

# Oxytocin-Modulation der funktionellen Konnektivität der Amygdala mit ängstlichen Gesichtern bei generalisierter sozialer Angststörung

- [Stephanie M. Gorka](#),
- [Daniel A. Fitzgerald](#),
- [Izelle Labuschagne](#),
- [Avinash Hosanagar](#),
- [Amanda G Holz](#),
- [Pradeep J Nathan](#) &
- [K Luan Phan](#)

[Neuropsychopharmakologie](#) volume 40, pages 278–286 (2015)

## Abstrakt

Es wird angenommen, dass das Neuropeptid Oxytocin (OXT) Angstzustände abschwächt, indem es die Reaktivität der Amygdala auf Bedrohung bei Personen mit generalisierter sozialer Angststörung (GSAD) dämpft. Da das Gehirn in Netzwerken miteinander verbundener Bereiche organisiert ist, ist es wahrscheinlich, dass OXT die funktionelle Kopplung zwischen der Amygdala und anderen sozio-emotionalen Bereichen des Gehirns beeinflusst. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Auswirkungen von OXT auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala während der Verarbeitung von ängstlichen Gesichtern bei GSAD-Probanden und gesunden Kontrollpersonen (HCs) zu untersuchen. In einem randomisierten, doppelblinden, Placebo (PBO)-kontrollierten Design innerhalb von Probanden führten 18 HCs und 17 GSAD-Probanden eine funktionelle Magnetresonanztomographie durch, die darauf abzielte, die Reaktion der Amygdala auf ängstliche Gesichter nach akuter intranasaler Verabreichung von PBO oder OXT zu untersuchen. Die funktionelle Konnektivität zwischen der Amygdala und dem Rest des Gehirns wurde zwischen OXT- und PBO-Sitzungen unter Verwendung generalisierter psychophysiologischer Interaktionsanalysen verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass OXT bei Personen mit GSAD, aber nicht mit HCs, die funktionelle Konnektivität zwischen der Amygdala und der bilateralen Insula und dem Gyrus des mittleren Cingulum/des dorsalen anterioren Cingulum während der Verarbeitung von ängstlichen Gesichtern verbesserte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass OXT weitreichende pro-soziale Implikationen haben könnte, wie z.B. die Verbesserung der Integration und Modulation sozialer Reaktionen.

## EINLEITUNG

Die generalisierte soziale Angststörung (GSAD), auch bekannt als generalisierte soziale Phobie, ist weit verbreitet und durch extreme Angst und Vermeidung sozialer Situationen gekennzeichnet ([American Psychiatric Association, 1994](#)). Die Forschung deutet darauf hin, dass eine hyperaktive Bedrohungsreaktion an der Pathophysiologie von GSAD beteiligt sein könnte ([Schultz und Heimberg, 2008](#); [Shin und Liberzon, 2010](#)). Zum Beispiel haben Laborstudien gezeigt, dass GSAD-Patienten Aufmerksamkeitsverzerrungen für bedrohliche soziale Informationen aufweisen ([Foa et al., 2000](#); [Mogg et al., 2004](#)) und übertriebene affektive Reaktionen auf aversive soziale Signale ([Hermann et al., 2002](#); [Roelofs et al., 2009](#)). Eine erhöhte Amygdala-Reaktivität wurde stark mit diesen sozial bedrohungsbedingten Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht, und viele haben postuliert, dass die Amygdala ein wichtiges therapeutisches Ziel für die Behandlung von GSAD ist ([Labuschagne et al., 2010](#); [Phan et al., 2006](#)). In der Tat hat sich gezeigt, dass die Amygdala-Hyperaktivität gegenüber Bedrohungen durch pharmakologische Behandlungen wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Harmer et al., 2006) und Benzodiazepine ([Paulus et al., 2005](#)) moduliert wird. Wichtig ist jedoch, dass die derzeitigen pharmakologischen Behandlungen für GSAD nicht universell wirksam sind und es dringend notwendig ist, neue, wirksame pharmakologische Interventionen zu identifizieren ([Taylor et al., 2012](#)).

Oxytocin (OXT), ein Neuropeptid, das im Hypothalamus produziert wird, wird zunehmend als potenzielles therapeutisches, angstlösendes Mittel anerkannt. Seit Jahren haben sich OXT-Agonisten in Tiermodellen für Angstzustände als wirksam erwiesen ([Windle et al., 1997](#)). In jüngerer Zeit haben Studien am Menschen gezeigt, dass die Verabreichung von OXT prosoziale Verhaltensweisen wie Vertrauen, Empathie und die Bereitschaft, soziale Risiken einzugehen, erhöht (Kosfeld et al., 2005), während psychophysiologische Reaktionen auf Stressoren gedämpft werden ([Ditzen et al., 2009](#)). Obwohl die Mechanismen dieser Effekte unklar sind, wurde gezeigt, dass OXT Neuronen in der zentromedialen Amygdala hemmen kann, und zwar durch seine erregende Wirkung auf  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) inhibitorische (GABAerge) Projektionen, die aus dem lateralen und kapselförmigen Teil des zentralen Kerns der Amygdala stammen, was die Integration von Informationen stört und den Amygdala-Ausgang in Bereiche des Gehirns hemmt, die für die Reaktion auf Angst notwendig sind ([Huber et al., 2005](#)). In Übereinstimmung mit dieser Evidenz haben Studien zur funktionellen magnetischen Bildgebung (fMRT) mit gesunden Probanden gezeigt, dass die intranasale Verabreichung von OXT die Reaktion der Amygdala auf bedrohliche Gesichtsausdrücke dämpft ([Domes et al., 2007](#); Kirsch et al., 2005) und naturalistische soziale Interaktionen ([Baumgartner et al., 2008](#)).

Wir haben diese Studien erweitert, um die Auswirkungen von OXT auf die Amygdala-Reaktivität gegenüber sozialer Bedrohung bei GSAD zu untersuchen ([Labuschagne et al., 2010](#)) und fanden heraus, dass OXT die hyperaktive Amygdala-Reaktivität auf ängstliche Gesichter bei GSAD-Patienten abschwächte (oder normalisierte). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass OXT einen spezifischen Effekt auf die angstbedingte Amygdala-Reaktivität hat und einen Einfluss auf GSAD-Patienten haben könnte, indem es neuronale Reaktionen auf soziale Bedrohungssignale moduliert.

