo, H., Kramer, K.M., Ziegler, T.E., White-Traut, R., Bello, D., Schwertz, D. (2007). Oxytocin: behavioral associations and potential as a salivary biomarker. *Ann N Y Acad Sci* 1098: 312-22.
- Chao, L. L., Martin, A., Haxby, J.V. (1999). Are face-responsive regions selective only for faces? *Neuroreport* 10(14): 2945-50.
- Chiodera, P., Salvarani, C., Bacchi-Modena, A., Spallanzani, R., Cigarini, C., Alboni, A., Gardini, E., Coiro, V. (1991). Relationship between plasma profiles of oxytocin and adrenocorticotrophic hormone during suckling or breast stimulation in women. *Hormone Research* 35(3-4): 119-23.
- Cho, M. M., DeVries, A. C., Williams, J.R., Carter C.S. (1999). The effects of oxytocin and vasopressin on partner preferences in male and female prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Behavioral neuroscience* 113(5): 1071-9.
- Clark, V. P., Keil, K., Maisog, J.M., Courtney, S., Ungerleider, L.G., Haxby, J.V. (1996). Functional magnetic resonance imaging of human visual cortex during face matching: a comparison with positron emission tomography. *Neuroimage* 4(1): 1-15.
- Dale, H. H. (1906). On some physiological actions of ergot. *J Physiol* 34(3): 163-206.
- Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., Schaefer, H. S., Gernsbacher, M. A., Goldsmith, H. H., Alexander, A.L., Davidson, R. J. (2005). Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature neuroscience*, 8(4), 519-526.
- Damasio, D. (1990). Face agnosia and the neural substrates of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 13: 89-109
- Derntl, B., Habel, U., Windischberger, C., Robinson, S., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C., & Moser, E. (2009). General and specific responsiveness of the amygdala during explicit emotion recognition in females and males. *BMC neuroscience*, 10(1), 91.
- De Dreu, C. K., Greer, L. L., Van Kleef, G. A., Shalvi, S., & Handgraaf, M. J. (2011). Oxytocin promotes human ethnocentrism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(4), 1262-1266.
- De Wied, D. (1965). The Influence of the Posterior and Intermediate Lobe of the Pituitary and Pituitary Peptides on the Maintenance of a Conditioned Avoidance Response in Rats. *Int J Neuropharmacol* 4: 157-67.
- Diedrichsen, J. and Shadmehr, R. (2005). Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *Neuroimage* 27(3): 624-34.

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): 728-31.

Ditzen, B., Nater, U. M., Schaer, M., La Marca, R., Bodenmann, G., Ehlert, U., Heinrichs, M. (2013). Sex-specific effects of intranasal oxytocin on autonomic nervous system and emotional responses to couple conflict. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(8), 897-902.

Domes, G., Heinrichs, M., Gläscher, J., Büchel, C., Braus, D.F., Herpertz, S.C. (2007 b). Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 62(10): 1187-90.

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), 698-706.

Domes, G., Heinrichs, M., Kumbier, E., Grossmann, A., Hauenstein, K., & Herpertz, S. C. (2013b). Effects of intranasal oxytocin on the neural basis of face processing in autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, 74(3), 164-171.

Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., Herpertz, S.C. (2007 a). Oxytocin improves mind-reading in humans. *Biol Psychiatry* 61(6): 731-3.

Domes, G., Kumbier, E., Herpertz-Dahlmann, B., Herpertz, S.C. (2008). Social cognition in autism. A survey of functional imaging studies. *Nervenarzt* 79(3): 261-74.

Domes, G., Lischke, A., Berger, C., Grossmann, A., Hauenstein, K., Heinrichs, M., Herpertz, S.C. (2010). Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology* 35(1): 83-93.

Domes, G., Sibold, M., Schulze, L., Lischke, A., Herpertz, S. C., Heinrichs, M. (2012). Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues. *Psychol Med*, 12, 1-8.

Domes, G., Steiner, A., Porges, S. W., & Heinrichs, M. (2013a). Oxytocin differentially modulates eye gaze to naturalistic social signals of happiness and anger. *Psychoneuroendocrinology*, 38(7), 1198-1202.

du Vigneaud, V., Ressler, C., Trippett, S. (1953). The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* 205: 949-957

Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J.K., Wolf, O.T., Convit, A. (2006). Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *Journal of autism and developmental disorders* 36(5): 623-36.

Ebitz, R. B., Watson, K. K., Platt, M. L. (2013). Oxytocin blunts social vigilance in the rhesus macaque. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(28), 11630-11635.

Eickhoff, S. B., T. Nickl-Jockschat, Kurth, F. (2010) Meta-analyses in clinical brain research. *Nervenarzt* 81(1): 32-8.

