

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Zusammenhänge des Oxytocin-Plasmaspiegels mit dem
Psychotherapie-Outcome bei Patientinnen und Patienten
mit persistierender depressiver Störung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna Christina Till

aus
Deggendorf

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Padberg
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ellen Greimel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Andrea Jobst-Heel
Dr. Matthias Reinhard

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2026

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ZUSAMMENFASSUNG	6
ABSTRACT	9
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	11
TABELLENVERZEICHNIS	11
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	12
1. EINLEITUNG	13
1.1 DEPRESSION	16
1.1.1 <i>Unipolare episodische Depression</i>	16
1.1.2 <i>Persistierende depressive Störung</i>	17
1.1.2.1 Epidemiologie	19
1.1.2.2 Chronische Depression und PDS: Entwicklung der Nosologie	19
1.1.2.3 Diagnostik	21
1.1.2.4 Therapie	22
1.1.2.4.1 Klinisches Management	22
1.1.2.4.2 Spezifisches Psychotherapie Programm: CBASP	24
1.2 OXYTOCIN	28
1.2.1 <i>Geschichte</i>	28
1.2.2 <i>Struktur</i>	28
1.2.3 <i>Biochemie: Synthese, Freisetzung und Rezeptor</i>	29
1.2.4 <i>Physiologische Wirkungen</i>	32
1.2.4.1 Periphere Wirkungen	32
1.2.4.2 Zentral	33
1.2.4.2.1 Oxytocin und Stressreaktion	33
1.2.4.2.2 Oxytocin und Angstreaktion	34
1.2.4.2.3 Oxytocin und parentales Verhalten	35
1.2.4.2.4 Oxytocin und soziale Interaktion	35
1.2.4.2.5 Zusammenfassung: Schema	38
1.2.5 <i>Oxytocin bei psychiatrischen Erkrankungen</i>	39
1.2.6 <i>Oxytocin als Biomarker</i>	41
1.3 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT	42
2. MATERIAL UND METHODEN	44
2.1 STUDIENPOPULATION	45
2.2 STUDIENABLAUF	47
2.3 DATENMANAGEMENT	48
2.4 STRUKTURIERTE KLINISCHE INTERVIEWS FÜR DSM-IV UND DSM-5	48
2.5 INTERVENTION CBASP	49
2.6 MESSMETHODEN	50
2.6.1 <i>Psychometrische Instrumente</i>	50
2.6.1.1 Becks-Depressions-Inventar II	50
2.6.1.2 Hamilton-Depression-Skala	51
2.6.1.3 Childhood Trauma Questionnaire	52

2.6.2	<i>Oxytocin-Plasmaspiegel</i>	53
2.6.2.1	Blutentnahmen	53
2.6.2.2	Radioimmunoassay	54
2.7	STATISTISCHE AUSWERTUNG	55
3.	ERGEBNISSE	57
3.1	STUDIENPOPULATION UND BASELINE DATEN	57
3.1.1	<i>Demographische und klinische Daten</i>	57
3.1.2	<i>Fragebögen bei Aufnahme: BDI-II, HAMD-17 und CTQ</i>	58
3.1.3	<i>Oxytocin bei Aufnahme</i>	60
3.2	KORRELATIONEN OXYTOCIN UND FRAGEBÖGEN BEI AUFNAHME	61
3.3	VERÄNDERUNGEN IM KLINISCHEN OUTCOME NACH CBASP	63
3.3.1	<i>Verbesserung im BDI-II und HAMD-17 im Gesamtsample</i>	63
3.3.2	<i>Responder vs. Non-Responder</i>	64
3.4	OXYTOCIN	67
3.4.1	<i>Oxytocinveränderung nach CBASP</i>	67
3.4.2	<i>Oxytocinparameter bei Responder- und Non-Respondergruppen</i>	67
3.5	KORRELATIONSANALYSEN MIT KLINISCHEN OUTCOME-PARAMETERN	69
3.5.1	<i>Gesamtsample</i>	69
3.5.2	<i>Frauen vs. Männer</i>	70
3.5.3	<i>Responder vs. Non-Responder</i>	71
3.5.4	<i>Oxytocin bei Aufnahme < 2.2 pg/ml vs. Oxytocin bei Aufnahme > 2.2 pg/ml</i>	72
3.6	KORRELATIONSANALYSEN MIT CTQ	74
4.	DISKUSSION	75
4.1	ERGEBNISDISKUSSION	75
4.1.1	<i>Zusammenfassung zentraler Ergebnisse</i>	75
4.1.2	<i>Stichprobe und Komorbiditäten</i>	77
4.1.3	<i>CTQ</i>	78
4.1.4	<i>BDI-II und HAMD-17 bei Aufnahme</i>	78
4.1.5	<i>Oxytocin bei Aufnahme und Korrelationen mit Fragebögen bei Aufnahme</i>	80
4.1.6	<i>Veränderungen nach CBASP</i>	82
4.1.6.1	Veränderungen der Depressionsschwere: BDI-II, HAMD-17, BDI-HAMD Diskrepanz	82
4.1.6.2	Veränderungen des Oxytocins im Verlauf	85
4.1.7	<i>Korrelationsanalysen mit klinischen Outcome-Parametern</i>	86
4.2	METHODENDISKUSSION	91
4.2.1	<i>Studienpopulation</i>	91
4.2.2	<i>Diskussion der Studiendurchführung und seiner Elemente</i>	92
4.3	KONKLUSION	96
	LITERATURVERZEICHNIS	97
	ANHANG	112
	DANKSAGUNG	125
	AFFIDAVIT	126
	ÜBEREINSTIMMUNGSERKLÄRUNG	127

Danke an Mama und Oma

Zusammenfassung

Bis zu einem Drittel der Depressionen nehmen einen chronischen Verlauf und stellen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Seit Einführung des DSM-5 werden chronische Formen unter dem Begriff der Persistierenden depressiven Störung (PDS) zusammengefasst. Charakteristische Defizite wie Schwierigkeit in sozialer Interaktion und Aufbau funktionierender zwischenmenschlicher Beziehungen sind Kernpunkte, die in dem spezifisch angepassten Behandlungskonzept CBASP (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy) adressiert werden. In den letzten Jahrzehnten wurde zunehmend nach neurobiologischen Korrelaten gesucht um eine Diagnostik / Therapie psychischer Erkrankungen zu erweitern / unterstützen.

Einen vielversprechenden Kandidaten stellt dabei das Neuropeptid Oxytocin (OT) dar, dem eine entscheidende Rolle in zwischenmenschlichen Bindungen zugesprochen wird. Dieses Forschungsprojekt basierte auf einer durchgeführten Pilotstudie, bei der bereits Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Oxytocinplasmaspiegel und Psychotherapieoutcome gefunden wurden.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde versucht anhand von OT-Plasmaspiegel vor / nach 10-wöchiger CBASP-Therapie OT- Veränderungen darzustellen und diese anschließend mit klinischen Parametern der Patient*innen mit PDS in Zusammenhang zu bringen.

Wir konnten insgesamt 110 Patient*innen mit PDS, die am 10-wöchigen CBASP-Therapieprogramm teilnahmen, auf der Spezialstation für affektive Erkrankungen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der LMU München rekrutieren. Bei allen Patient*innen erfolgte zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung eine Blutentnahme zur OT Bestimmung und die Durchführung verschiedener psychometrischer Fragebögen (BDI-II, HAMD-17). Mit den Fragebögen konnte somit das Depressionsausmaß aus subjektiver Sicht (BDI-II) und aus Sicht der Behandelnden (HAMD-17) bestimmt werden und eine klinische Verbesserung / Verschlechterung durch CBASP gemessen werden. Zudem wurde bei Aufnahme auf Traumatisierungserfahrungen in Kinder- / Jugendzeit gescreent, die gehäuft bei Betroffenen mit PDS auftreten.

Ein Hauptergebnis unserer Datenanalyse war die signifikante klinische Verbesserung der Depressionssymptomatik durch CBASP sowohl im Selbstrating (BDI-II) als auch im Fremdrating (HAMD-17). Daher können wir mit unseren Ergebnissen bestätigen, dass CBASP als störungsspezifischer Psychotherapieansatz wirksam ist.

Unsere Datenanalyse zeigte im Gesamtsample einen Anstieg der OT-Plasmaspiegel, der allerdings mit durchschnittlich 6% gering ausgeprägt war und sich nicht signifikant abhängig von Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf CBASP unterschied. Allerdings erbrachte eine weitere Analyse diskrete Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen Zunahme an OT und klinischer Verbesserung der Depressionssymptomatik. Dies galt nur für die Selbsteinschätzung (BDI-II) und vor allem für Männer mit einem höherem Ausgangsniveau des OT. Ein gegenteiliger Zusammenhang als Pendant bei den Frauen wurde nicht beobachtet. Bei den Frauen zeigte sich hingegen bei niedrigem Ausgangsniveau des OT ein positiver Zusammenhang zwischen Zunahme des OT und der Depressionsschwere bei Aufnahme und Entlassung (BDI-II).

Im Gegensatz zur Pilotstudie von Jobst et al. konnten wir in unserer Datenanalyse keine Hinweise darauf finden, dass OT-Plasmaspiegel bei Aufnahme als Prädiktor für eine erfolgreiche Psychotherapie herangezogen werden kann, somit erscheint diese Hypothese als fraglich.

Bei Patient*innen mit PDS liegt charakteristisch ein erhöhtes Ausmaß an Traumatisierungserfahrungen in der Kinder- / Jugendzeit vor, dies konnten wir mit unserem Datensatz bestätigen (CTQ). Des Weiteren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einzelnen CTQ-Subskalen und dem OT-Plasmaspiegel bei Aufnahme, dieser verhielt sich allerdings abhängig vom Geschlecht konträr. Ein weiterer Zusammenhang zwischen CTQ-Subskalen und OT-Parameter konnte nicht entdeckt werden.

Festhalten lässt sich, dass unsere Ergebnisse vor allem abhängig vom Geschlecht unterschiedlich waren. Die geschlechterspezifischen Rollen von OT waren bereits in einigen wenigen Studien beobachtet worden. Gründe dafür stehen aktuell zur Diskussion. So könnten eine unterschiedliche Verteilung der Oxytocinrezeptoren in bestimmten Gehirnregionen bei Frauen und Männern, ein unterschiedliches Bindungsverhalten des OT, oder Polymorphismen des OT-Gens verschiedene Möglichkeiten darstellen und die teils konträren und inkonsistenten Ergebnisse erklären. Zudem besteht weiter-

hin die Problematik einer geeigneten Messmethode und die Frage ob peripher gemessenes OT zentrales OT widerspiegeln kann. Allerdings kann man in diesem Sachverhalt davon ausgehen, dass jede Messmethode für sich einen Teilaspekt in einem komplexen OT-System abbildet und dieses bis dato noch nicht vollständig verstanden wird. Aus diesem Grund ist weitere Forschung notwendig.