Die Amygdala ist ein guter Kandidat für die Wirkung von OXT, da OXT, wie andere anxiolytische Pharmakotherapien, die GABAerge Hemmung in der Amygdala fördert ([Huber et al., 2005](#)). Gehirnregionen sind jedoch in Netzwerken miteinander verbundener Bereiche organisiert ([Van Den Heuvel und Hulshoff Pol, 2010](#)), und Neuropeptide wie OXT haben keine räumliche Spezifität und haben Rezeptoren, die sich im gesamten Gehirn befinden. Forscher spekulieren daher, dass OXT nicht nur bestimmte Regionen, sondern auch die funktionelle Kopplung zwischen diesen Regionen betrifft ([Bethlehem et al., 2013](#)). Folglich sind Studien mit funktionellen Verbindungsmethoden dringend erforderlich, um die Auswirkungen von OXT auf Schaltungsebene aufzuklären.

Bisher haben nur wenige Studien die Auswirkungen von OXT auf die funktionelle Konnektivität beim Menschen untersucht ([Dodhia et al., 2014](#); [Domes et al., 2007](#); [Riem et al., 2012](#); [Sripada et al., 2013](#)). Im Großen und Ganzen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass OXT die Konnektivität zwischen sozial-emotionalen Bereichen des Gehirns verbessert und die Konnektivität zwischen Regionen reduziert, die an der Angstreaktion beteiligt sind. [Rilling et al. \(2012\)](#) fanden beispielsweise heraus, dass OXT während einer zwischenmenschlichen Kooperationsaufgabe die funktionelle Konnektivität zwischen der Amygdala und der vorderen Insula erhöhte. Kirsch [et al. \(2005\)](#) fanden heraus, dass OXT die funktionelle Kopplung zwischen der Amygdala und dem Hirnstamm reduziert. Bemerkenswert ist, dass frühere Studien ausschließlich gesunde Kontrollpersonen (HC) einschlossen und unseres Wissens nach keine Studie OXT-induzierte, *aufgabenabhängige* Veränderungen der funktionellen Konnektivität in einer Patientengruppe untersucht hat, die durch erhöhte Angst und Besorgnis gekennzeichnet ist, wie z. B. GSAD. Wir haben bereits zuvor die Konnektivität des *Ruhezustands* bei Patienten mit GSAD untersucht und gezeigt, dass OXT die unter Placebo beobachtete reduzierte funktionelle Konnektivität des amygdala-rostralen anterioren cingulären Kortex umkehrt oder normalisiert (PBO; [Dodhia et al., 2014](#)). Angesichts der Unterschiede in den OXT-induzierten Veränderungen in der Konnektivität zwischen HCs und GSAD-Patienten ([Kirsch et al., 2005](#); [Dodhia et al., 2014](#)), ist es besonders wichtig zu untersuchen, ob OXT die funktionelle Konnektivität während der tatsächlichen sozialen Bedrohung in dieser klinischen Population moduliert.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine neuartige Analyse vorhandener fMRT-Daten aus unserer früheren Studie zu den neuronalen Effekten von OXT in einer Stichprobe von HC- und GSAD-Probanden ([Labuschagne et al., 2010](#)). Die Studie verwendete ein *doppelblindes* Design mit zwei Sitzungen (PBO vs. OXT) innerhalb der Probanden. Unsere früheren Analysen aus derselben Kohorte zeigten, dass GSAD-Patienten eine hyperaktive Amygdala-Reaktivität auf ängstliche Gesichter im Vergleich zu HCs aufwiesen, die unter OXT normalisiert wurde. Diese Effekte wurden nicht als Reaktion auf wütende oder glückliche Gesichter beobachtet. Daher haben wir uns in der vorliegenden Sekundäranalyse darauf konzentriert, die Auswirkungen von OXT auf die Konnektivität der Amygdala mit ängstlichen Gesichtern zu untersuchen. Wir verwendeten eine verallgemeinerte Form kontextabhängiger psychophysiologischer Interaktionsanalysen (gPPI; [McLaren et al., 2012](#)), die die Amygdala als Seed-Region von Interesse verwendeten, um festzustellen, ob sich die Auswirkungen von OXT auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala zwischen den Gruppen unterscheiden (d. h. HCs vs. GSAD). Unter Berücksichtigung der oben besprochenen Literatur sagten wir voraus, dass sich die Auswirkungen von OXT auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala mit ängstlichen Gesichtern zwischen HC- und GSAD-Gruppen unterscheiden würden und dass diese unterschiedlichen Effekte in Bereichen lokalisiert würden, die für sozio-emotionale Funktionen relevant sind.

## MATERIALIEN UND METHODEN

---

### Teilnehmer

Insgesamt wurden 36 rechtshändige, männliche Probanden in die Studie aufgenommen. Achtzehn wurden als HCs betrachtet und achtzehn erfüllten die Kriterien für die aktuelle GSAD. Eine Kontroll- und zwei GSAD-Patienten wurden aufgrund schlechter Scandatenqualität von der aktuellen Studie ausgeschlossen. Die Gruppenunterschiede in Bezug auf Demografie und klinische Merkmale sind in [Tabelle 1](#) dargestellt. Die GSAD-Diagnosen wurden mit Hilfe des Clinical International Diagnostic Interview—Version 2.1 ([WHO, 1997](#)) und Sonden aus der Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS; [Liebowitz, 1987](#)). Um sicherzustellen, dass GSAD-Patienten als "generalisierter" Subtyp klassifiziert wurden, mussten sie einen Gesamt-LSAS-Score von mehr als 70 und einen Subskalen-Score von mehr als 30 für "soziale Situationen" aufweisen. GSAD-Teilnehmer wurden ausgeschlossen, wenn sie eine gleichzeitig auftretende Angststörung, eine depressive Episode innerhalb der letzten sechs Monate, eine Alkohol-/Substanzkonsumstörung innerhalb des letzten Jahres oder eine lebenslange Vorgeschichte von posttraumatischen Belastungsstörungen, bipolaren Störungen, psychotischen Störungen, geistiger Behinderung oder Entwicklungsstörungen hatten. HCs hatten keine lebenslange Vorgeschichte einer psychiatrischen Störung. Alle Teilnehmer waren Nichtraucher, nahmen keine verschreibungspflichtigen Medikamente ein und hatten keine bekannten Allergien. Während des Studienscreenings absolvierten die Teilnehmer eine kurze medizinische Untersuchung. Alle Teilnehmer gaben nach Erläuterung des Protokolls eine schriftliche Einverständniserklärung ab, die von der Ethikkommission für Humanforschung der Monash University genehmigt wurde.