- Ellis, H. D., & Lewis, M. B. (2001). Capgras delusion: a window on face recognition. *Trends in cognitive sciences*, 5(4), 149-156.
- Epstein, R., Harris, A., Stanley, D., Kanwisher, N. (1999). The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? *Neuron* 23(1): 115-25.
- Etkin, A., Egner, T., Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 15(2), 85-93.
- Fehm-Wolfsdorf, G., Bachholz, G., Born, J., Voigt, K., Fehm, H. L. (1988). Vasopressin but not oxytocin enhances cortical arousal: an integrative hypothesis on behavioral effects of neurohypophyseal hormones. *Psychopharmacology*, 94(4), 496-500.
- Ferguson, J. N., Young, L. J., Hearn, E.F., Matzuk, M.M., Insel, T.R., Winslow, J.T. (2000). Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet* 25(3): 284-8.
- Ferguson, J. N., Aldag, J. M., Insel, T. R., Young, L. J. (2001). Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *The Journal of Neuroscience*, 21(20), 8278-8285.
- Ferguson, J.N., Young, L.J., Insel, T.R. (2002). The neuroendocrine basis of social recognition. *Front Neuroendocrinol* 23(2): 200-24.
- Ferrier, B. M., Kennett, D. J., Devlin, M.C.(1980). Influence of oxytocin on human memory processes. *Life Sci* 27(24): 2311-7.
- Fichtenholtz, H. M., Dean, H. L., Dillon, D.G., Yamasaki, H., McCarthy, G., LaBar, K.S. (2004). Emotion-attention network interactions during a visual oddball task. *Brain Res Cogn Brain Res* 20(1): 67-80.
- Fletcher, P. C., Happe, F., Frith, U., Baker, S.C., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S., Frith, C.D. (1995). Other minds in the brain: a functional imaging study of theory of mind in story comprehension. *Cognition* 57(2): 109-28.
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(47): 17237-40.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2: 189-210.
- Friston, K. J., P. Jezzard, Turner, R. (1994). Analysis of functional MRI timeseries. *Human Brain Mapping* 1: 153-171.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the enigma*. Oxford: Blackwell.
- Frith, U. and Happe, F. (1994). Autism: beyond theory of mind. *Cognition* 50(1-3): 115-32.
- Fuster, J. (1989). *The prefrontal cortex*. Raven press, New York.

- Gallagher, H. L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., Frith, C.D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 38(1): 11-21.
- Gallese, V., Keysers, C., Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cogn Sci* 8(9): 396-403.
- Gamer, M., Zurowski, B., Büchel, C. (2010). Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(20), 9400-9405.
- Gauthier, I., Tarr, M. J., Moylan, J., Skudlarski, P., Gore, J.C., Anderson, A.W. (2000). The fusiform face area is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci* 12(3): 495-504.
- Glascher, J. (2009). Visualization of group inference data in functional neuroimaging. *Neuroinformatics* 7(1): 73-82.
- Gobbini, M. I., & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, 45(1), 32-41.
- Gray, J. R., Braver, T. S., Raichle, M.E. (2002). Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(6): 4115-20.
- Green, L., Fein, D., Modahl, C., Feinstein, C., Waterhouse, L., Morris, M. (2001). Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biological psychiatry*, 50(8), 609-613
- Grelotti, D. J., Klin, A. J., Gauthier, I., Skudlarski, P., Cohen, D. J., Gore, J. C., Schultz, R. T. (2005). fMRI activation of the fusiform gyrus and amygdala to cartoon characters but not to faces in a boy with autism. *Neuropsychologia*, 43(3), 373-385.
- Grill-Spector, K., Knouf, N., Kanwisher, N. (2004). The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nat Neurosci* 7(5): 555-62.
- Guastella, A. J., Carson, D. S., Dadds, M.R., Mitchell, P.B., Cox, R.E. (2009a). Does oxytocin influence the early detection of angry and happy faces? *Psychoneuroendocrinology* 34(2): 220-5.
- Guastella, A. J., Mitchell, P. B., Dadds, M.R. (2008a). Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 63(1): 3-5.
- Guastella, A. J., Mitchell, P. B., Methews, F. (2008b). Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 64(3): 256-8.
- Guastella, A. J., Howard, A. L., Dadds, M. R., Mitchell, P., Carson, D. S. (2009b). A randomized controlled trial of intranasal oxytocin as an adjunct to exposure therapy for social anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 34(6), 917-923.
- 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. *Biological psychiatry*, 67(7), 692-694.