Abstract

Up to one third of cases of depression are chronic and pose a major challenge to the healthcare system. Since the introduction of DSM-5, chronic forms have been grouped under the term persistent depressive disorder (PDD). Characteristic deficits such as difficulty in social interaction and social bonding are key issues that are addressed in the specifically adapted treatment concept CBASP (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy). In recent decades, there has been an increasing search for neurobiological correlates to expand/support the diagnosis/treatment of mental illnesses.

The neuropeptide Oxytocin (OT) promises to play a key role in interpersonal bonds. This research project was based on a pilot study that already found evidence of a connection between oxytocin plasma levels and psychotherapy outcomes.

As part of this doctoral thesis, an attempt was made to use OT plasma levels before and after 10 weeks of CBASP therapy to illustrate OT changes and then correlate these with clinical parameters of patients with PDD.

We were able to recruit a total of 110 patients with PDD who participated in the 10-week CBASP therapy program at the special ward for affective disorders at the Clinic and Polyclinic for Psychiatry and Psychotherapy at LMU Munich Hospital. At the time of admission and discharge, blood samples were taken from all patients for OT determination and various psychometric questionnaires (BDI-II, HAM-D-17) were conducted. The questionnaires were used to determine the severity of depression from a subjective perspective (BDI-II) and from the perspective of the treating professionals (HAM-D-17) and to measure clinical improvement/deterioration through CBASP. In addition, patients were screened upon admission for traumatic experiences in childhood/adolescence, which occur frequently in individuals with PDD.

A key finding of our data analysis was the significant clinical improvement in depressive symptoms through CBASP, both in self-ratings (BDI-II) and in external ratings (HAM-D-17). Our results therefore confirm that CBASP is an effective disorder-specific psychotherapeutic approach.

Our data analysis showed an increase in OT plasma levels in the overall sample, but this was modest at an average of 6% and did not differ significantly depending on

response or non-response to CBASP. However, further analysis provided discrete evidence of a positive association between increases in OT plasma levels and clinical improvement in depressive symptoms. This was only true for self-assessment (BDI-II) and especially for men with a higher baseline level of OT. A contrary correlation was not observed in women. In women, however, a positive correlation was found between an increase in OT plasma levels and the severity of depression at admission and discharge (BDI-II) when the baseline level of OT was low.

In contrast to the pilot study by Jobst et al., we found no evidence in our data analysis that OT plasma levels at admission can be used as a predictor of successful psychotherapy, thus this hypothesis appears questionable.

Patients with PDD typically have a higher level of traumatic experiences in childhood/adolescence, which we were able to confirm with our data set (CTQ). Furthermore, there was a correlation between individual CTQ subscales and OT plasma levels at admission, but this was contrary depending on gender. No further correlation between CTQ subscales and OT plasma levels parameters could be detected.

It can be concluded that our results varied primarily depending on gender. The gender-specific roles of OT had already been observed in a few studies. The reasons for this are currently under discussion. For example, a different distribution of oxytocin receptors in certain brain regions in women and men, different binding behavior of OT, or polymorphisms of the OT gene could represent various possibilities and explain the partly contradictory and inconsistent results. In addition, there is still the problem of finding a suitable measurement method and the question of whether peripherally measured OT can reflect central OT. However, in this context, it can be assumed that each measurement method represents a partial aspect of a complex OT system that is not yet fully understood. For this reason, further research is necessary.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10, (S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5., 2015)	17
Abbildung 2: Formen der Chronischen Depression nach Brakemeier et al. (2012); Dunner (2001)	20
Abbildung 3: Gründe für häufiges Scheitern einer Behandlung von PDS, nach Schramm et al. (2020)	24
Abbildung 4: Wahrnehmungsentkopplung nach Klein and Belz (2014)	26
Abbildung 5: Molekularstruktur	29
Abbildung 6: Darstellung der Kerngebiete PVN und SON und deren Axone; nach Brown et al. (2020)	30
Abbildung 7: Zusammenhänge von OT-System und sozialen Interaktionen nach Bertsch and Herpertz (2011)	38
Abbildung 8: Flowchart: Zusammenstellung der Studienpopulation	46
Abbildung 9: Studienablauf	47
Abbildung 10: Boxplot-Diagramm BDI-II und HAMD-17 bei Aufnahme	60
Abbildung 11: Boxplot-Diagramm über Veränderung des BDI-II, HAMD-17	63
Abbildung 12: Kreisdiagramme Responder BDI-II und HAMD-17	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung nach Häuser et al. (2011):	52
Tabelle 2: Baseline demographische und klinische Daten (n = 92), es werden die Mittelwerte (M) mit der Standardabweichung (SD) oder n und die Prozentwerte gezeigt.	57
Tabelle 3: Komorbide Achse-I / II-Störungen; es werden n und Prozentwerte gezeigt	58
Tabelle 4: Baseline BDI-II, HAMD-17 und CTQ; es werden Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) gezeigt	59
Tabelle 5: Korrelationen von OT bei Aufnahme mit BDI-II / HAMD-17 und CTQ bei Aufnahme	62
Tabelle 6: BDI-II/ HAMD-17 Responder/ Non-Responder; Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD)	65
Tabelle 7: BDI-HAMD Diskrepanzen bei Responder / Non-Respondergruppen; Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD)	66
Tabelle 8: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) für Responder und Non-Responder	68
Tabelle 9: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) für vollständiges Ansprechen / Non-Responder	68
Tabelle 10: Korrelationen OT bei Aufnahme / Differenz des OT mit OT-Parameter / klinische Outcome-Parameter	70
Tabelle 11: Korrelationsanalysen von OT bei Aufnahme und Differenz des OT mit klinischen Outcome-Parametern	71
Tabelle 12: Korrelationen zwischen Differenz des OT und klinischen Outcome-Parametern	73
Tabelle 13: Korrelationen von CTQ-Subskalen mit Differenz des OT / BDI-II und HAMD-17	74

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BDI-II	Becks Depressions Inventar II
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
CRF	Corticotropin Releasing Faktor
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELISA	Enzyme-linked-Immunosorbent-Assay
HAMD-17	Hamilton Depressions Skala 17
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD	International Classification of Diseases
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
LDCV	Large dense-core vesicle
MCN	Magnozelluläre Neurone
OT	Oxytocin
OTR	Oxytocinrezeptor
PCN	Parvozellulären Neurone
PDS	Persistierende depressive Störung
PVN	Nucleus paraventricularis
RIA	Radioimmunoassay
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus
SON	Nucleus supraopticus
Tab.	Tabelle

1. Einleitung

Die jährliche Prävalenz einer psychischen Erkrankung bei Erwachsenen in Deutschland liegt bei 27.8% (Jacobi et al., 2016). Vergleicht man diese mit der Prävalenz von Bluthochdruck, die mit 31.8% angegeben wird (Neuhauser et al., 2017), lässt sich festhalten, dass psychische Erkrankungen ebenfalls zu den Volkskrankheiten zählen (Jacobi, 2018). Eine systematische Übersichtsarbeit zeigte, dass Patient*innen mit psychiatrischen Störungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine um 10 Jahre verringerte Lebenserwartung haben und konnten damit belegen, dass psychische Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen weltweit gehören (Walker et al., 2015). Dennoch werden die Auswirkungen psychischer Erkrankungen in der öffentlichen Wahrnehmung oftmals unterschätzt. Ein Grund dafür könnte in der anhaltenden Stigmatisierung psychischer Erkrankungen liegen. Tatsache ist, dass neben dem hohen persönlichen Leidensdruck der Patient*innen auch der gesundheitsökonomische Aspekt eine große Herausforderung für die Gesellschaft darstellt. So entstanden im Jahr 2018 44.4 Milliarden Euro an direkten Gesundheitskosten für diesen Sektor (*Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, 2015). Dazu kommen erhebliche indirekte Kosten: Patient*innen mit psychischen Erkrankungen werden häufiger frühberentet (*Rentenversicherung in Zeitreihen*, 2021) und sind häufiger und länger krankgeschrieben (DAK, 2021).

Es besteht daher ein großes Interesse, wirksame störungsspezifische Behandlungskonzepte in der psychiatrischen Versorgung zu etablieren. Neben der Pharmakotherapie stellt die Psychotherapie einen wichtigen Grundbaustein in der Behandlung dar. Weil die komplexen biologischen Zusammenhänge teils noch weitgehend ungeklärt sind, wird seit Jahren nach möglichen objektiv messbaren Biomarkern in der Psychiatrie gesucht. Im Fokus stehen dabei genetische und epigenetische Variablen (García-Gutiérrez et al., 2020) sowie mögliche biologische Marker wie beispielsweise Neuropeptide (Grinevich & Neumann, 2021). Biologische Korrelate könnten weitreichende Konsequenzen haben: als Ergänzung in der Diagnosefindung, zur Ermöglichung spezifischer Behandlungen und zur Vorhersage des Behandlungserfolges. Von besonderem Interesse ist hierbei das Neuropeptid Oxytocin (OT).

OT spielt eine zentrale Rolle auf dem Gebiet der Geburtshilfe. Seit seiner Entdeckung 1906 waren lange Zeit vor allem die Funktionen des OT bezogen auf die peri- und

postnatale Periode bei Müttern Gegenstand der Forschung. OT fördert beispielsweise die Uteruskontraktion in der Austreibungsperiode während der Geburt und ist verantwortlich für den Milcheinschuss in die Brustdrüsen, der Laktation. Neben diesen klassischen peripheren Effekten wirkt das Hormon an spezifischen Rezeptoren im Gehirn und rückte so vor allem in den letzten Jahrzehnten als Neurotransmitter in den Mittelpunkt des Interesses von Verhaltensforschung und Psychoneuroendokrinologie (Caicedo Mera et al., 2021).

In einer Reihe von Studien wurde der potenzielle Einfluss des hypophysären Hormons und Neurotransmitters OT erforscht und diesem eine zentrale Rolle als Schlüsselbotenstoff für soziale und emotionale Interaktion zugesprochen (Striepens et al., 2011). So steigert OT die Empathiefähigkeit (Hurlemann et al., 2010) und hat eine vertrauensfördernde Wirkung (M. Kosfeld et al., 2005). Es hat einen positiven Einfluss auf die zwischenmenschliche Annäherung und Bindung (Feldman et al., 2007) und wirkt sich fördernd auf die Fähigkeit zur Interpretation von Gesichtsausdrücken (Gregor Domes et al., 2007) und Tonlagen (Hollander et al., 2007) in sozialer Interaktion aus. Sogar antidepressive Effekte werden dem Neuropeptid zugeschrieben (Scantamburlo et al., 2015).

Einige der genannten Funktionen zählen zu elementaren Faktoren für das menschliche Zusammenleben. In Studien konnte belegt werden, dass soziale Beziehungen neben dem Einfluss auf die psychische Gesundheit sogar Einfluss auf die Mortalität haben und als Risikofaktor wie Alkoholabusus oder Nikotinkonsum anzusehen sind (Holt-Lunstad et al., 2010).