### Verfahren

Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, PBO-kontrollierte OXT-Verabreichungsstudie mit Probanden. Jeder Teilnehmer absolvierte zwei fMRT-Scan-Sitzungen (Reihenfolge randomisiert), bei denen er entweder ein intranasales Spray mit OXT (24 IE/40,32 µg) oder PBO (alle Inhaltsstoffe außer dem Peptid) erhielt. Die Sitzungen wurden durch mindestens 7 Tage getrennt, um ein ordnungsgemäßes Auswaschen zu ermöglichen. Die Teilnehmer wurden angewiesen, vor jeder Sitzung 1 Stunde lang zu fasten und am Tag des Scans kein Koffein oder Alkohol zu sich zu nehmen. Die intranasalen Züge wurden in abwechselnder Reihenfolge mit einer Pause von 45 Sekunden zwischen den Zügen (insgesamt drei Sprühstöße pro Nasenloch) selbst verabreicht. Der fMRT-Scan begann 45 Minuten nach der Inhalation von OXT oder PBO und dauerte 30 Minuten. Dieser Zeitrahmen stimmt mit früheren Studien zur Verabreichung von OXT überein und stimmt mit dem

erwarteten Zeitpunkt der physiologischen Wirkungen von OXT überein (z. B. [Domes et al., 2007](#); [Kirsch et al., 2005](#)).

#### Emotionale Gesichtsabgleichs-Aufgabe (EFMT)

Die EFMT-Aufgabe wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben ([Labuschagne et al., 2010](#)) und wurde in früheren pharmako-fMRT-Studien verwendet, um die Wirkung von Medikamenten auf die Amygdala-Aktivierung zu untersuchen ([Kirsch et al., 2005](#); [Paulus et al., 2005](#); [Phan et al., 2008](#); [Labuschagne et al., 2010](#)) und funktionelle Konnektivität der Amygdala ([Gorka et al., 2013](#)). Kurz gesagt, unter Verwendung eines Blockdesigns wurden den Teilnehmern drei Gesichter gezeigt und sie wurden gebeten, auszuwählen, welches der beiden Gesichter am unteren Bildschirmrand dem Gesichtsausdruck des Zielgesichts am oberen Bildschirmrand entsprach. Das Zielgesicht und das kongruente Sondengesicht zeigten immer einen von drei Ausdrücken (wütend, ängstlich oder glücklich) und das andere (d. h. inkongruente) Sondengesicht zeigte immer einen neutralen Ausdruck. Die Gesichtsabgleichsversuche wurden mit einer "Kontrollaufgabe" unterbrochen, bei der die Teilnehmer gebeten wurden, einfache geometrische Formen (z. B. Kreise, Rechtecke oder Dreiecke) zuzuordnen, die den obigen Anweisungen ähneln. Das Paradigma bestand aus 18 experimentellen Blöcken, die jeweils vier sequentielle Matching-Versuche der 3-s-Präsentation (d. h. 12-s-Blöcke) enthielten. Es gab neun Blöcke mit übereinstimmenden emotionalen Gesichtern (drei Blöcke von jedem Zielausdruck von ängstlich, wütend und glücklich), die mit neun Blöcken übereinstimmender Formen verschachtelt waren, die über zwei Durchläufe ausgeglichen wurden. Die Gesamtzeit der Aufgabe betrug 6 Minuten. Während der Aufgabe antworteten die Teilnehmer, indem sie mit ihrer dominanten Hand die linke oder rechte Antworttaste drückten. Diese Antworten lieferten ein Maß für die Antwortgenauigkeit und Reaktionszeit der Teilnehmer. Wie bereits erwähnt, konzentrierten sich die geplanten fMRT-Analysen auf den Abgleich von ängstlichen Gesichtern und Formen. Die Verhaltensleistungen der Teilnehmer an der EFMT-Aufgabe wurden bereits in [Labuschagne et al. \(2010\)](#) beschrieben. Es gab keine Haupteffekte von Wechselwirkungen zwischen Gruppen oder Gruppen  $\times$  Medikamenten auf die Genauigkeit oder die Reaktionszeiten beim Abgleich von ängstlichen Gesichtern oder Formen (alle  $ps > 0,05$ ).

#### Bildgebende Verfahren des Gehirns

Die Gehirnbilder wurden mit einem 3T Siemens Tim Trio Scanner unter Verwendung einer 12-Kanal-Kopfspule aufgenommen. Während der experimentellen Aufgabe wurden funktionelle Gradient-Echo-Echo-Planar-Bildgebungsdaten aufgenommen, die den BOLD-Kontrast darstellen (TE=40 ms, TR=3000 ms, Flip-Winkel=90°, FoV=210 mm, 64  $\times$  64 Matrix, 44 zusammenhängende 3-mm-Schichten parallel zum Hippocampus und verschachtelt). T1-gewichtete anatomische Referenzbilder des gesamten Gehirns wurden ebenfalls von allen Teilnehmern zur präzisen anatomischen Lokalisierung und Normalisierung aufgenommen (TE=2,15 ms, TR=1900 ms, Flip-Winkel=9°, FoV=256 mm, 176 sagittale Schichten, 1 mm Schichtdicke, senkrecht zur AC-PC-Linie).

#### Funktionelle MRT-Datenanalysen

Alle Daten, die zuvor mit der Statistical Parametric Mapping-Software SPM2 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; [Labuschagne et al., 2010](#)) wurden mit der aktualisierten SPM8-Software erneut aufbereitet und analysiert. Die Bilder wurden räumlich neu ausgerichtet, um die Kopfbewegung zu korrigieren, die Slice-Zeit korrigiert, unter Verwendung des mittleren funktionellen Bildes des Teilnehmers auf den standardisierten Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) verzerrt und auf 2 mm neu abgetastet<sup>3</sup> Voxel und mit einem 8 mm dicken<sup>3</sup> Kern zur Minimierung von Geräuschen und Restunterschieden in der gyralen Anatomie. Das allgemeine lineare Modell wurde auf die Zeitreihen angewendet, gefaltet mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion und mit einem 128-s-Hochpassfilter. Die Zustandseffekte wurden mit Box-Car-Regressoren modelliert, die das Vorkommen jedes Blocktyps repräsentierten. Die Effekte wurden für jedes Voxel und für jedes Subjekt

geschätzt. Für jede Person und jede Sitzung wurden individuelle Kontrastkarten für ängstliche Gesichter (>Formen) erstellt.