- Halgren, E., Dale, A. M., Sereno, M.I., Tootell, R.B., Marinkovic, K., Rosen, B.R. (1999). Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. *Hum Brain Mapp* 7(1): 29-37.
- Happe, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., Johansson, M., Gillberg, C., Dolan, R., Frackowiak, R., Frith, C. (1996). 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport* 8(1): 197-201.
- Haxby, J. V., Gobbini, M. I., Furey, M.L., Ishai, A., Schouten, J.L., Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science* 293(5539): 2425-30.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., Gobbini, M.I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 4(6): 223-233.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., Gobini, M.I. et al. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry* 51(1): 59-67.
- Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., Clark, V.P., Schouten, J.L., Hoffman, E.A., Martin, A. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron* 22(1): 189-99.
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry* 54(12): 1389-98.
- Heinrichs, M., Meinlschmidt, G., Neumann, I., Wagner, S., Kirschbaum, C., Ehlert, U., Hellhammer, D.H. (2001). Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(10): 4798-804.
- Heinrichs, M., Meinlschmidt, G., Wippich, W., Ehlert, U., Hellhammer, D.H. (2004). Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiology and Behavior* 83(1): 31-8.
- Heinrichs, M., von Dawans, B., Domes, G. (2009). Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol* 30(4): 548-57.
- Herzmann, G., Young, B., Bird, C. W., Curran, T. (2012). Oxytocin can impair memory for social and non-social visual objects: a within-subject investigation of oxytocin's effects on human memory. *Brain research*, 1451, 65-73.
- Hoffman, E.A. and Haxby, J.V. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature Neuroscience* 3: 80-84.
- Horvat-Gordon, M., Granger, D.A., Schwartz, E.B. (2005). Oxytocin is not a valid biomarker when measured in saliva by immunoassay. *Physiol Behav* 84(3): 445-8.
- Huber, D., Veinante, P., Stoop, R. (2005). Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 308(5719): 245-8.

Hsu, M., Bhatt, M., Adolphs, R., Tranel, D., Camerer, C. F. (2005). Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science*, 310(5754), 1680-1683.

Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual review of psychology*, 60, 653-670.

Ignashchenkova, A., Dicke, P. W., Haarmeier, T., & Thier, P. (2003). Neuron-specific contribution of the superior colliculus to overt and covert shifts of attention. *Nature neuroscience*, 7(1), 56-64.

Insel, T.R. (1992). Oxytocin--a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 17(1): 3-35.

Insel, T.R. (1997). A neurobiological basis of social attachment. *American Journal of Psychiatry* 154(6): 726-35.

Ishai, A., Pessoa, L., Bickle, P.C., Ungerleider, L.G. (2004). Repetition suppression of faces is modulated by emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(26): 9827-32.

Ishai, A., L.G. Ungerleider, Martin, A., Schouten, J.L., Haxby, J.V. (1999). Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(16): 9379-84.

Ivell, R., M. Balvers, Rast, W., Bathgate, R., Einspanier, A. (1997). Oxytocin and male reproductive function. *Adv Exp Med Biol* 424: 253-64.

Kang, Y. S. and Park, J. H. (2000). Brain uptake and the analgesic effect of oxytocin--its usefulness as an analgesic agent. *Arch Pharm Res* 23(4): 391-5.

Kanwisher, N., J. McDermott, Chun, M.M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17(11): 4302-11.

Kanwisher, N. and Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361(1476): 2109-28.

Kirsch, P., C. Esslinger, 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. *Journal of Neuroscience* 25(49): 11489-93.

Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of general psychiatry*, 59(9), 809.

Kosfeld, M., M. Heinrichs, Zak, P.J., Fischbacher, U., Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435(7042): 673-6.

Kovacs, G. L. and Telegdy, G. (1982). Role of oxytocin in memory and amnesia. *Pharmacol Ther* 18(3): 375-95.

- Labuschagne, I., Phan, K. L., Wood, A., Angstadt, M., Chua, P., Heinrichs, M., Stout, J.C. Nathan, P. J. (2010). Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2403-2413.
- Lancaster JL, W. M., Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT, (2000). Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping* 10: 120-131.
- Landgraf, R. and Neumann, I. D. (2004). Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Frontiers in Neuroendocrinology* 25(3-4): 150-76.
- Leder, H. & Bruce, V. (1998). Local and relational aspects of face distinctiveness. *Q J Exp Psychol A* 51(3): 449-73.
- Leder, H. & Bruce, V. (2000). When inverted faces are recognized: the role of configural information in face recognition. *Q J Exp Psychol A* 53(2): 513-36.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol* 23(4-5): 727-38.
- LeDoux, J. E. (1998). *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. Touchstone, New York.
- Leslie, A. M., Friedman, O., German, T.P. (2004). Core mechanisms in theory of mind. *Trends Cogn Sci* 8(12): 528-33.
- Leveroni, C., Seidenberg, M., Mayer, A.R., Mead, L.A., Binder, J.R., Rao, S.M. (2000). Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *The Journal of Neuroscience* 20: 878-86.
- Light, K. C., Grewen, K. M., Amico, J.A.(2005). More frequent partner hugs and higher oxytocin levels are linked to lower blood pressure and heart rate in premenopausal women. *Biol Psychol* 69(1): 5-21.
- Lim, M. M. and Young, L. J. (2006). Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Hormones and Behavior* 50(4): 506-17.
- Lischke, A., Berger, C., Prehn, K., Heinrichs, M., Herpertz, S.C., Domes, G.(2012a). Intranasal Oxytocin enhances emotion recognition from dynamic facial expressions and leaves eye-gaze unaffected. *Psychoneuroendocrinology* 37: 475-481.
- Lischke, A., Gamer, M., Berger, C., Grossmann, A., Hauenstein, K., Heinrichs, M., Herpertz, S.C., Domes, G. (2012b). Oxytocin increases amygdala reactivity to threatening scenes in females. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1431-1438.
- Loup, F., Tribollet, E., Dubois-Dauphin, M., Dreifuss, J.J. (1991). Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain Res* 555(2): 220-32.