Bei psychisch Erkrankten finden sich oft soziale Defizite. Diese Probleme äußern sich je nach Krankheit auf verschiedene Art und Weise, so ziehen sich beispielsweise chronisch depressive Patient*innen aus aktiven zwischenmenschlichen Kontakten eher zurück, sie zeigen sich unterwürfig-feindlich und distanziert (Constantino et al., 2008). Patient*innen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung neigen dazu sich auf instabile Beziehungen einzulassen, was immer wieder in emotionalen Krisen endet. Merkmale von Patient*innen mit Autismus-Spektrum-Störungen sind soziale Defizite in Interaktion und Kommunikation mit anderen.

In einigen Studien konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Veränderungen im OT-System und psychiatrischen Krankheiten hergestellt werden, wenn auch die Ergebnisse inkonsistent waren (Striepens et al., 2011): Bei Patient*innen mit Depression fand sich beispielsweise eine negative Korrelation zwischen dem OT-Plasmalevel und der Symptomschwere von Angst und Depression (Scantamburlo et al., 2007). Im Gegensatz dazu waren bei Patient*innen mit Angststörung höhere OT-Plasmalevel mit höheren Angstsymptomen assoziiert (Hoge et al., 2008). Bei Patient*innen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung zeigten sich niedrigere OT-Plasmalevel verglichen mit gesunden Kontrollen (Ebert et al., 2018).

Diese Befunde führten auch zu der Frage, ob eine therapeutische Intervention mittels OT-Gabe ein möglicher Therapieansatz in bestimmten Bereichen der Psychiatrie darstellen könnte und so eine Psychotherapie augmentieren könnte. Zudem könnte OT als Prädiktor für Therapie-Outcomes relevant sein. Dieses Forschungsprojekt basiert auf einer bereits durchgeführten Pilot-Studie „Oxytocin plasma levels predict the outcome of psychotherapy: A pilot study in chronic depression“ (Jobst et al., 2018), in der bereits erste Hinweise auf OT als möglichen Prädiktor bei Patient*innen mit persistierender depressiver Störung (PDS) gefunden werden konnten. Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die Ergebnisse in einem größeren und unabhängigen Patientenkollektiv zu replizieren und tiefer zu beleuchten.

1.1 Depression

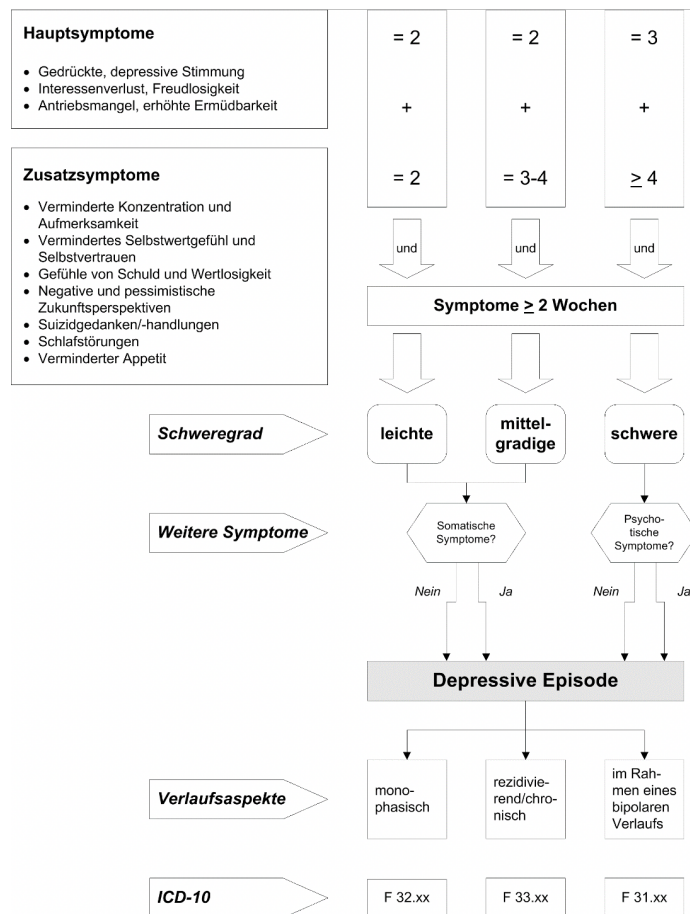
1.1.1 Unipolare episodische Depression

Depressionen zählen nach Angststörungen zu den zweithäufigsten psychischen Erkrankungen in Deutschland (Jacobi et al., 2016). Das Risiko im Leben an einer depressiven Störung zu erkranken, liegt bei 16-20% (Bijl et al., 1998; Ebmeier et al., 2006). In Hinblick auf Lebensbeeinträchtigung und vorzeitigem Tod nimmt diese Gruppe der Erkrankungen 2004 den dritten Platz ein (Lopez & Mathers, 2006). Beurteilungsgrundlage war hier der sogenannte DALY (disability adjusted live years), ein Kennwert aus der Medizin und Gesundheitsökonomie, der „verlorene Lebenszeit“ in Jahre quantifiziert. Die WHO prognostizierte, dass bis zum Jahre 2030 die unipolare Depression verglichen zu allen anderen Erkrankungen den größten Einfluss auf Lebensverkürzung und Lebensbeeinträchtigung haben wird (World Health, 2008).

Depressionen gehören zu den affektiven Erkrankungen und sind gekennzeichnet durch den Zustand von Interesselosigkeit, Antriebsminderung und gedrückter Stimmungslage über mind. 2 Wochen. Neben diesen 3 Hauptkriterien gibt es weitere Symptome, die in der Diagnostik nach ICD-10 (International Classification of Diseases) eine Einteilung in leichte, mittelgradige, und schwere Episode ermöglichen (s. Abb. 1). Im DSM-5 (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders) wird der Begriff der Major Depression analog des ICD-10 eingeteilt und umfasst weitere spezifischere Kategorien für eine Zuordnung (Beispiel: „mit Angst“, „mit gemischten Merkmalen“, „mit melancholischen Merkmalen“ etc.), zudem finden sich hier genauere Differenzierungsmöglichkeiten bezüglich Remission.

Im allgemeinen Sprachgebrauch wird der Begriff der Depression häufig für sehr unterschiedliche Arten der Depression verwendet. Dabei zeigen sich die Verläufe individuell sehr variabel. Man unterscheidet bei den Phasen monophasisch (einmalig) und oligo / polyphasisch (rezidivierend) und bei der Polarität der affektiven Störung unipolare (depressive Erkrankung) und bipolare (manisch-depressive Erkrankung) Verläufe. Bei der unipolaren Depression ist die Voraussetzung, dass es zu keiner Zeit manische Episoden gegeben hat.

Abbildung 1: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10, (S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5., 2015)



1.1.2 Persistierende depressive Störung

Erst seit Ende der 1970er Jahre wurde näher beleuchtet, dass Depressionen nicht nur episodisch auftreten, sondern auch chronische Verläufe nehmen (Weissman & Klerman, 1977). Der Anteil liegt in etwa bei 20-30% (Murphy & Byrne, 2012).

Ein Blick in die Literatur zeigt, dass es lange Zeit keine einheitliche Definition bzw. Konzept in der Klassifizierung zu den chronischen Formen gab. Die ICD und das DSM gebrauchten unterschiedliche Termini, was eine Herausforderung darstellte, Studien zu vergleichen und Erkenntnisse zusammenzuführen.

Die aktuelle Auflage des DSM-5 hat den Begriff „Persistierende depressive Störung“ (PDS) eingeführt und fasst damit erstmals verschiedene chronische Verlaufsformen depressiver Erkrankungsbilder zusammen.

Lange Zeit wurden die chronischen Formen wenig beachtet, wenig diagnostiziert und ungenügend behandelt. Sucht man nach Erklärungen für diesen Umstand, können mehrere Gründe angeführt werden. Einerseits liegt in der Diagnostik der Fokus oft auf schweren akuten Ereignissen und somit stehen akute Episoden im Vordergrund (Schramm et al., 2020). Zudem ist den Patient*innen oft auch der Behandlungsbedarf dieses andauernden depressiven Zustands nicht bewusst, da sie die dysphorische Stimmung womöglich als Charaktereigenschaft sehen (Klein & Santiago, 2003). Tatsache ist, dass persistierende depressive Störungen als beeinträchtigend gelten und mit einem hohen Leidensdruck für Betroffene und auch Angehörige einhergehen.

Die Spontanremission liegt hier bei unter 10% (Schramm et al., 2006). Chronische und nicht-chronische Formen unterscheiden sich in einigen Punkten voneinander. PDS manifestiert sich früher (Satyanarayana et al., 2009), oft bereits in der frühen Adoleszenz, die Patient*innen führen seltener feste Partnerschaften / Ehen (Angst et al., 2009), sind häufiger arbeitslos (Brakemeier et al., 2012), leiden öfter unter Traumatisierungen in der Kindheit (Wiersma et al., 2009), unternehmen häufiger Suizidversuche, werden häufiger stationär behandelt (Klein et al., 1999) und zudem liegt eine höhere Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen vor (Köhler et al., 2019).

McCullough (2000) charakterisierte Patient*innen mit PDS mit folgenden Eigenschaften:

- Ein wiederholter Ausdruck von Hilflosigkeit und Elend
- Ein submissives und überfordertes Verhalten
- Ein auffälliges Misstrauen in zwischenmenschliche Beziehungen
- Eine nahezu unverrückbare Überzeugung, dass nichts getan werden kann, um die Depression unter Kontrolle zu bringen
- Rigide und verfestigte Verhaltensmuster, die weder durch positive noch durch negative Ereignisse beeinflussbar zu sein scheinen

Der meist frühe Beginn, ein häufig langer Diagnoseprozess und der oft lebenslange Verlauf stellen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Die PDS ist verantwortlich für einen großen Anteil an direkten und indirekten Kosten, die in Zusammenhang mit Depressionen entstehen (Schramm et al., 2006).

Die Komplexität dieses Krankheitsbildes erfordert ein spezifisch angepasstes Behandlungskonzept, da die Patient*innen wenig auf Standardtherapien ansprechen (Jobst et al., 2016) und als schwerer behandelbar gelten im Vergleich zur akuten depressiven Episode. Um den Patient*innen eine entsprechende Behandlung zukommen zulassen, ist es essenziell, dass zunächst diese chronischen Formen im klinischen Alltag erkannt und diagnostiziert werden.

1.1.2.1 Epidemiologie

Etwa 20-30% aller unipolaren Depressionen können als chronisch eingestuft werden (Dunner, 2001; Murphy & Byrne, 2012). Die 12-Monatsprävalenz für eine chronische Form liegt bei 1.5 % für depressive Patient*innen (Blanco et al., 2010). Die Lebenszeitprävalenz für eine PDS nach den neuen DSM-5 Kriterien wurde bisher in zwei Studien geschätzt. Diese liegt bei 4.6% (Murphy & Byrne, 2012) versus 18.5% (Vandeleur et al., 2017). Diese hohe Prävalenz erklärt sich nach Vandeleur et al. (2017) durch die Verwendung der retrospektiv ausgewerteten Daten und der Schwierigkeit zwischen intermittierender majorer Depression und PDS zu unterscheiden. Bei der Geschlechteraufteilung ergibt sich in etwa ein Verhältnis von 2:1, das heißt, Frauen leiden – wie auch bei episodischen Depressionen – doppelt so häufig unter PDS wie Männer (Klein & Santiago, 2003; Rubio et al., 2011).