Wir bestätigten zunächst mit Hilfe einer Ganzhirn-, 2- (Sitzung: PBO, OXT) × 2 (Gruppe: HC, GSAD) Varianzanalyse (ANOVA), dass es in Übereinstimmung mit [Labuschagne et al. \(2010\)](#) eine signifikante Gruppe × Arzneimittelinteraktion auf die Reaktivität der linken Amygdala auf ängstliche Gesichter gab (Spitzen-MNI-Koordinaten: (-24, -2, -22),  $Z=2,77$ ,  $k=81$ ,  $p<0,05$ , kleines Volumen korrigiert), so dass OXT die hyperaktive Amygdala-Reaktivität auf ängstliche Gesichter bei GSAD-Patienten abschwächte (oder normalisierte). Es gab keine Wechselwirkung zwischen Gruppen × Medikamenten für die Reaktivität der rechten Amygdala auf ängstliche Gesichter.

Um die funktionelle Kopplung zu untersuchen, verwendeten wir eine verallgemeinerte Form kontextabhängiger psychophysiologischer Interaktionsanalysen (gPPI; <http://brainmap.wisc.edu/PPI>, [McLaren et al., 2012](#)). Die linke und rechte Amygdala wurden als Samen des Interesses verwendet und mit anatomisch abgeleiteten Masken erzeugt (MARINA: <http://www.bion.de/Marina.htm>; Walter et al., 2003), definiert durch atlasbasierte Grenzen ([Tzourio-Mazoyer et al., 2002](#)). Das Volumen der Masken betrug 1760 mm<sup>3</sup> links und 1984 mm<sup>3</sup> auf der rechten Seite, und die gleichen Masken wurden auf die Daten aller Probanden angewendet. Die entfalteten Zeitreihen aus der Amygdala wurden für jeden Probanden extrahiert, um die physiologische Variable zu erstellen. Die Erkrankungsbeginnzeiten für ängstliche Gesichter, wütende Gesichter, glückliche Gesichter und Formen wurden separat mit der kanonischen hämodynamischen Reaktionsfunktion für jede Erkrankung gefaltet, wodurch die psychologischen Regressoren entstanden. Die Interaktionsterme (PPIs) wurden berechnet, indem die Zeitreihen der psychologischen Regressoren (wütend/ängstlich/glücklich) mit der physiologischen Variable multipliziert wurden. Um die Wirkung der Interaktionsterme zu untersuchen, wurde die Aktivität innerhalb der Amygdala auf einer voxelweisen Basis gegen die Interaktion regressiert, wobei die physiologischen und psychologischen Variablen als Regressoren von Interesse dienten.

Die Kontrastbilder der einzelnen ängstlichen Gesichter (>Formen) wurden in separate ANOVAs der zweiten Stufe 2 (Gruppe) × 2 (Medikamente) für die linke und rechte Amygdala eingegeben, um festzustellen, ob es Wechselwirkungen zwischen Gruppen × Medikamenten auf die funktionelle Konnektivität gab. Um eine explorative Ganzhirnanalyse durchzuführen, haben wir die Signifikanz zunächst auf  $p<0,005$  (unkorrigiert) mit einem Schwellenwert für die Clusterausdehnung von mehr als 50 zusammenhängenden Voxeln festgelegt, um zwischen Typ-I- und Typ-II-Fehlern auszugleichen und Ergebnisse für nachfolgende Hypothesentests zu generieren ([Lieberman und Cunningham, 2009](#)). Als nächstes beschränkten wir unsere Analysen für *a priori* interessierende Regionen auf zwei Hauptbereiche (anteriores bis mittleres Cingulum und Insula), von denen beide zuvor gezeigt hatten, dass sie eine aberrante funktionelle Konnektivität zur Amygdala bei GSAD aufweisen ([Etkin und Wager, 2007](#); [Prater et al., 2013](#)) und von OXT betroffen ([Dodhia et al., 2014](#); [Rilling et al., 2012](#); [Sripada et al., 2013](#)). Konkret haben wir eine anatomisch abgeleitete (AAL-Atlas) partielle Hirnmaske des anterioren und mittleren cingulären und bilateralen Insulas auf unsere Daten angewendet (Suchvolumen=84 cm<sup>3</sup>, die 10 485 Voxel umfasst). Die clusterbasierte Signifikanzschwelle wurde verwendet, um Mehrfachvergleiche innerhalb des Suchvolumens zu berücksichtigen. Basierend auf Simulationen (10 000 Iterationen), die mit 3DClustSim, einer Adaption von AlphaSim ([http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program\\_help/3dClustSim.html](http://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program_help/3dClustSim.html)), durchgeführt wurden, wird eine familienweise Fehlerkorrektur bei  $\alpha<0,05$  mit einer Voxelschwelle von  $p<0,005$  und einer Clustergröße von mindestens 60 zusammenhängenden Voxeln für das linke Amygdala-Modell und 62 zusammenhängenden Voxeln für das rechte Amygdala-Modell erreicht. Bemerkenswert ist, dass auf beide Modelle die gleiche Suchmaske angewendet wurde, aber aufgrund von Unterschieden in der geschätzten Glättung unterschiedliche Schwellenwerte berechnet wurden. Wir extrahierten Parameterschätzungen/ $\beta$  Gewichte (Konnektivitätswerte, beliebige Einheiten) aus Kugeln mit einem

Radius von 5 mm, die die Peak-Aktivierungen für jedes Subjekt umgeben, um *post-hoc* gepaarte und unabhängige *Stichproben-t-Tests* durchzuführen und die Richtungsabhängigkeit zu bestimmen.