- Loup, F., Tribollet, E., Dubois-Dauphin, M., Pizzolato, G., Dreifuss, J.J. (1989). Localization of oxytocin binding sites in the human brainstem and upper spinal cord: an autoradiographic study. *Brain Res* 500(1-2): 223-30.
- Maldjian, J. A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A., Burdette, J.H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fmri data sets. *NeuroImage* 19: 1233– 1239.
- Meyer-Lindenberg, A., Domes, G., Kirsch, P., Heinrichs, M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9), 524-538.
- Morris, J.S., Friston, K.J., Büchel, C., Frith, C.D., Young, A.W., Calder, A.J., Dolan, R.J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 121 ( Pt 1): 47-57.
- Morrison, D.J., Bruce, V., Burton, A.M. (2000). Covert face recognition in neurologically intact participants. *Psychol Res* 63(2): 83-94.
- Neumann, I.D., Wigger, A., Torner, L., Holsboer, F., Landgraf, R. (2000). Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *Journal of Neuroendocrinology* 12(3): 235-43.
- Neumann, I. D., & Landgraf, R. (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends in neurosciences*, 35(11), 649-659.
- Nissen, E., Uvnas-Moberg, K., Svensson, K., Stock, S., Widström, A.M., Winberg, J. (1996). Different patterns of oxytocin, prolactin but not cortisol release during breastfeeding in women delivered by caesarean section or by the vaginal route. *Early Human Development* 45(1-2): 103-18.
- O'Craven, K.M., Downing, P.E., Kanwisher, N. (1999). fMRI evidence for objects as the units of attentional selection. *Nature* 401(6753): 584-7.
- Ochsner, K.N. and Gross, J.J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9(5): 242-9.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., Glynn, P. (1990). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 14(1): 68-78.
- Pedersen, C.A. and Prange, Jr., A. J. (1979). Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76(12): 6661-5.
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a'low road'to'many roads' of evaluating biological significance. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(11), 773-783.

- Pessoa, L., S. Kastner, Ungerleider, R.D. (2003). Neuroimaging studies of attention: from modulation of sensory processing to top-down control. *J Neurosci* 23(10): 3990-8.
- Petrovic, P., Kalisch, R., Singer, T., Dolan, R.J. (2008). Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J Neurosci* 28(26): 6607-15.
- Phillips, M. L., Drevets, W.C., Rauch S.L., Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54(5): 504-14.
- Pincus, D., Kose, S., Arana, A., Johnson, K., Morgan, P. S., Borckardt, J., Herbsman, T. Hardaway, F., George, M.S., Panksepp, J., Nahas, Z. (2010). Inverse effects of oxytocin on attributing mental activity to others in depressed and healthy subjects: a double-blind placebo controlled fMRI study. *Frontiers in Psychiatry*, 1: 134.
- Pitcher, D., Walsh, V., Duchaine, B. (2011). The role of the occipital face area in the cortical face perception network. *Experimental Brain Research*, 209(4), 481-493.
- Puce, A., Allison, T., Bentin, S., Gore, J.C., McCarthy, G. (1998). Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci* 18(6): 2188-99.
- Puce, A., T. Allison, McCarthy, G. (1999). Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex* 9(5): 445-58.
- Richard, P., F. Moos, Freund-Mercier, M.J.(1991). Central effects of oxytocin. *Physiol Rev* 71(2): 331-70.
- Rimmele, U., Hediger, K. Heinrichs, M., Klaver, P. (2009). Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 29(1): 38-42.
- Rodrigues, S. M., Saslow, L. R., Garcia, N., John, O. P., & Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50), 21437-21441.
- Rorden, C., Karnath, H. O., Bonilha, L.(2007). Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci* 19(7): 1081-8.
- Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A.M., Lazeyras, F., Mayer, E. (2003). A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain* 126(Pt 11): 2381-95.
- Rossion, B., Hanseeuw, B., Dricot, L., (2012)Defining face perception ares in the human brain: a large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn* 79:138-157.
- Rossion, B., Schiltz, C., Crommelinck, M. (2003). The functionally defined right occipital and fusiform face areas discriminate novel from visually familiar faces. *Neuroimage* 19(3): 877-83.
- Said, C. P., Haxby, J. V., Todorov, A. (2011). Brain systems for the assessment of the affective value of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society, B*, 336,1660–1670.