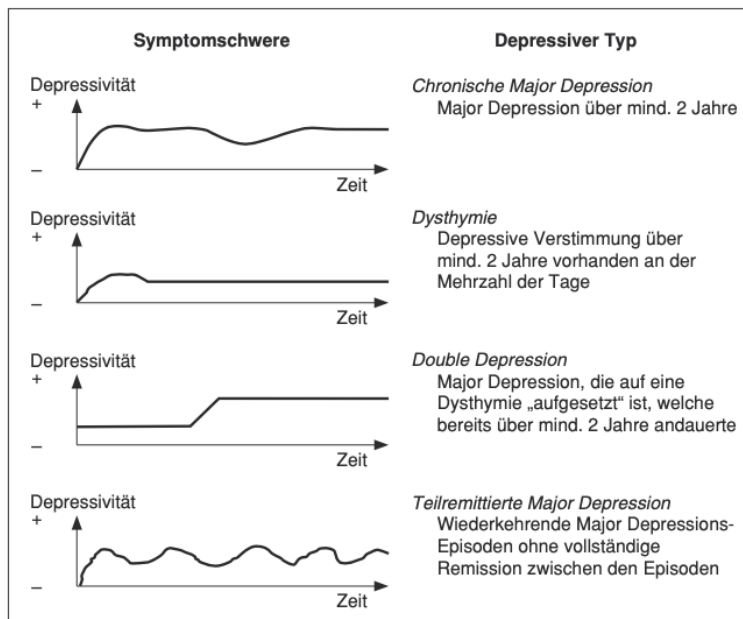
1.1.2.2 Chronische Depression und PDS: Entwicklung der Nosologie

Bevor der Begriff PDS mit dem DSM-5 eingeführt wurde, umfasste der Begriff Chronische Depression im DSM-IV eine heterogene Gruppe entsprechend ihrem Verlauf.

Folgende Subtypen wurden definiert (Dunner, 2001), die aus der Abb. 2 zu entnehmen sind:

- Chronische Major Depression
- Dysthymie
- Double Depression
- Teilremittierte Major Depression

Abbildung 2: Formen der Chronischen Depression nach Brakemeier et al. (2012); Dunner (2001)



Die Diagnose Dysthymie wird seit Einführung im DSM-III kontrovers diskutiert. Kritiker sehen in einer Dysthymie mit milder Symptomatik eher einen Persönlichkeitsstil als eine klinisch relevante affektive Erkrankung (Kocsis & Frances, 1987). Dabei zeigen Patient*innen mit Dysthymie große Beeinträchtigung des sozialen Funktionsniveaus und ungünstigere Krankheitsverläufe im Vergleich zu nicht chronischen Formen (Hellerstein et al., 2010; Leader & Klein, 1996), sodass die Dysthymie nach diesen Autoren als affektive Erkrankung anzuerkennen sei.

In einer prospektiven Follow-up Studie über 10 Jahre wurde beobachtet, dass die einzelnen Subtypen während des Krankheitsverlaufs oft ineinander übergehen (Klein et al., 2006). Demzufolge wurde anhand des DSM-IV eine Differenzierung nach Subtypen vorgenommen, die nicht der Wirklichkeit entsprach und deswegen eine Vereinfachung der Definition nötig machte (Schramm et al., 2020).

1.1.2.3 Diagnostik

Mit der Einführung des DSM-5 wurde versucht der Komplexität der chronischen Verlaufsformen besser gerecht zu werden. Jobst et. al (2016) sehen durch die neue Klassifikation bessere Möglichkeiten zur differenzierteren Behandlung, die vor allem bei diesen langwierigen Verläufen einen wesentlichen Punkt für einen Therapieerfolg darstellen (Jobst et al., 2016). Die Kategorie PDS nach DSM-5 umfasst die verschiedenen Formen der chronischen Major Depression und die Dysthymie aus dem DSM-IV.

Für die Diagnose muss eine depressive Stimmung die meiste Zeit des Tages über mehrere Tage für mehr als 2 Jahre bestehen. Zusätzlich müssen 2 oder mehr der folgenden Symptome vorliegen:

- Geringer Appetit oder übermäßiges Essen
- Insomnie oder Hypersomnie
- Wenig Energie oder Müdigkeit
- Geringes Selbstvertrauen
- Konzentrationsstörungen oder Schwierigkeiten Entscheidungen zu fällen
- Gefühle der Hoffnungslosigkeit

Zudem gibt es weitere Kriterien, die erfüllt sein müssen, um nach DSM-5 eine PDS zu diagnostizieren: Während der 2-Jahresperiode dürfen die Symptome nicht länger als zwei Monate abwesend sein. Die Symptome sind dabei nicht auf eine andere psychiatrische Erkrankung zurückzuführen. Es dürfen keine manischen oder hypomanischen Episoden in der Anamnese vorliegen. Die Kriterien für eine Major Depression können während der zwei Jahre immer erfüllt worden sein. Es sollen eventuelle Differentialdiagnosen wie die Hypothyreose oder ein Drogenabusus ausgeschlossen werden. Die Symptome einer PDS führen zu schwerwiegenden Schäden sozialer, beruflicher, und anderer wichtiger Funktionsbereiche.

Zudem gibt es weitere Zusatzkodierungen, um eine genauere Einteilung der chronischen Formen vornehmen zu können. So wird nach Art der Symptome unterteilt (z.B.: ängstlich, melancholisch, psychotisch etc.), nach dem Beginn (früh: vor Vollendung des 21. Lebensjahres; spät: nach Vollendung des 21. Lebensjahres), nach Grad der Remission und nach dem aktuellen Schweregrad (leicht, mittel, schwer). Einige Details über chronische Subtypen aus dem DSM-IV wurden im DSM-5 aufgegriffen und

bewahrt, da diese oft für die Behandlungsplanung herangezogen wurden (Schramm et al., 2020). So gibt es weiterhin bei Bedarf eine Einteilung nach Art der depressiven Symptomatik (mit reinem dysthymen Syndrom; mit persistierender Major Depression; mit intermittierender Major Depression mit oder ohne aktuelle Episode).

Die ICD-10 sieht eine Klassifizierung chronischer Formen nur begrenzt vor, sie umfasst rezidivierende depressive Störungen (F33) und die Dysthymie (F34.1) als „chronische Verlaufsformen“.

Mit der Einführung der Diagnose PDS durch das DSM-5 kam auch Kritik auf. So forderten manche Autoren eine Abschaffung der Diagnose aufgrund mangelnder Evidenz für eine Zusammenführung der chronischen Major Depression und Dysthymie (Parker & Malhi, 2019). Dysthymie werde mehr als Persönlichkeitsstörung verstanden (siehe Punkt 1.1.2.2). Sie schlagen vor, in einer einheitlichen Depressions-Kategorie einen chronischen Verlauf als spezifischen Subtyp zu führen. Ein Blick in die Literatur offenbart, dass affektive Erkrankungen und damit auch die Depression ursprünglich als vorübergehender Zustand angesehen wurden („episodic und remitting condition“). Zu dieser Sichtweise würde man wieder zurückkehren, wenn die Chronizität – wie oben vorgeschlagen – auf einen Subtyp reduziert wird. Zudem könnten chronische Verläufe dadurch wieder als Ausnahme angesehen werden (Klein, 2020).

1.1.2.4 Therapie

1.1.2.4.1 Klinisches Management

Die Behandlung von PDS umfasst die Pharmakotherapie mit Antidepressiva oder Psychotherapie, entweder einzeln oder in Kombination. Studien zeigten, dass Patient*innen am meisten von einer Kombinationstherapie profitieren (Kriston et al., 2014; Spijker et al., 2013). Im Vergleich zur medikamentösen Monotherapie konnte die Kombinationstherapie mit Psychotherapie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen erzielen (Molenaar et al., 2007; von Wolff et al., 2012). Bei einem direkten Vergleich von einer Monotherapie Psychotherapie mit einer Monotherapie Pharmakotherapie konnten Cuijpers et al. (2010) in einer Meta-Analyse die Überlegenheit der Pharmakotherapie (SSRIs) feststellen, allerdings war dies aus-

schließlich auf Patient*innen mit Dysthymie zurückzuführen. Auch eine weitere Metaanalyse schlussfolgerte, dass eine medikamentöse Monotherapie bei rein dysthymen Verläufen möglicherweise bevorzugt werden sollte (Kriston et al., 2014). Im Vergleich zu episodischen Verläufen gilt die PDS als schwer behandelbar, und benötigt längere Behandlungsdauer und höhere Dosen in der Pharmakotherapie (Dunner, 2001). Gründe für das häufige Scheitern einer Therapie bei Patient*innen sind in der Abb. 3 aufgelistet. Patient*innen mit PDS zeigen zudem ein schlechteres Ansprechen auf traditionelle Psychotherapien wie beispielsweise die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) (Jobst et al., 2016).

In den letzten Jahren konnte sich vor allem das von McCullough entwickelte störungsspezifische CBASP (Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy) Konzept durchsetzen. CBASP stellt Charakteristika, die häufig mit Patient*innen mit PDS assoziiert werden, ins Zentrum der Behandlung und ist dementsprechend insbesondere auf die speziellen Bedürfnisse chronisch depressiver Patient*innen zugeschnitten. Auch bei CBASP zeigte sich eine Kombinationstherapie einer Monotherapie überlegen. Allerdings konnten Furukawa et al. (2018) zeigen, dass bei bestimmten Subgruppen der Patient*innen mit PDS, hinsichtlich hoher Abbruchquoten bei Kombinationstherapie, eine alleinige Pharmakotherapie eine bevorzugte Option sein könnte. Zudem beobachteten die Autor*innen, dass bei mittelschwerer Depression und leichter Angst eine Kombinationstherapie oder CBASP alleine, deutliche Vorteile gegenüber einer alleinigen medikamentösen Behandlung hat. Somit scheint der Effekt von einer Monotherapie dabei von zahlreichen Faktoren abhängig zu sein (Furukawa et al., 2018).

Abbildung 3: Gründe für häufiges Scheitern einer Behandlung von PDS, nach Schramm et al. (2020)

Verzögerter Behandlungsbeginn

- Betroffene suchen häufig mehrere Jahre nach Auftreten der Störung keine Hilfe auf
- Ein verzögerter Behandlungsbeginn kann zu einem weniger erfolgreichem Therapie-Outcome führen als bei Patient*innen, bei denen keine Verzögerung vorliegt, selbst wenn eine angemessene Behandlung durchgeführt wird.