## BEFUND

---

### Funktionelle Konnektivität der Amygdala

gPPI-Konnektivitätsanalysen zeigten eine signifikante Gruppe  $\times$  Wechselwirkungen zwischen linker Amygdala und bilateraler Insula (rechte MNI(44, 6, -2),  $Z=4,16$ ,  $k=627$ ,  $p<0,05$ , korrigiert; linke MNI (-46, 12, -8),  $Z=3,84$ ,  $k=129$ ,  $p<0,05$ , korrigiert) und mittlere cinguläre/dorsale anteriore cinguläre Gyrus (mid/dACC) (MNI (-12, 0, 42);  $Z=3,70$ ,  $k=336$ ,  $p<0,05$ , korrigiert). In allen drei Fällen wiesen GSAD-Probanden eine signifikant geringere funktionelle Konnektivität auf als HC-Probanden unter PBO. Auf OXT war dieser Gruppenunterschied in der Konnektivität jedoch nicht mehr offensichtlich. Tatsächlich zeigten GSAD (>HC)-Probanden unter OXT eine verbesserte funktionelle Konnektivität (d. h. das Muster der reduzierten Konnektivität auf PBO wurde auf OXT umgekehrt). Der Vollständigkeit halber und um Verzerrungen zu vermeiden, berichten wir über alle Hauptwirkungen der Gruppe, der Hauptwirkungen des Arzneimittels und der Wechselwirkungen der Gruppe  $\times$  Arzneimitteln aus den gPPI-ANOVAs der linken und rechten Amygdala im gesamten Gehirn.

Voxelweise statistische *F-Karten*, die auf kanonischen Gehirnen angezeigt werden und signifikante Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Medikamenten veranschaulichen. Liniendiagramme, die extrahierte Schätzungen von Konnektivitätsparametern während der Oxytocin- und Placebo-Bedingungen (PBO) für GSAD- und HC-Probanden veranschaulichen; a) linke Amygdala-linke Insula und linke Amygdala-rechte Insula; (b) linke Amygdala-mid/dACC. GSAD, generalisierte soziale Angststörung; HC, gesunde Kontrolle; mittlerer/dACC, mittlerer cingulärer/dorsaler anteriorer cingulärer Kortex; OXT, Oxytocin-Bedingung. Eine vollfarbige Version dieser Abbildung ist in der *Zeitschrift Neuropsychopharmacology* online verfügbar.

### Zusätzliche Analysen

*Post-hoc* führten wir Analysen durch, um festzustellen, ob die Amygdala-Reaktivität auf ängstliche Gesichter auf PBO (ein potenzieller neuronaler Endophänotyp für Erregung/Angst; [Shin und Liberzon, 2010](#)) korrelierte mit OXT-induzierten Veränderungen der funktionellen Konnektivität der Amygdala. Wir fanden heraus, dass eine größere Reaktivität der linken Amygdala mit einem größeren Ausmaß an OXT-induzierten Veränderungen in der linken Amygdala-rechten Insula-Konnektivität assoziiert war ( $r=0,46$ ,  $p=0,01$ ). Wir führten auch Korrelationsanalysen zwischen selbstberichteten Angstmessungen und unseren Amygdala-Konnektivitätsbefunden bei GSAD-Probanden durch, wobei wir Messungen des Schweregrads der sozialen Angst (d. h. LSAS-Scores) und des Zustands- und Merkmalsangstniveaus (d. h. State-Trait Anxiety Inventory-Scores; [Spielberger et al., 1983](#)). Die Ergebnisse zeigten, dass bei GSAD-Personen eine größere Zustandsangst am Tag des PBO-Scans mit einer geringeren funktionellen Konnektivität der linken Amygdala-Mitte/dACC auf PBO korrelierte ( $r=-0,56$ ,  $p=0,02$ ). Darüber hinaus korrelierten bei GSAD-Personen höhere LSAS-leistungsbasierte soziale Angstwerte mit einem größeren Ausmaß von OXT-induzierten Veränderungen in der funktionellen Konnektivität zwischen linker Amygdala und linker Insula ( $r=0,55$ ,  $p=0,03$ ). Ein ähnliches Muster der Ergebnisse wurde bei den LSAS-Gesamtwerten gefunden, wenn auch auf einem Trendniveau ( $r=0,38$ ,  $p=0,12$ ). Diese Ergebnisse sind in [Abbildung 2](#) dargestellt. Bemerkenswert ist, dass es, wie an anderer Stelle veröffentlicht wurde, keine Gruppen- $\times$ -Sitzung, Gruppen- $\times$ -Zeit (vor, nach der Einnahme) oder Gruppen- $\times$ -Sitzung  $\times$  Zeitinteraktionen auf die Stimmung (z. B. Angst) oder selbstberichtete Arzneimittelwirkungen (z. B. Ruhe, Wachsamkeit, High-Gefühl; [Labuschagne et al., 2010, 2012](#)).

## DISKUSSION

---

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen von OXT auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala während der Verarbeitung von ängstlichen Gesichtern bei GSAD-Probanden und HCs zu

untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass GSAD-Probanden auf PBO eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala-bilateraler Insula und Amygdala-mid/dACC aufwiesen. Dieses Muster der reduzierten funktionellen Konnektivität war bei OXT nicht mehr erkennbar und Personen mit GSAD zeigten eine größere funktionelle Konnektivität im Vergleich zu HC-Probanden. Dies deutet darauf hin, dass OXT die Reaktivität der Amygdala abschwächt und gleichzeitig die funktionelle Konnektivität zwischen der Amygdala und der Insula und dem mid/dACC verbessert – Regionen, die stark an der Verarbeitung sozio-emotionaler Reize beteiligt sind.

Das aktuelle Muster der Ergebnisse ist bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass frühere Studien eine reduzierte oder gestörte Amygdala-Insula- und Amygdala-dACC-Konnektivität zu bedrohlichen Gesichtern bei Personen mit GSAD gezeigt haben ([Prater et al., 2013](#)). Darüber hinaus ist ein höheres Maß an sozialer Hemmung, definiert als die Tendenz, sich von Menschen zurückzuziehen oder soziale Situationen zu vermeiden, mit einer verminderten Konnektivität zwischen der linken Amygdala und der Insula, dACC und dem Hippocampus verbunden ([Blackford et al., 2014](#)). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass OXT Angstzustände beeinflussen kann, indem es die Kopplung zwischen Amygdala, Insula und ACC "normalisiert" (d. h. die reduzierte Konnektivität verbessert). Um diese Ideen zu untermauern, fanden wir heraus, dass eine größere Amygdala-Reaktivität auf ängstliche Gesichter (ein Indikator für ängstliche Reaktionen) zu Studienbeginn mit einer geringeren funktionellen Konnektivität zwischen Amygdala und Insula verbunden war. Darüber hinaus war bei GSAD-Probanden eine größere Zustandsangst mit einer geringeren Amygdala-Mid/dACC-Konnektivität zu Studienbeginn verbunden, und eine größere leistungsorientierte soziale Angst war mit dem Ausmaß der Auswirkungen von OXT auf die Amygdala-Insula-Konnektivität verbunden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine reduzierte funktionelle Konnektivität von Amygdala zu Insula und Mid/dACC als Reaktion auf ängstliche Reize ein Indikator für eine maladaptive oder ängstliche Reaktion sein kann, während eine verbesserte Konnektivität eine "normale" oder typische emotionale Verarbeitung widerspiegeln kann.