Sander, D., Grafman, J., Zalla, T. (2003). The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Reviews in the Neurosciences*, 14(4), 303-316.

Savaskan, E., Ehrhardt, R., Schulz, A., Walter, M., Schächinger, H. (2008). Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology* 33(3): 368-74.

Schulze, L., Lischke, A., Greif, J., Herpertz, S.C., Heinrichs, M., Domes, G.(2011). Oxytocin increases recognition of masked emotional faces. *Psychoendocrinology* 36: 1378.1382.

Seitz, R. J., Franz, M., Azari, N.P. (2009). Value judgments and self-control of action: the role of the medial frontal cortex. *Brain Res Rev* 60(2): 368-78.

Seitz, R. J., Nickel, J., Azari, N.P. (2006). Functional modularity of the medial prefrontal cortex: involvement in human empathy. *Neuropsychology* 20(6): 743-51.

Sergerie, K., Chochol, C., & Armony, J. L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 811-830.

Shamay-Tsoory, S. G., Fischer, M., Dvash, J., Harari, H., Perach-Bloom, N., & Levkovitz, Y. (2009). Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). *Biological psychiatry*, 66(9), 864-870.

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), 1418-1421.

Singer, T., Snozzi, R., Bird, G., Petrovic, P., Silani, G., Heinrichs, M., Dolan, R.J. (2008). Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotion* 8(6): 781-91.

Smeltzer, M. D., J. T. Curtis, Aragona, B.J., Wang, Z. (2006). Dopamine, oxytocin, and vasopressin receptor binding in the medial prefrontal cortex of monogamous and promiscuous voles. *Neurosci Lett* 394(2): 146-51.

Spiridon, M. and Kanwisher, N. (2002). How distributed is visual category information in human occipito-temporal cortex? An fMRI study. *Neuron* 35(6): 1157-65.

Stoop, R. (2012). Neuromodulation by oxytocin and vasopressin. *Neuron*, 76(1), 142-159.

Striepens, N., Scheele, D., Kendrick, K. M., Becker, B., Schäfer, L., Schwalba, K., Reul, R., Maier, W., Hurlmann, R. (2012). Oxytocin facilitates protective responses to aversive social stimuli in males. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(44), 18144-18149.

Tanaka, J. W. and Curran, T. (2001). A neural basis for expert object recognition. *Psychol Sci* 12(1): 43-7.

Tanaka, J. W. and Farah, M. J. (1993). Parts and wholes in face recognition. *Q J Exp Psychol A* 46(2): 225-45.

Theodoridou, A., Penton-Voak, I. S., Rowe, A. C. (2013). A direct examination of the effect of intranasal administration of oxytocin on approach-avoidance motor responses to emotional stimuli. *PloS one*, 8(2), e58113.

Theodoridou, A., Rowe, A. C., Penton-Voak, I.S, Rogers, P.J. (2009). Oxytocin and social perception: oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Horm Behav* 56(1): 128-32.

Todorov, A. (2012). The role of the amygdala in face perception and evaluation. *Motivation and emotion*, 36(1), 16-26.

Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 16(3 Pt 1): 765-80.

Ungerleider, L. G. and Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 4(2): 157-65.

Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., Dolan, R.J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron* 30(3): 829-41.

Vuilleumier, P. and Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 45(1): 174-94.

Vuilleumier, P., Richardson, M. P., Armony, J.L., Driver, J., Dolan, R.J. (2004). Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nat Neurosci* 7(11): 1271-8.

Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends in cognitive sciences*, 9(12), 585-594.

Weigelt, S., Koldewyn, K., & Kanwisher, N. (2012). Face identity recognition in autism spectrum disorders: A review of behavioral studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(3), 1060-1084.

Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F.C., Kim, H., Polis, S., McLaren, D. G., Somerville, L. H., McLean, A. A., Maxwell, J. F. Johnstone, T. (2004). Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science* 306(5704): 2061.

Whalen, P. J., Rauch, S.L., Etcoff, N.L., McInerney, S.C., Lee, M.B., Jenike, M.A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18(1): 411-8.

White-Traut, R., Watanabe, K., Pournajafi-Nazarloo, H., Schwertz, D., Bell, A., Carter, C.S. (2009). Detection of salivary oxytocin levels in lactating women. *Dev Psychobiol* 51(4): 367-73.

Windle, R. J., Shanks, N., Lightman, S.L., Ingram, C.D. (1997). Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology* 138(7): 2829-34.

Winston, J. S., Henson, R. N., Fine-Goulden, M.R., Dolan, R.J. (2004). fMRI-adaptation reveals dissociable neural representations of identity and expression in face perception. *J Neurophysiol* 92(3): 1830-9.