Geringe Motivation

- Die meisten Patient*innen mit PDS betrachten Dysphorie als Teil ihrer Persönlichkeit und dementsprechend als nicht behandlungsrelevant
- Pessimistisches Denken führt bei den Patient*innen zu Passivität und reduzierter Motivation (z.B. „nichts was ich tue macht einen Unterschied oder bringt eine Veränderung“)

Stigma: Behandlungsresistenz

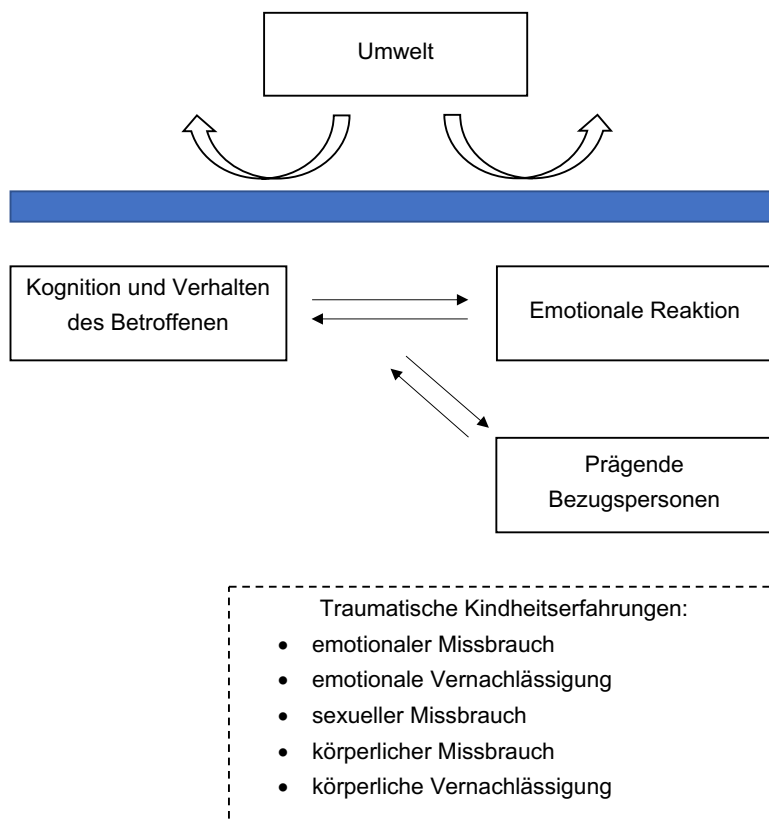
- Kann dazu führen, dass Pessimismus die therapeutische Beziehung dominiert
- Spezifische Merkmale, die die Behandlung erschweren (Bsp.: traumatische Erfahrungen in Kinder- und Jugendzeit, höhere psychische Komorbiditäten, kleinere Sozialnetzwerke, höherer Neurotizismus und niedrigere Extraversion etc.)
- Unzureichende Behandlungsdauer

1.1.2.4.2 Spezifisches Psychotherapie Programm: CBASP

CBASP ist ein von McCullough entwickeltes Behandlungskonzept, das speziell für chronisch depressive Patient*innen konzipiert wurde (McCullough, 2000). Die Abkürzung CBASP steht dabei für Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy. Der Fokus dieser Therapie liegt auf der Annahme, dass chronisch depressive Patient*innen charakteristische Defizite im interpersonellen Bereich haben und somit Schwierigkeiten in der Gestaltung funktionierender zwischenmenschlicher Beziehungen (Klein & Schramm, 2017). McCullough beobachtete während Therapien mit chronisch depressiv Erkrankten stereotype und dysfunktionale Äußerungen: „Warum klappt bei mir nie etwas?“ oder „Es hat keinen Sinn, ich werde immer depressiv bleiben“ und beschrieb das Patientenkollektiv mit zwei Aussagen. Zum einen bezieht sich McCullough auf die Entwicklungstheorie von Piagets, und verglich die zwischenmenschlichen Fähigkeiten der Patient*innen mit denen von Kindern im präoperativen Stadium (Piaget, 1981). Zum anderen verwendet er den Begriff der Wahrnehmungs-entkopplung (McCullough, 2003).

Typische Kennzeichen des präoperativen Stadiums sind geringere Empathiefähigkeit, Egozentrismus in Eigen- und Fremdwahrnehmung, unter Stress reduzierte affektive Kontrolle und Denkprozesse, die kaum durch die Denkweise und Logik ihrer Gesprächspartner*innen beeinflusst werden können (Schramm et al., 2006). Unter der Wahrnehmungsentkopplung wird eine kognitiv-emotionale Abkapselung von der sozialen Umwelt verstanden, welche oft in einer Isolation der Patient*innen mündet. Diese verlieren den Kontakt mit der Umwelt und gleichzeitig werden Reize aus der Umwelt nicht mehr direkt wahrgenommen (Klein & Schramm, 2017). Mögliche Ursachen liegen in frühen Traumatisierungserfahrungen in Form von emotionalem Missbrauch und Vernachlässigung, körperlichem Missbrauch und Vernachlässigung sowie sexuellem Missbrauch durch nahestehende Bezugspersonen (Schramm et al., 2015). Die Bewertungen und Handlungen von Patient*innen mit PDS erfolgen nach gewissen Stereotypen, die sich durch Lernerfahrung eingeprägt haben. So reagieren Patient*innen bei emotionalem Stress oder Interaktion mit Menschen mit denselben Mustern, wie sie es bereits in früheren Situationen gemacht haben, und weniger auf die Impulse aus der Umwelt (Klein & Schramm, 2017). Die Abbildung 4 verdeutlicht die Zusammenhänge.

Abbildung 4: Wahrnehmungsentkopplung nach Klein and Belz (2014)



Für McCullough ist die kognitive Entwicklung vor dem Hintergrund der prägenden Beziehungserfahrungen unterbrochen worden und verbleibt in einem Stadium, das ihn aktuell behindert, neue korrigierende interpersonelle Erfahrungen zu machen.

Ziele von CBASP sind vor allem das Erlernen von neuem interpersonellen Verhalten und die Umstrukturierung kognitiver Verarbeitungsprozesse.

Die Therapie vereint kognitive, behaviorale, psychodynamische und interpersonelle Ansätze (Klein & Schramm, 2017). Drei zentrale Bausteine stellen die Situationsanalyse, interpersonelle Diskriminationsübungen und der Aufbau von Verhaltensfertigkeiten dar. Auf Basis des ursprünglich ambulanten Therapiekonzepts wurde ein multidisziplinäres stationäres 3-monatiges Therapieprogramm entwickelt, welches neue Gruppenformate integriert. Die Gruppenformate ermöglichen den Patient*innen durch Rollenspiele und Empathietraining, Verhaltensfertigkeiten in Interaktion mit anderen Patient*innen zu lernen.

In einer groß angelegten randomisierten kontrollierten Studie konnte eine gute Wirksamkeit gezeigt werden (Keller et al., 2000). Hier wurden 681 Patient*innen drei verschiedenen Therapiegruppen zugeordnet. Eine Gruppe wurde mit alleiniger Psychotherapie behandelt (CBASP), eine Gruppe mit Nefazodon (dualserotonerges Antidepressivum) in Monotherapie behandelt und die dritte Gruppe erhielt eine Kombinationstherapie aus beiden oben genannten Verfahren. Dabei erwies sich die Monotherapie mit CBASP genauso wirksam wie die Monotherapie mit Nefazodon. Eine Kombinationsbehandlung erzielte die deutlichsten Effekte. Die Remissionsraten (Hamilton Depressionsskala) lagen bei CBASP bei 24%, bei Nefazodon 22% und bei der Kombinationstherapie 42%. Weitere Studien verglichen verschiedene Psychotherapiekonzepte, die lange Zeit bereits in der Behandlung von episodischen Depressionen etabliert sind, und gaben durchwegs Hinweise auf die Überlegenheit des spezifischen CBASP-Konzeptes für Patient*innen mit PDS (Michalak et al., 2015; Wiersma et al., 2014). Ein Vergleich mit der Interpersonellen Psychotherapie zeigte einen deutlicheren Rückgang der Depressionsschwere in der Selbstbeurteilung bei CBASP (Schramm et al., 2011).

Gründe dafür könnten in der besonderen Berücksichtigung der Pathogenese bei Patient*innen mit PDS liegen. So würden bei klassischen Psychotherapien, wie der Kognitiven Verhaltenstherapie oder der Interpersonellen Therapie, typische Schwierigkeiten, wie die „innere Abschottung“, die mangelhafte Erfahrungsverarbeitung oder die Übertragung von früheren Beziehungserfahrungen auf heutige Beziehungen nicht ausreichend berücksichtigt (Brakemeier et al., 2012). McCullough begründet die mangelnde Wirksamkeit etablierter Psychotherapien mit der präoperatorischen Sichtweise, die es Patient*innen mit PDS schwer macht eine effektive therapeutische Kommunikation zu ermöglichen (Schramm et al., 2006).

1.2 Oxytocin

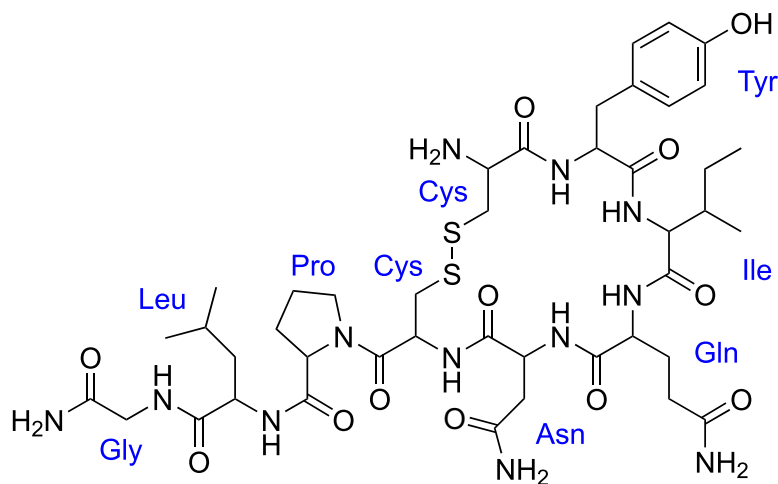
1.2.1 Geschichte

Der Begriff OT leitet sich von den zwei Wörtern „oxys“ und „tokos“ aus dem Altgriechischen ab und bedeutet „schnelle Geburt“. Historisch geht der Begriff auf die ersten Entdeckungen des Briten Sir Henry Hallett Dale zurück. Dieser beobachtete in Tierexperimenten, dass „Extracts“ aus der hinteren Hypophyse in schwangeren Ratten, Katzen, Hunden und Hasen zu einer Uteruskontraktion führten, nachdem er diese intravenös verabreichte (Dale, 1906). Basierend auf Dales Erkenntnissen, war der Gynäkologe William Blair-Bell der erste, der das „posterior pituitary extract“ bei schwangeren Frauen einsetzte und die Hypothese vertrat, dass OT neben der wehenfördernden Eigenschaft auch bei postpartalen Blutungen und Uterusatonie im klinischen Alltag von Nutzen sein könnte (Bell, 1909). 1911 wurde der Einfluss auf die Milchejektion bei Müttern als weitere Eigenschaft entdeckt (Mackenzie, 1911). Eine Identifikation der neun Aminosäuren des OT gelang 1953 erstmals durch Du Vigneaud et al. (1953), der dafür 1955 mit dem Nobelpreis in Chemie ausgezeichnet wurde (*Nobelprize.org : the Official Website of the Nobel Prize*). Seit der Entdeckung vor über 100 Jahren ist das Neuropeptid Gegenstand intensiver Forschung geworden, da es sich vor allem in den letzten Jahrzehnten einen Namen als „prosoziales Hormon“ gemacht hat und verschiedene Einflüsse auf unser Verhalten und soziale Interaktion hat (Steinbach & Maasen, 2018).