Es gibt mehrere mögliche Mechanismen, die das derzeitige Muster der Ergebnisse erklären könnten. Erstens haben Studien im Ruhezustand gezeigt, dass die Insula, dACC und Amygdala Teil eines "Salienznetzwerks" sind, das die emotional hervorstechendsten Informationen unter internen und externen Reizen identifiziert (z. B. interozeptives Bewusstsein) und sie zur Steuerung des Verhaltens verwendet ([Seeley et al., 2007](#)). Für die Ausführung dieser Funktionen ist ein Crosstalk zwischen diesen Regionen erforderlich, und eine reduzierte Konnektivität kann eine dysfunktionale Salienzverarbeitung von Bedrohungsreizen widerspiegeln. In Bezug auf die breitere Literatur zur sozialen Phobie ist es möglich, dass die dysfunktionale Verarbeitung von Salienzen maladaptiven Aufmerksamkeitsverzerrungen für sozial-evaluative Stimuli zugrunde liegt, die für GSAD charakteristisch sind ([Asmundson und Stein, 1994](#)). Insbesondere diese drei Regionen – Amygdala, Insula und ACC – sind zunehmend an der Pathophysiologie der GSAD beteiligt ([Etkin und Wager, 2007](#); [Marazziti et al., 2014](#); [Miskovic und Schmidt, 2012](#)).

Es ist auch möglich, dass die aktuellen Ergebnisse mit den breiteren Funktionen der Insula und der funktionellen Konnektivität von Mid/dACC mit der Amygdala zusammenhängen. Die Insula hat direkte Projektionen zur Amygdala, und eine funktionelle Kopplung zwischen diesen Bereichen ist für die Regulation autonomer Reaktionen und das Bewusstsein für interoceptive Zustände notwendig ([Craig, 2009](#)). Daher könnte eine reduzierte Konnektivität einen verminderten modulatorischen Einfluss der Insula auf die Reaktivität der Amygdala widerspiegeln, was die Interozeption beeinträchtigen und autonome Angstreaktionen während sozialer Bedrohung verstärken könnte. Eine verbesserte Vernetzung könnte daher den gegenteiligen Effekt haben und die autonome Regulierung erhöhen. [Rilling et al. \(2012\)](#) fanden auch heraus, dass OXT die funktionelle Konnektivität zwischen Amygdala und Insula verbesserte, und postulierten, dass dies eine erhöhte Fähigkeit widerspiegelt, interne Zustände (z. B. somatische Marker) zu bewerten, um die Entscheidungsfindung zu steuern. Was den mid/dACC betrifft, so wird er als Reaktion auf zahlreiche soziale Kontexte aktiviert und rekrutiert durch funktionelle Interaktionen mit anderen limbischen Arealen Regionen, die für die

Affektregulation notwendig sind, lenkt die Aufmerksamkeitskontrolle und lindert kognitive Konflikte ([Kerns et al., 2004](#)). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass akute OXT die Reaktivität der Amygdala reduziert und gleichzeitig die Konnektivität zu ACC und Insula zum Lachen von Säuglingen bei nulliparen Frauen verbessert, und die Autoren schlugen vor, dass "eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen der Amygdala und Regionen, die an der Emotionsregulation beteiligt sind, negative emotionale Erregung reduzieren und gleichzeitig die Anreizsalienz des Säuglingslachsens erhöhen kann" ([Reim et al., 2012](#)). Zusammenfassend kann die reduzierte funktionelle Konnektivität von Amygdala-Insula und Mid/dACC zu Studienbeginn globale Defizite bei der Erkennung sozialer Informationen und der Verarbeitung und Modulation von affektiven und Aufmerksamkeitsreaktionen widerspiegeln. Es ist notwendig anzumerken, dass, obwohl wir diese Amygdala-Effekte im Zusammenhang mit der Bedrohungsverarbeitung beobachtet haben, Interpretationen der funktionellen Relevanz der OXT-Aktionen bei der Linderung der Symptome oder Verhaltensweisen sozialer Angst spekulativ sind und zukünftige Studien erforderlich sind, um diese mutmaßlichen Effekte zu beschreiben.

Es ist auch wichtig zu betonen, dass OXT bei Personen mit GSAD die Konnektivität von Amygdala zu Insula und Mid/dACC *an sich* nicht "verbessern" kann. Vielmehr könnten die Ergebnisse so interpretiert werden, dass OXT die Richtung der Konnektivitätseffekte ändert. Unter PBO können Personen mit GSAD starke inverse Verbindungen zwischen der Amygdala und der Insula und mid/dACC aufweisen, während sie unter OXT starke positive Verbindungen aufweisen. Dies würde implizieren, dass die hyperaktive Amygdala-Reaktion mit einer reduzierten Insula- und Mid/dACC-Aktivierung auf PBO und dem entgegengesetzten Muster auf OXT gekoppelt ist – eine reduzierte Amygdala-Reaktivität ist mit einer verstärkten Aktivierung von Insula und Mid/dACC gekoppelt. Wichtig ist, dass, wenn dies tatsächlich der Fall wäre, viele der oben diskutierten Interpretationen in ähnlicher Weise zutreffen würden. Inverse Konnektivität kann abweichende Interaktionen zwischen diesen sozio-emotionalen Regionen widerspiegeln, die zu ängstlichen Reaktionen und/oder Defiziten in der sozialen Verarbeitung führen. Umgekehrt kann positive Konnektivität ein Indikator für adaptive funktionelle Interaktionen sein, die die soziale Anerkennung und Affektmodulation erleichtern.