Wright, P., & Liu, Y. (2006). Neutral faces activate the amygdala during identity matching. *Neuroimage*, 29(2), 628-636.

Yamasaki, H., K. S. LaBar, LaBar, K.S., McCarthy, G. (2002). Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(17): 11447-51.

Yin, R. K. (1969). Looking at upside-down faces. *Journal of Experimental Psychology* 81: 141 -145.

Young, L. J., Lim, M. M., Gingrich, B., Insel, T. R., (2001). Cellular mechanism of social attachment. *Horm. Behav.* 40: 133-138.

Young, A. W., McWeeny, K. H., Hay, D. C., & Ellis, A. W. (1986). Matching familiar and unfamiliar faces on identity and expression. *Psychological research*, 48(2), 63-68.

## 7. Anhang

### 7.1 MRT Parameter

SIEMENS MAGNETOM Avanto syngo MR 2004V										
\\USER\KOPF\fmRT\Autismus\localizer										
+ TA: 0:10 PAT: Aus Voxelgröße: 1.9×1.5×8.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: gre										
<b>Routine</b>		<table border="1"> <tr> <td>Mehrschichtmodus</td> <td>Sequenziell</td> </tr> <tr> <td>Serie</td> <td>Aufsteigend</td> </tr> <tr> <td>Sättigungsmodus</td> <td>Standard</td> </tr> <tr> <td>Spez. Sättiger</td> <td>Keine</td> </tr> </table>	Mehrschichtmodus	Sequenziell	Serie	Aufsteigend	Sättigungsmodus	Standard	Spez. Sättiger	Keine
Mehrschichtmodus	Sequenziell									
Serie	Aufsteigend									
Sättigungsmodus	Standard									
Spez. Sättiger	Keine									
Schichtgruppe 1		<b>System</b>								
Schichten	1	Body	Aus							
Distanzfaktor	20 [%]	HE1	Ein							
Position	Isozentrum	HE3	Ein							
Orientierung	Sagittal	HE2	Ein							
Phasenkod.-Richt.	A >> P	HE4	Ein							
Rotation	0 [Grad]	Unkombiniert speichern	Aus							
Schichtgruppe 2		Scan bei akt. LP	Ein							
Schichten	1	MSMA	S - C - T							
Distanzfaktor	20 [%]	Sagittal	R >> L							
Position	Isozentrum	Coronar	A >> P							
Orientierung	Coronar	Transversal	F >> H							
Phasenkod.-Richt.	R >> L	Shim-Modus	Tune-Up							
Rotation	0 [Grad]	Mit Körperspule justieren	Aus							
Schichtgruppe 3		Freq. Justage bestät.	Aus							
Schichten	1	von Silikon ausgehen	Aus							
Distanzfaktor	20 [%]	Ref. Amplitude [1H]	232.110 [V]							
Position	Isozentrum	Justagevolumen								
Orientierung	Transversal	Position	Isozentrum							
Phasenkod.-Richt.	R >> L	Orientierung	Transversal							
Rotation	90 [Grad]	Rotation	0 [Grad]							
Phasen-Oversampling	0 [%]	R >> L	350 [mm]							
FoV Auslese	280 [mm]	A >> P	263 [mm]							
FoV Phase	100.0 [%]	F >> H	350 [mm]							
Schichtdicke	8 [mm]									
TR	20 [ms]									
TE	5 [ms]									
Mittelungen	1									
Verknüpfungen	3									
Filter	Rohdaten, Normalisierung									
Spulenelemente	HE1-4									
<b>Kontrast</b>		<b>Physio</b>								
TD	0 [ms]	1. Signal/Modus	Kein							
MTC	Aus	Segmente	1							
Magn. Präparation	Kein	Dark Blood	Aus							
Flipwinkel	40 [Grad]	Atemkontrolle	Aus							
Rekonstruktion	Betrag									
Fettunterdr.	Keine									
Wasserunterdr.	Keine									
Messungen	1	<b>Inline</b>								
<b>Auflösung</b>		Subtrahieren	0							
Basis-Auflösung	192	Std-Abw.-Sag	0							
Phasen-Auflösung	75 [%]	Std-Abw.-Cor	0							
Phasen Partial Fourier	Aus	Std-Abw.-Tra	0							
Filter 1		Std-Abw.-Zeit	0							
Rohdaten	Ein	MIP-Sag	0							
Intensität	Schwach	MIP-Cor	0							
Anstieg	25	MIP-Tra	0							
Filter 2		MIP-Zeit	0							
großes FoV	Aus	Originalbilder speichern	1							
Filter 3		Wash - In	0							
Prescan Normalisierung	Aus	Wash - Out	0							
Filter 4		TTP	0							
Normalisierung	Ein	PEI	0							
Ungefilterte Bilder	Aus	MIP-Zeit	0							
Filter 5		<b>Sequenz</b>								
Elliptischer Filter	Aus	Einleitung	Ein							
Interpolation	Aus	Dimension	2D							
		Phasenstabilisierung	Aus							
PAT Modus	Keiner	Mittelungsmodus	Kurzzeit							
Matrix Spulen Modus	Auto (CP)	Asymmetrisches Echo	Aus							
		Kontraste	1							
<b>Geometrie</b>		Bandbreite	180 [Hz/Px]							
		Flusskomp.	Nein							