1.2.2 Struktur

Bei OT handelt sich um ein Nonapeptid, das aus 9 Aminosäuren mit der Sequenz Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH₂ und einer internen Disulfidbrücke besteht (siehe Abb. 5). Das Antidiuretische Hormon ADH (Vasopressin) ist im Aufbau sehr ähnlich und unterscheidet sich nur in 2 Aminosäuren.

Abbildung 5: Molekularstruktur

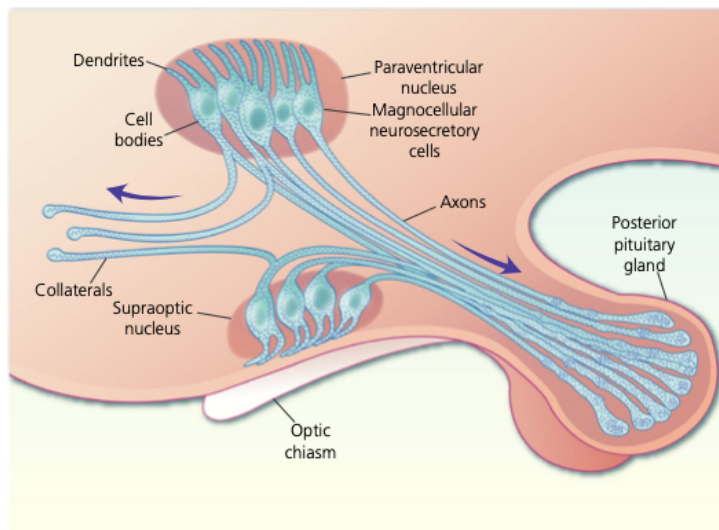


1.2.3 Biochemie: Synthese, Freisetzung und Rezeptor

Gebildet wird OT in den magnozellulären Neuronen (MCN) des Nucleus paraventricularis (PVN) und Nucleus supraopticus (SON) in der vorderen Kerngruppe im Hypothalamus. Zunächst erfolgt die Synthese eines Vorläuferproteins, das anschließend im Golgi-Apparat in OT und Neurophysin-1 gespalten wird. Der Großteil des OT wird entlang des Infundibulums über Axone in die Neurohypophyse transportiert (Lüllmann-Rauch, 2019). Hier werden sie in sog. „large dense-core vesicle“ (LDCV) gespeichert und bei adäquaten Stimuli in nahegelegene Kapillaren freigesetzt. Das Neurophysin-1 ist dabei vermutlich für das Verpacken und die Speicherung des OT in den LDCV zuständig (Renaud & Bourquet, 1991). Es konnte zudem gezeigt werden, dass mehrere Axone aus den MCN in weitere Bereiche des Gehirns projizieren: Mediale Amygdala, zentrale Amygdala, Nucleus accumbens und das laterale Septum (Brown et al., 2020). Die Abb. 6 zeigt schematisch die beiden Kerngebiete, aus denen ein Teil der Axone in die Neurohypophyse laufen und ein Teil in andere Hirnregionen zielt. Neben der Freisetzung an den Axonenden spielt die Sekretion über Dendriten eine wesentliche Rolle (Meyer-Lindenberg et al., 2011). Dendriten aus den MCN des SON bündeln sich ventral an einer glösen Lamina, und MCN des PVN reichen mit ihren Dendriten bis zur subependymalen Region des dritten Ventrikels. Es wird angenommen, dass OT hier über parakrine und autokrine Sekretion in das Liquorsystem und in den Extrazellulärraum gelangt. So wirkt OT zum einen modulierend auf die MCN, die OT freisetzen und zum anderen moduliert OT benachbarte Neuronengruppen (Brown et al., 2020). Die

dendritische Sekretion ist dabei unabhängig von der axonalen Sekretion (Sabatier et al., 2013). Die für die Sekretion notwendigen, mit OT bepackten LDCV finden sich auch an Nervenendigungen, Dendriten, Axone, Soma und ermöglichen so eine weite Verbreitung des OT (Stevens et al., 2013).

Abbildung 6: Darstellung der Kerngebiete PVN und SON und deren Axone; nach Brown et al. (2020)



Außerdem wurde eine zweite Neuronengruppe entdeckt, die OT bildet: parvocelluläre Neurone (PCN) im PVN. Hier bestehen keine Axonverbindungen zur Neurohypophyse. Es zeigte sich, dass ein Teil der Axone aus den PCN zur stark vaskularisierten Eminentia Mediana führen, und dort OT in das Portalsystem der Hypophyse freigesetzt wird und so kontrollierend auf die Sekretion von Hormonen der Adenohypophyse wirken (Brown et al., 2020). Ein anderer Teil der Axone führt zum Hirnstamm, wo autonome Funktionen wie Atmen (Mack et al., 2002), Essensverhalten (Blevins et al., 2004), kardiovaskuläre Reaktionen (Petersson, 2002) und gastrointestinale Funktionen (Welch et al., 2014) beeinflusst werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass PCN die Aktivität von MCN beeinflussen bzw. steuern können (Eliava et al., 2016). Neben den PVN und SON als Orte zentraler Synthese, konnten auch andere Gewebetypen in der Peripherie als Bildungsorte identifiziert werden. Dazu gehörten das Herz, Hoden, Corpus luteum, Uterus, Plazenta, Nebenniere, dermale Fibroblasten und Keratinozyten sowie der Thymus (Jurek & Neumann, 2018).

OT bindet an den OT-Rezeptor (OTR), der zu den klassisch Gq-gekoppelten Rezeptoren gehört, die über Aktivierung von Phospholipase C wirken (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Bei Aktivierung des OTR kommt es je nach Gewebe zu unterschiedlichen Wirkungen. Beendet wird die Signaltransduktion durch Internalisation und Downregulation (Fahrenholz, 2001). OTR finden sich beim Menschen zum einen im Gehirn und in der Peripherie. Folgende Lokalisationen wurden im menschlichen Gehirn gefunden: Amygdala, Hypothalamus, Präfrontaler Cortex, Septum, anteriorer zingulärer Cortex, Nucleus nervus hypoglossus und Nucleus tractus solitarius (Boccia et al., 2013). In der Peripherie fanden sich OTR in folgenden Gewebearten: Kardiomyozyten, dermale Fibroblasten und Keratinozyten, Uterus, Nebenniere, Retina, Osteoklasten / -blasten, Adipozyten, intestinales System und weitere (Jurek & Neumann, 2018).

Einen modulierenden Einfluss auf OTR, indem die Affinität gesteigert wird, wurde bei den Steroidhormonen, allen voran dem Östrogen beobachtet (Fahrenholz, 2001). OT bindet aufgrund seiner ähnlichen molekulargenetischen Struktur auch an Vasopressin Rezeptoren AVPR1A, AVPR1B, AVPR2A und AVPR2B (Ocampo Daza et al., 2012). Allerdings besteht die höchste Affinität zum OTR (Carter et al., 2020).

Zahlreiche Studien fanden in den letzten Jahren einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen im OTR und verschiedenen Verhaltensmustern im Menschen. Es zeigte sich, dass ein Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) rs53576 das OTR-Gen mit Defiziten in Empathie, Bindungsverhalten und maternalem Verhalten assoziiert war (Tost et al., 2010). Auch psychiatrische Erkrankungen wie die Depression oder die Autismus-Spektrum-Störung, die geprägt von sozialen Defiziten sind, waren vermehrt mit spezifischen SNPs im OTR-Gen assoziiert (Al-Ali et al., 2022; Costa et al., 2009). Zudem werden epigenetische Regulationsmechanismen des OTR-Gens in Verbindung mit Modulation menschlicher Verhaltensweisen und Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen gebracht (Klengel & Binder, 2015). So wurde eine geringere Methylierung im OTR-Gen bei Depressionen und ängstlichem Verhalten beschrieben (Kumsta et al., 2013). Insgesamt jedoch befindet sich die Forschung der genetischen und epigenetischen Grundlagen des OT-Systems im Anfangsstadium und bedarf weiterer Studien.

1.2.4 Physiologische Wirkungen

Im Körper nimmt OT die Rolle eines zentralen Neuropeptids und peripheren Hormons ein. Die weitläufige Verteilung an OTR lässt ein großes Wirkungsspektrum vermuten, welches in diesem Kapitel näher erläutert werden soll.

1.2.4.1 Periphere Wirkungen

OT ist ein potentes Uterotonikum, und wird in der Geburtshilfe als Medikament eingesetzt, um beispielsweise eine Geburt einzuleiten oder insuffiziente Wehentätigkeit zu verstärken. Neben der Funktion in der Austreibungsperiode unterstützt OT die Ausstoßung der Plazenta und verhindert durch Blutgefäßkonstriktion postpartale Blutungen. Über einen neuroendokrinen Reflexbogen, ausgelöst durch Saugen des Babys an der Brustwarze, wird in der Neurohypophyse vermehrt OT in die Blutbahn freigesetzt (Hauser et al., 2012). Dies bewirkt eine Kontraktion der myoepithelialen Zellen und regt damit die Milchsekretion an. Auf molekularer Ebene führt das vermehrte Östrogen am Ende der Schwangerschaft zu einer gesteigerten OTR-Expression im Uterus (Richter et al., 2004) und auch in den myoepithelialen Zellen der Brustdrüse (Soloff, 1982). Auch bei Männern scheint OT eine Rolle bei der Fortpflanzung zu spielen: Es erhöht den Spermien-Transport und induziert die Erektion (Thackare et al., 2006). Zudem hat sich ein Zusammenhang zwischen dem OT-System und der Entwicklung der benignen Prostatahyperplasie gezeigt (Li et al., 2018).

Außerdem wird OT assoziiert mit kardioprotektiven Faktoren, da es langfristig den Blutdruck und den Puls senkt (Petersson et al., 1996). Wang et al. (2019) sprechen OT in der Pathophysiologie von Atherosklerose einen verlangsamen Effekt zu. Zudem wurde ein positiver Effekt auf Wundheilung beschrieben (Gouin et al., 2010). In einigen Studien wurde OT in Kontext mit verschiedenen Krebstypen untersucht und Hinweise auf eine schützende Funktion gefunden. Bei Patientinnen mit Ovarial-Carcinom wurde ein höherer OT-Spiegel im Aszites mit niedrigerem Tumor Interleukin-6 und längerem Überleben assoziiert (Cuneo et al., 2019). Zahlreiche Lehrbücher der Gynäkologie zählen Stillen zu den protektiven Faktoren bei Mamma-Carcinom. Ein Grund dafür könnte im OT-System liegen: es hat sich gezeigt, dass OT die Proliferation von Zellen des Mamma-Carcinoms inhibiert (Cassoni et al., 2004).