Es ist interessant, dass die oben genannten Wirkungen von OXT spezifisch für Personen mit GSAD sind und sich von denen unterscheiden, die bei gesunden Probanden beobachtet wurden. Tatsächlich reduziert OXT die Konnektivität der Amygdala mit der Insula und dem mid/dACC bei HC-Probanden. Dieser Befund unterschiedlicher Effekte stimmt mit den beiden anderen OXT-Verabreichungsstudien aus unserer Gruppe überein ([Dodhia et al., 2014](#); [Labuschagne et al., 2010](#)) und unterstreicht, dass die akute Verabreichung von OXT durch individuelle Unterschiede in der Angstpsychopathologie beeinflusst werden kann. Es ist wahrscheinlich, dass dieses Phänomen zu einigen der gemischten Ergebnisse in der OXT-Literatur beigetragen hat (siehe Meyer-Lindenberg et al., 2011; aber auch [Grillon et al., 2013](#)). Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die Beziehung zwischen OXT und ängstlicher Reaktion nuanciert ist und dass die Wirkungen von OXT im Zusammenhang mit dysfunktionalen physiologischen Zuständen am konsistentesten sein könnten. Zukünftige Arbeiten sind jedoch dringend erforderlich, um diese Frage zu untersuchen und die Moderatoren und Mediatoren der akuten Auswirkungen von OXT auf die typische und atypische Gehirnfunktion aufzuklären.

Obwohl diese Ergebnisse die Literatur über die neuronalen Effekte von OXT erweitern, gibt es einige Einschränkungen, die es zu beachten gilt. Erstens, obwohl es sich um eine Studie innerhalb der Probanden handelte, war die Stichprobengröße klein, was wahrscheinlich die statistische Aussagekraft verringerte. Zweitens war unsere Stichprobe aufgrund der Rolle von Sexualhormonen auf den neuronalen Effekt von OXT auf Männer beschränkt ([Domes et al., 2010](#)) und kann möglicherweise nicht auf Frauen verallgemeinert werden. Drittens sind gPPI-Analysen korrelierend, so dass keine Richtungsabhängigkeit zwischen Amygdala und der Insula und mid/dACC abgeleitet werden kann. Ebenso bleibt die funktionelle Relevanz der Auswirkungen von OXT auf die Amygdala-Reaktivität und

funktionelle Konnektivität unklar, und es sind weitere Arbeiten erforderlich, um diese Effekte mit funktionellen Ergebnissen in Verbindung zu bringen. Zukünftige Studien sind auch erforderlich, um festzustellen, ob die aktuellen Ergebnisse spezifisch für Angst sind oder in ähnlicher Weise auf andere soziale Reize (z. B. Wut, Ekel) zutreffen, und wie diese Ergebnisse mit OXT-induzierten Veränderungen in der GABAergen Übertragung innerhalb der Amygdala zusammenhängen.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass OXT bei Personen mit GSAD gleichzeitig die Amygdala-Reaktivität dämpft und die funktionelle Konnektivität der Amygdala mit der Insula und dem Mid/dACC während der Verarbeitung von ängstlichen Gesichtern verbessert. Diese neuronalen Effekte können weitreichende pro-soziale Implikationen haben, wie z.B. die Verbesserung der Integration und Modulation sozialer Reaktionen. Diese Daten tragen zu den wachsenden Beweisen für die akuten Auswirkungen von OXT auf die Reaktivität und Konnektivität innerhalb eines sozio-emotionalen, salienz-basierten Gehirnnetzwerks bei GSAD bei und veranlassen weitere Studien, um spezifische Mechanismen der Aktionen von OXT in Angstzuständen und sozialem Verhalten weiter zu untersuchen.

## Referenzen

- 
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Störungen, 4. Aufl.* American Psychiatric Association: Washington, D.C.
  - Asmundson GJ, Stein MB (1994). Selektive Verarbeitung sozialer Bedrohung bei Patienten mit generalisierter sozialer Phobie: Bewertung mit Hilfe eines Punkt-Probe-Paradigmas. *J Anxiety Disord* **8**: 107–117.
  - Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E (2008). Oxytocin prägt die neuronalen Schaltkreise des Vertrauens und der Vertrauensanpassung beim Menschen. *Neuron* **58**: 639–650.
  - Bethlehem RA, van Honk J, Auyeung B, Baron-Cohen S (2013). Oxytocin, Gehirnphysiologie und funktionelle Konnektivität: ein Überblick über intranasale Oxytocin-fMRT-Studien. *Psychoneuroendokrinologie* **38**: 962–974.
  - Blackford JU, Clauss JA, Avery SN, Cowan RL, Benningfield MM, VanDerKlok RM (2014). Die intrinsische Konnektivität zwischen Amygdala-Cingula und dem Grad der sozialen Hemmung ist mit dem Grad der sozialen Hemmung verbunden. *Biol Psychol* **99**: 15–25.
  - Craig AD (2009). Wie fühlst du dich – jetzt? Die vordere Insula und das menschliche Bewusstsein. *Nat Rev Neurosci* **10**: 59–70.
  - Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M (2009). Intranasales Oxytocin erhöht die positive Kommunikation und senkt den Cortisolspiegel bei Paarkonflikten. *Biol Psychiatrie* **65**: 728–731.
  - Dodhia S, Hosanagar A, Fitzgerald DA, Labuschagne I, Wood AG, Nathan PJ *et al.* (2014). Modulation der amygdala-frontalen funktionellen Konnektivität im Ruhezustand durch Oxytocin bei generalisierter sozialer Angststörung. *Neuropsychopharmakologie* **39**: 2061–2069.
  - Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC (2007). Oxytocin dämpft die Reaktionen der Amygdala auf emotionale Gesichter, unabhängig von der Valenz. *Biol Psychiatrie* **62**: 1187–1190.