## SIEMENS MAGNETOM Avanto syngo MR 2004V

HF-Puls-Typ	Normal
Gradientenmodus	Schnell
Anregung	Schichtsel.
HF-Spoiler	Ein

## SIEMENS MAGNETOM Avanto syngo MR 2004V

\\USER\KOPF\MRT\Autismus\EPI House face

TA: 8:14 PAT: Aus Voxelgröße: 3.0×3.0×3.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: ep2d\_bold

<b>Routine</b>		R >> L	192 [mm]
Schichtgruppe 1		A >> P	192 [mm]
Schichten	36	F >> H	143 [mm]
Distanzfaktor	33 [%]		
Position	Isozentrum	<b>Physio</b>	
Orientierung	Transversal	1.Signal/Modus	Kein
Phasenkod.-Richt.	A >> P	<b>BOLD</b>	
Rotation	0 [Grad]	t-Test	0
Phasen-Oversampling	0 [%]	Schwellwert	4.00
FoV Auslese	192 [mm]	Fenster	Wachsend
FoV Phase	100.0 [%]	Dynamische t-Karten	0
Schichtdicke	3 [mm]	Anfangsmess. ignorieren	0
TR	2700 [ms]	Paradigmengröße	20
TE	40 [ms]	Mess.[1]	Ignorieren
Mittelungen	1	Mess.[2]	Ignorieren
Verknüpfungen	1	Mess.[3]	Baseline
Filter	Keine	Mess.[4]	Baseline
Spulenelemente	HE1-4	Mess.[5]	Baseline
		Mess.[6]	Baseline
<b>Kontrast</b>		Mess.[7]	Baseline
MTC	Aus	Mess.[8]	Baseline
Flipwinkel	90 [Grad]	Mess.[9]	Baseline
Rekonstruktion	Betrag	Mess.[10]	Baseline
Fettunterdr.	Fettsättig.	Mess.[11]	Ignorieren
Messungen	181	Mess.[12]	Ignorieren
Verzögerung in TR	0 [ms]	Mess.[13]	Aktiv
Mehrere Serien	Aus	Mess.[14]	Aktiv
		Mess.[15]	Aktiv
<b>Auflösung</b>		Mess.[16]	Aktiv
Basis-Auflösung	64	Mess.[17]	Aktiv
Phasen-Auflösung	100 [%]	Mess.[18]	Aktiv
Phasen Partial Fourier	Aus	Mess.[19]	Aktiv
Filter 1		Mess.[20]	Aktiv
Rohdaten	Aus	Bewegungskorrektur	0
Interpolation	Aus	Räumlicher Filter	0
		<b>Sequenz</b>	
PAT Modus	Keiner	Einleitung	Aus
Matrix Spulen Modus	Auto (CP)	Mittelungsmodus	Langzeit
		Bandbreite	2604 [Hz/Px]
<b>Geometrie</b>		Freier Echoabstand	Aus
Mehrschichtmodus	Verschachtelt	Echoabstand	0.48 [ms]
Serie	Verschachtelt		
		EPI Faktor	64
Spez. Sättiger	Keine	HF-Puls-Typ	Normal
		Gradientenmodus	Schnell*
<b>System</b>			
Body	Aus		
HE1	Ein		
HE3	Ein		
HE2	Ein		
HE4	Ein		
Scan bei akt. LP	Ein		
MSMA	S - C - T		
Sagittal	R >> L		
Coronar	A >> P		
Transversal	F >> H		
Shim-Modus	Standard		
Mit Körperspule justieren	Aus		
Freq. Justage bestät.	Aus		
von Silikon ausgehen	Aus		
Ref. Amplitude [1H]	232.110 [V]		
Justagevolumen			
Position	Isozentrum		
Orientierung	Transversal		
Rotation	0 [Grad]		

## SIEMENS MAGNETOM Avanto syngo MR 2004V

\\USER\KOPF\MRT\Autismus\t1\_mpr\_sag

TA: 8:26 PAT: Aus Voxelgröße: 1.0x1.0x1.0 [mm] Rel. SNR: 1.00 SIEMENS: tfl

## Routine

3D-Block-Gruppe 1	
3D-Blöcke	1
Distanzfaktor	50 [%]
Position	Isozentrum
Orientierung	Sagittal
Phasenkod.-Richt.	A >> P
Rotation	0 [Grad]
Phasen-Oversampling	50 [%]
Schicht-Oversampling	0 [%]
Schichten im 3D-Block	160
FoV Auslese	256 [mm]
FoV Phase	100.0 [%]
Schichtdicke	1 [mm]
TR	1500 [ms]
TE	3.9 [ms]
Mittelungen	1
Verknüpfungen	1
Filter	Prescan Normalisierung, Elliptischer Filter
Spulenelemente	HE1-4