Tierstudien haben Hinweise auf analgetische Wirkungen von OT gezeigt. Bei akuten Schmerzen aktiviert eine spezifische Gruppe der PCN im PVN Neurone des SON, die über den Weg der Neurohypophyse OT ins Blut ausschütten. Zudem projizieren diese Neurone Axone in das Rückenmark und haben dort inhibierende Eigenschaften bezüglich Schmerzwahrnehmung in der Peripherie (Eliava et al., 2016). Meguro et al. (2018) postulierten, dass OT einen modulierenden Effekt auf Opioid-Rezeptoren hat und so die Signalwege beeinflussen könnte. Bei manchen Wirkungen des OT-Systems scheint eine strikte Teilung in peripher und zentral nicht sinnvoll, da sie eng in Zusammenhang stehen wie beispielsweise die Rolle des OT im autonomen Nervensystem. In Studien haben sich enge Verflechtungen des OT-Systems mit dem autonomen Nervensystem gezeigt (Carter et al., 2020). OT kommt eine Rolle in der Regulation von Funktionen wie z.B. Atmen, Essensverhalten, kardiovaskuläre Reaktionen, und intestinale Funktionen zu (siehe Kapitel 1.2.3). Über die Hypothalamus-Neurohypophysen-Achse soll OT durch seine Integration in endokrine, vegetative und metabolische Prozesse auch für das Immunsystem von Bedeutung sein (Li et al., 2017).

1.2.4.2 Zentral

Vor allem in den letzten Jahrzehnten zeigte sich, dass OT neben der Wirkung in der Peripherie in verschiedene Prozesse des zentralen Nervensystems involviert ist. Ihm wird eine Schlüsselrolle in der Evolution und Regulation von sozialer Kognition und Sozialverhalten zugeschrieben (Meyer-Lindenberg et al., 2011).

1.2.4.2.1 Oxytocin und Stressreaktion

OT scheint einen Einfluss auf endogene Stressregulation zu haben. Stillende Mütter zeigten eine abgeschwächte ACTH- und Cortisolausschüttung auf psychosoziale Stressoren (Heinrichs et al., 2001). Bei einer randomisiert-kontrollierten Studie erhielten 37 männliche Probanden 50 min vor einem Stresstest intranasal entweder OT oder ein Placebo, zudem bekam ein Teil während dieser Vorbereitungsphase soziale Unterstützung durch einen Freund. Besonders eine Kombination aus OT und sozialer Unterstützung scheint zu deutlich geringeren Anstiegen des Cortisols zu führen (Heinrichs et al., 2003).

Stressreaktionen werden über einen komplexen endokrinologischen Regelkreis, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA), gesteuert. Über Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) aus dem PVN wird Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) freigesetzt, dies bewirkt unter anderem eine Freisetzung von Cortisol in der Nebennierenrinde und aktiviert den Sympathikus. In Tierstudien wurde beobachtet, dass OT als Antwort auf den Stimulus Stress die HPA inhibiert und in Folge die Cortisolausschüttung sinkt (Neumann et al., 2000; Windle et al., 1997). Dabrowska et al. (2011) zeigten einen reziproken Zusammenhang zwischen OT-System und CRF-System, die beide im PVN des Hypothalamus liegen.

1.2.4.2.2 Oxytocin und Angstreaktion

Im Kapitel 1.2.3 wurde aufgezeigt, dass Verbindungen des OT-Systems unter anderem zu den Amygdalae bestehen. Die Amygdalae liegen paarig im Temporallappen und gehören zum limbischen System. Sie spielen eine zentrale Rolle in der Furchtkonditionierung und sind an der emotionalen Bewertung sowie Wiedererkennung von Situationen und an der Analyse eventueller Gefahren beteiligt (Janak & Tye, 2015). In Tiermodellen wurde beobachtet, dass Angst auslösende Stresssituationen Stimuli für das OT-System darstellen und zu einer Steigerung in der Freisetzung von OT im PVN, SON und in limbischen Regionen wie den Amygdalae führen (Engelmann et al., 2004; Neumann, 2007). Das freigesetzte OT scheint eine zentrale Rolle in der Angstbewältigung zu haben. Tier-Studien haben gezeigt, dass eine Gabe von OT anxiolytische Effekte hatte und angstbezogenes Verhalten reduzierte (McCarthy et al., 1996; Ring et al., 2006). In Neuroimaging-Studien am menschlichen Gehirn konnte eine Verringerung der Reaktivität der Amygdala nach intranasaler Verabreichung von OT festgestellt werden (G. Domes, M. Heinrichs, J. Gläscher, et al., 2007). In einer weiteren Studie zeigte OT einen abschwächenden Einfluss auf die Verbindung zwischen Amygdala und Hirnstammregionen, die Angstreaktionen im autonomen Nervensystem und somit auch Angst bezogene Verhaltensweisen koordinieren und regulieren (Kirsch et al., 2005). Eckstein et al. (2019) postulieren, dass OT neben den bekannten Effekten in Regulation von Angst und Stressreaktionen komplementäre Effekte auf das „safety-learning“ hat. Dies steht für einen Lernprozess, bei dem ein Reiz von Beginn an mit Sicherheit assoziiert wird, und somit das Nicht-Auftreten von potenziell gefährlichen oder aversiven Stimuli vorhersagt.

1.2.4.2.3 Oxytocin und parentales Verhalten

Im Leben eines Menschen stellt die Mutter-Kind Bindung den ersten sozialen Kontakt eines Babys dar. Bosch and Young (2017) stellten die These auf, dass mit dieser Bindung der Grundstein für das Bindungsverhalten im Erwachsenenalter gelegt wird. OT spielt dabei eine zentrale Rolle.

In Tierversuchen mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine Unterbrechung der OT-Signalwege über eine pharmakologische oder genetische Blockade zu einer Störung mütterlichen Verhaltens führte. Ein normales mütterliches Verhalten konnte durch eine subkutane OT-Injektion wiederhergestellt werden (Ross & Young, 2009). Beim Menschen scheinen hohe OT-Level im ersten Trimester und im 1. Monat postpartum mit bestimmten Mustern mütterlichen Verhaltens (z.B. Laute, Blicke und Berührungen) zu korrelieren (Feldman et al., 2007). Die Wirkung des OT in diesem Kontext beschränkt sich nicht auf die Mütter, sondern führt auch bei Vätern zu einer höheren Bereitschaft für das Baby, was in positiveren Interaktionen resultiert (Naber et al., 2010).

Der Einfluss von OT auf Cortisolausschüttung über die HPA-Achse wurde unter 1.2.4.2.1 dargestellt. In einer Studie mit 20 Proband*innen, zeigte sich, dass dieser inhibierende Effekt von OT auf Cortisol bei Proband*innen, deren Eltern sich geschieden hatten, deutlich reduzierter war als im Vergleich zu den Proband*innen, deren Eltern nicht geschieden waren. Dies ließ die Autor*innen die Hypothese aufstellen, dass Veränderungen im Kontext familiärer Beziehungen und Bindungen einen Einfluss auf die Sensitivität von zentralen OTR haben (Meinlschmidt & Heim, 2007).

1.2.4.2.4 Oxytocin und soziale Interaktion

Beobachtungen aus Tierstudien weisen darauf hin, welche zentrale Rolle OT in Beziehungsaufbau, Partnerschaft und Sexualverhalten einnimmt (Jurek & Neumann, 2018). Bei Wühlmäusen war OT essentiell für den Aufbau von Beziehungen (Insel et al., 1998). Bei Partnerschaften zwischen Menschen wurde OT eine stabilisierende Funktion zugesprochen (Jurek & Neumann, 2018; Kreuder et al., 2017). So zeigte sich bei einer Studie gesteigerte positive Kommunikation zwischen Mann und Frau in einem Beziehungsstreit, nachdem OT intranasal verabreicht wurde. Zudem wurden niedrigere Cortisol-Level im Speichel beobachtet als in der Kontrollgruppe (Ditzen et al.,

2009). Weitere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen OT und einer verbesserten Interaktion in Partnerschaften zeigen (Ditzen et al., 2013; Kreuder et al., 2017). Ein deutlicher Anstieg der OT-Level bei einem Orgasmus sowohl beim Mann als auch bei Frau (Caruso et al., 2018; Krüger et al., 2003) wurde beobachtet.

OT ist vor allem in der Populärwissenschaft bekannt als „Kuschelhormon“, was mit oben genannten Studien zumindest auch in Teilen bestätigt werden kann.

OT wird auch mit einer Reihe anderer Aspekte aus dem Kontext sozialer Interaktion assoziiert. Es soll positive Einflüsse auf Vertrauen, Empathie, soziale Wahrnehmung und das soziale Gedächtnis haben. Zudem wird es in Verbindung mit prosozialen Verhaltensweisen gebracht.

Unverzichtbar für den Aufbau funktionierender und stabiler Beziehungen zwischen Menschen ist gegenseitiges Vertrauen. Michael Kosfeld et al. (2005) konnten in einer Studie mit einem monetären Spielparadigma zeigen, dass durch Verabreichung von OT das Vertrauen von Probanden in andere Personen deutlich gesteigert wurde, dies aber nicht zu einer allgemein gesteigerten Risikobereitschaft führte.

Traumatische Erfahrungen in der Kindheit wurden mit Defiziten im Vertrauen assoziiert, es konnte sich allerdings zeigen, dass dieser Zusammenhang vor allem bei Kindern mit bestimmten SNP im OTR beobachtet wurde (Zheng et al., 2020). Hurlemann et al. (2010) zeigten Wirkungen auf die Empathie und postulierten in einer Studie mit einem gesunden Kollektiv, dass intranasales OT vor allem die emotionale Empathie beeinflusst. Signifikante Effekte auf die kognitive Empathie wurden nicht beobachtet. Kognitive Empathie bedeutet, dass man versteht, was in anderen vorgeht, während die emotionale Empathie beschreibt, dass man fühlt was in anderen vorgeht (Ekman, 2007).