- Domes G, Lischke A, Berger C, Grossmann A, Hauenstein K, Heinrichs M *et al.* (2010). Wirkungen von intranasales Oxytocin auf die emotionale Gesichtsverarbeitung bei Frauen. *Psychoneuroendokrinologie* **35**: 83–93.
- Etkin A, Wager T (2007). Funktionelle Neurobiologie von Angstzuständen: eine Metaanalyse der emotionalen Verarbeitung bei PTBS, sozialer Angststörung und spezifischer Phobie. *Am J Psychiatrie* **164**: 1476–1488.
- Foa EB, Gilboa-Schechtman E, Amir N, Freshman M (2000). Gedächtnisverzerrung bei generalisierter sozialer Phobie: Erinnerung an negative emotionale Ausdrücke. *J Anxiety Disord* **14**: 501–519.
- Gorka SM, Fitzgerald DA, King AC, Phan KL (2013). Alkohol dämpft die amygdala-frontale Konnektivität bei der Verarbeitung sozialer Signale bei starken sozialen Trinkern. *Psychopharmakologie* **229**: 141–154.
- Grillon C, Krinsky M, Charney DR, Vytal K, Ernst M, Cornwell B (2013). Oxytocin erhöht die Angst bis zur unvorhersehbaren Bedrohung. *Mol Psychiatry* **18**: 958–960.
- Harmer CJ, Mackay CE, Reid CB, Cowen PJ, Goodwin GM (2006). Die medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva modifiziert die neuronale Verarbeitung von unbewussten Bedrohungsreizen. *Biol Psychiatry* **59**: 816–820.
- Hermann C, Ziegler S, Birbaumer N, Flor H (2002). Psychophysiologische und subjektive Indikatoren aversiver Pawlowscher Konditionierung bei generalisierter sozialer Phobie. *Biol Psychiatry* **52**: 328–337.
- Huber D, Veinante P, Stoop R (2005). Vasopressin und Oxytocin regen unterschiedliche neuronale Populationen in der zentralen Amygdala an. *Wissenschaft* **308**: 245–248.
- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, Cho RY, Stenger VA., Carter CS (2004). Anteriore cinguläre Konfliktüberwachung und Kontrollanpassungen. *Wissenschaft* **303**: 1023–1026.
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S *et al.* (2005). Oxytocin moduliert neuronale Schaltkreise für soziale Kognition und Angst beim Menschen. *J Neurosci* **25**: 11489–11493.
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E (2005). Oxytocin steigert das Vertrauen in den Menschen. *Natur* **435**: 673–676.
- Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M *et al.* (2010). Oxytocin dämpft die Reaktivität der Amygdala auf Angst bei generalisierter sozialer Angststörung. *Neuropsychopharmakologie* **35**: 2403–2413.
- Labuschagne I, Phan KL, Wood A, Angstadt M, Chua P, Heinrichs M *et al.* (2012). Mediale frontale Hyperaktivität bis hin zu traurigen Gesichtern bei generalisierter sozialer Angststörung und Modulation durch Oxytocin. *Int J Neuropsychopharmacol* **15**: 883–896.
- Lieberman MD, Cunningham WA (2009). Typ-I- und Typ-II-Fehler in der fMRT-Forschung: Neuausbalancierung der Waage. *Soc Cogn Affect Neurosci* **4**: 423–428.
- Liebowitz MR (1987). Soziale Phobie. *Mod Probl Pharmakopsychiatrie* **22**: 141–173.

- Marazziti D, Abelli M, Baroni S, Carpita B, Ramacciotti CE, Dell'Osso L (2014). Neurobiologische Korrelate der sozialen Angststörung: ein Update. *CNS Spectrums* (E-Pub vor dem Druck).
- McLaren DG, Ries ML, Xu G, Johnson SC (2012). Eine verallgemeinerte Form kontextabhängiger psychophysiologischer Interaktionen (gPPI): ein Vergleich zu Standardansätzen. *Neuroimage* **61**: 1277–1286.
- Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M (2011). Oxytocin und Vasopressin im menschlichen Gehirn: Soziale Neuropeptide für die translationale Medizin. *Nat Rev Neurosci* **12**: 524–538.

---

Miskovic V, Schmidt LA (2012). Soziale Ängstlichkeit im menschlichen Gehirn. *Neurosci Biobehav R* **36**: 459–478.

Mogg K, Philippot P, Bradley BP (2004). Selektive Aufmerksamkeit für wütende Gesichter bei klinischer sozialer Phobie. *J Abnorm Psychol* **113**: 160.

- 
- Paulus MP, Feinstein JS, Castillo G, Simmons AN, Stein MB (2005). Dosisabhängige Abnahme der Aktivierung in bilateraler Amygdala und Insula durch Lorazepam während der Emotionsverarbeitung. *Arch Gen Psychiatry* **62**: 282–288.
  - Phan KL, Angstadt M, Golden J, Onyewueni I, Povpovska A, de Wit H (2008). Cannabinoid-Modulation der Amygdala-Reaktivität auf soziale Bedrohungssignale beim Menschen. *J Neurosci* **28**: 2313–2319.
  - Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME (2006). Zusammenhang zwischen Amygdala-Hyperaktivität gegenüber rauen Gesichtern und dem Schweregrad der sozialen Angst bei generalisierter sozialer Phobie. *Biol Psychiatrie* **59**: 424–429.

---

Prater KE, Hosanagar A, Klumpp H, Angstadt M, Phan KL (2013). Aberrante Amygdala-frontale Kortex-Konnektivität während der Wahrnehmung ängstlicher Gesichter und in Ruhe bei generalisierter sozialer Angststörung. *Deprimierende Angst* **30**: 234–241.

- 
- Riem MM, van IJzendoorn MH, Tops M, Boksem MA, Rombouts SA, Bakermans-Kranenburg MJ (2012). Kein Grund zum Lachen: Die intranasale Verabreichung von Oxytocin verändert die funktionelle Gehirnkonnektivität während der Exposition gegenüber dem Lachen von Säuglingen. *Neuropsychopharmakologie* **37**: 1257–1266.
  - Rilling JK, DeMarco AC, Hackett PD, Thompson R, Ditzen B, Patel R *et al.* (2012). Wirkungen von intranasalem Oxytocin und Vasopressin auf kooperatives Verhalten und die damit verbundene Gehirnaktivität bei Männern. *Psychoneuroendokrinologie* **37**: 447–461.
  - Roelofs K, van Peer J, Berretty E, de Jong P, Spinhoven P, Elzinga BM (2009). Die Hyperreagibilität der HPA-Achse ist mit einem erhöhten sozialen Vermeidungsverhalten bei sozialer Phobie verbunden. *Biol Psychiatrie* **65**: 336–343.
  - Schultz LT, Heimberg RG (2008). Aufmerksamkeitsfokus bei sozialer Angststörung: Potenzial für interaktive Prozesse. *Clin Psychol Offb* **28**: 1206–1221.

- Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H *et al.* (2007). Dissoziierbare intrinsische Konnektivitätsnetzwerke für die Verarbeitung von Salienzen und die exekutive Steuerung. *J Neurosci* **27**: 2349–2356.
-