## Kontrast

Magn. Präparation	Nichtsel. IR
TI	1100 [ms]
Flipwinkel	15 [Grad]
Rekonstruktion	Betrag
Fettunterdr.	Keine
Wasserunterdr.	Keine
Messungen	1

## Auflösung

Basis-Auflösung	256
Phasen-Auflösung	100 [%]
Schicht-Auflösung	63 [%]
Phasen Partial Fourier	7/8
Schicht Partial Fourier	Aus
Filter 1	
Rohdaten	Aus
Filter 2	
großes FoV	Aus
Filter 3	
Prescan Normalisierung	Ein
Ungefilterte Bilder	Aus
Filter 4	
Normalisierung	Aus
Filter 5	
Elliptischer Filter	Ein
Interpolation	Aus
PAT Modus	Keiner
Matrix Spulen Modus	Triple

## Geometrie

Mehrschichtmodus	Sequenziell
Serie	Aufsteigend

## System

Body	Aus
HE2	Ein
HE4	Ein
HE1	Ein
HE3	Ein
SP4	Aus
SP2	Aus
SP8	Aus

SP6	Aus
SP3	Aus
SP1	Aus
SP7	Aus
SP5	Aus

Unkombiniert speichern	Aus
Scan bei akt. LP	Aus
Position der Messreg.	H
Position der Messreg.	0 [mm]
MSMA	S - C - T
Sagittal	R >> L
Coronar	A >> P
Transversal	F >> H

Shim-Modus	Tune-Up
Mit Körperspule justieren	Aus
Freq. Justage bestät.	Aus
von Silikon ausgehen	Aus
Ref. Amplitude [1H]	232.110 [V]
Justagevolumen	
Position	Isozentrum
Orientierung	Transversal
Rotation	0 [Grad]
R >> L	350 [mm]
A >> P	263 [mm]
F >> H	350 [mm]

## Physio

1.Signal/Modus	Kein
Dark Blood	Aus
Atemkontrolle	Aus

## Inline

Subtrahieren	0
Std-Abw.-Sag	0
Std-Abw.-Cor	0
Std-Abw.-Tra	0
Std-Abw.-Zeit	0
MIP-Sag	0
MIP-Cor	0
MIP-Tra	0
MIP-Zeit	0
Originalbilder speichern	1

## Sequenz

Einleitung	Ein
Dimension	3D
Elliptische Abtastung	Aus
Mittelungsmodus	Kurzzeit
Asymmetrisches Echo	Aus
Bandbreite	200 [Hz/Px]
Flusskomp.	Nein
Echoabstand	8 [ms]
HF-Puls-Typ	Schnell
Gradientenmodus	Normal
Anregung	3D-Block sel.
HF-Spoiler	Ein

## 7.2 Instruktion für die Probanden

Ihnen werden jetzt immer zwei Häuser oder zwei **Gesichter** präsentiert.

Entscheiden Sie, ob auf beiden Bildern das **gleiche Haus/ Gesicht** zu sehen ist, oder ob zwei **verschiedene Häuser/ Gesichter** abgebildet sind.



Klicken Sie mit dem **linken Zeigefinger** für **gleich** oder mit dem **rechten Zeigefinger** für **verschieden**.

Entscheiden Sie sich **zügig und spontan**, aber **raten Sie nicht**.

Zwischen den Bildern erscheinen **graue Flächen**, auf die Sie nicht zu reagieren brauchen.

**Schauen Sie nicht weg und schließen Sie nicht die Augen!**



### **7.3 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig durchgeführt und verfasst habe. Die verwendeten Quellen und Hilfsmittel sind im Text kenntlich gemacht und im Literaturverzeichnis vollständig aufgeführt.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass keine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades vorliegt.

.....

Anne Schuckmann

## **7.4 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. S. Herpertz für die Überlassung des Themas dieser Promotionsarbeit und die fortwährende Unterstützung.

Außerdem danke ich Herrn PD Dr. rer. nat. G. Domes für die intensive Betreuung.

Mein Dank richtet sich ebenso an Herrn Dr. rer. hum. Ch. Berger für die Datenaufbereitung und die umfassende Hilfe bei technischen Fragen.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. phil. L. Schulze für die konstruktive Kritik und wertvolle Motivation.

Zudem möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen der MRT-Abteilung am Zentrum für Nervenheilkunde in Gehlsdorf für die gute Zusammenarbeit und bei allen Probanden für die geduldige Teilnahme an dieser Studie bedanken.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie, die mir während der gesamten Promotionsdauer stets liebevoll zur Seite stand.