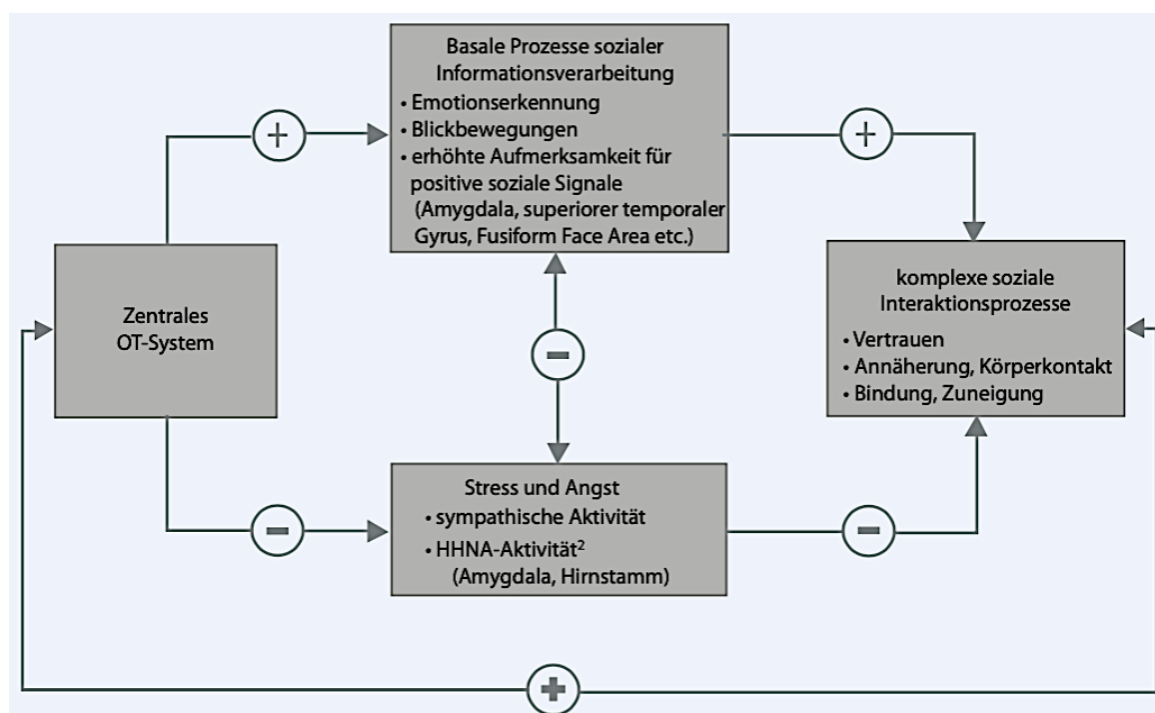
Der Gesichtsausdruck des Menschen spiegelt seine Emotionen wider und ist bedeutend für die nonverbale Kommunikation. Das Erkennen und Interpretieren (= Decoding) von sozialen Signalen wie z.B. Gesichtsausdrücken ist elementar im Aufbau von Sozialkontakten. In einem Verhaltensexperiment konnten deutliche Verbesserungen im „Decoding“ bei Proband*innen, die intranasal OT erhielten, beobachtet werden (G. Domes, M. Heinrichs, A. Michel, et al., 2007).

Einen positiven Einfluss von OT auf das soziale Gedächtnis konnte in einigen Tierstudien demonstriert werden. OT-Knockout-Mäuse wiesen einen Rückgang der sozialen Lern- und Gedächtnisfähigkeiten auf, während sich für das nicht soziale Lernen keine Veränderung zeigte (Ferguson et al., 2000; Lee et al., 2008). In Studien mit Menschen wurde versucht, diese Ergebnisse zu replizieren: Savaskan et al. (2008) zeigten gesunden Proband*innen Bilder von Männern mit verschiedenen Emotionen (fröhlich, wütend und neutral). Proband*innen, die daraufhin intranasal OT erhielten, zeigten eine Verbesserung in der unmittelbaren (nach 30 min.) und späteren (nach 24 h) Identifizierung der Gesichter im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. Dies traf nur für die Identifikation von neutralen und wütenden Gesichtern zu, nicht jedoch für fröhliche Gesichter.

1.2.4.2.5 Zusammenfassung: Schema

Insgesamt nimmt OT eine vermittelnde Funktion ein. Es ist in zahlreiche Prozesse und Abläufe sowohl zentral als auch peripher integriert und in seiner Komplexität bis heute nicht vollständig verstanden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt wird versucht die Wirkweisen des OT über verschiedene Hirnregionen und über das autonome Nervensystem in Zusammenhang mit Verhalten / sozialer Interaktion zu bringen. Obgleich ein solcher Zusammenhang als unumstritten gilt, ist das genaue Zusammenwirken verschiedener neurobiologischer Faktoren weiterhin ungeklärt, so dass weitere Forschung auf dem Gebiet der Neuroendokrinologie und Verhaltensbiologie notwendig ist. Als gesichert gilt, dass OT komplexe soziale Interaktionsprozesse maßgeblich beeinflusst. Die Zusammenhänge zwischen OT-System und sozialen Interaktionsprozessen werden in Abb. 7 nach Bertsch and Herpertz (2011) dargestellt. Im Sinne einer positiven Feedback Schleife führen prosoziale Verhaltensweisen zu einer weiteren zentralen OT-Ausschüttung. Störungen im OT-System führen zu Stressreaktion und Angst, die daraufhin zu Problemen in sozialen Interaktionsprozessen führen und soziale Informationsverarbeitung beeinträchtigen. Eine höhere OT Ausschüttung kann mit einer verbesserten sozialen Informationsverarbeitung einhergehen, die wiederum zu prosozialen Verhaltensweisen führen.

Abbildung 7: Zusammenhänge von OT-System und sozialen Interaktionen nach Bertsch and Herpertz (2011)



1.2.5 Oxytocin bei psychiatrischen Erkrankungen

„We are, by nature, a highly affiliative species craving social contact. When social experience becomes a source of anxiety rather than a source of comfort, we have lost something fundamental – whatever we call it”

Thomas R. Insel

Dysfunktionen im interpersonellen Erleben und Verhalten spielen bei vielen psychiatrischen Erkrankungen eine besondere Rolle. Aus diesem Grund nimmt OT als Modulator sozialer Interaktionen eine wichtige Rolle in der psychiatrischen Grundlagenforschung ein, bis hin zu der Annahme, dass OT ein potenzieller Kandidat in der Behandlung diverser psychiatrischer Erkrankungen sein könnte. Insbesondere wurde in den letzten Jahren intensiv daran geforscht, inwieweit OT auch bei der Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle spielt.

Die meisten Studien über OT-Wirkungen sind an gesunden Probanden durchgeführt worden, und lassen sich deshalb nicht ohne weiteres auf psychiatrische Patient*innen übertragen (Macdonald & Feifel, 2013). Mittlerweile gibt es allerdings vielversprechende Ergebnisse zu Einflüssen bei psychiatrischen Krankheitsbildern, dabei waren entweder niedrigere OT-Level mit Erkrankungen assoziiert oder die Gabe von OT verbesserte die Symptomatik bestimmter Erkrankungen, darunter Autismus-Spektrumstörungen (Guastella et al., 2010), Angststörungen (Jones et al., 2017), Schizophrenien (Feifel et al., 2010), Essstörungen (Giel et al., 2018), Posttraumatische Belastungsstörungen (Giovanna et al., 2020) und die Borderline-Persönlichkeitsstörung (Bertsch et al., 2013). Auch bei depressiven Patientinnen konnte eine Dysregulation im endogenen OT-System nachgewiesen werden. Yuen et al. (2014) fanden niedrigere OT-Plasmalevel bei depressiven Frauen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen. Scantamburlo et al. (2007) beschrieben eine negative Korrelation zwischen OT und der Schwere von Depressions- und Angstsymptomen bei depressiven Patient*innen. Zudem zeigte eine Studie mit weiblichen Probandinnen einen Zusammenhang von traumatischen Erfahrungen in der Kindheit und erniedrigten OT-Spiegeln im Liquor (Heim et al., 2008). Eine Depression bei Müttern hat weitreichende negative Folgen für die Entwicklung ihrer Kinder (Gotlib et al., 2014). In einer Studie konnte gezeigt

werden, dass ein funktionierendes OT-System mit hohen OT-Plasmaspiegeln der Mutter, Effekte der Depression auf das Kind abpuffern und somit einen positiven Einfluss auf die Resilienz der Kinder haben könnte (Pratt et al., 2015). Zudem zeigten Studien mit einer exogenen Applikation durch intranasales Nasenspray bei chronisch depressiven Patient*innen eine Verbesserung der sozialen Kognition und des prosozialen Verhalten (Domes et al., 2016; Macdonald & Feifel, 2013). Chronisch depressive Patient*innen reagierten während einer sozialen Ausschlusssituation – simuliert in einem virtuellen Spielparadigma (Williams & Jarvis, 2006) – mit einem Abfall von OT-Plasma-Werten im Vergleich zu gesunden Proband*innen, welche mit einem Anstieg reagierten (Jobst et al., 2015). So scheint es, dass neben den OT-Baselinespiegeln auch die OT-Regulation direkt während sozialer Interaktion bei Patient*innen mit interpersonellen Problemen verändert sein könnte.

Den positiven Befunden stehen immer wieder inkonsistente Ergebnisse gegenüber. Bartz et al. (2011) schlussfolgerte in einem Review, dass intranasales OT zu keiner signifikanten Wirkung auf Anxiolyse oder prosozialem Verhalten führe. Auch Evans et al. (2014) beschrieben in ihrem Review die bisherigen Studienergebnisse als widersprüchlich und uneinheitlich und sprachen sich für weitere spezifischere Untersuchungen aus.

Somit zeigt sich, dass trotz großer Fortschritte in der Untersuchung von Funktion und Wirkweise weiterhin ein großer Forschungsbedarf besteht. Ein wichtiger Aspekt in Zusammenhängen zwischen OT-System und psychiatrischen Erkrankungen scheint in genetischen Prozessen wie Polymorphismen und Epigenetik zu liegen.

Wie bereits in Kapitel 1.2.3 berichtet, konnten bestimmte Allel-Träger des OTR-Gens oder Methylierungsmuster mit psychiatrischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden. Diese Beobachtungen stützen die Hypothese, dass das OT-System eine Rolle in der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen spielt (Myers et al., 2014).

1.2.6 Oxytocin als Biomarker

Gegenwärtig wird OT in Plasma, Urin, Blut, Speichel und Liquor untersucht. Die Plasmahalbwertszeit von zirkulierendem OT liegt bei etwa 1-5 min (Chard et al., 1970; Rydén & Sjöholm, 1969) und die Liquorhalbwertszeit beträgt 20 min (Mens et al., 1983). Es konnten erste Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen den peripheren und den zentralen Konzentrationen von OT gefunden werden (Valstad et al., 2017). Diese positiven Befunde wurden jedoch nur in experimentellem Kontext beobachtet: nach intranasalem OT oder nach einem Stressimpuls. Unter „Baseline-condition“ konnte keine positive Korrelation gezeigt werden. Dies ermöglicht zum einen die Aussage, dass die Bluthirnschranke die Diffusion von peripherem OT ins Gehirn beschränkt (Neumann & Landgraf, 2012), zum anderen stützt es die Hypothese, dass unter „Baseline-conditions“ die OT-Freisetzung ins Blut oder in den Liquor unabhängig voneinander geschieht (Amico et al., 1990). In Studien konnten Zusammenhänge zwischen sozialen Verhaltensweisen und peripher gemessenen OT (Feldman et al., 2012; Heinrichs et al., 2009; Meyer-Lindenberg et al., 2011) gefunden werden. Valstad et al. (2017) schlossen daraus, dass diese Zusammenhänge auch unabhängig von zentralem OT-Level bestehen können. Ein weiterer Aspekt in diesem Diskurs um OT als Biomarker ist die Frage nach einem geeigneten Messinstrument, um einheitliche Ergebnisse zu generieren. Aktuell wird neben Immunoassays (Enzyme-linked Immunosorbent Assays, und Radioimmunoassays) die Massenspektrometrie eingesetzt. Der Radioimmunoassay gilt dabei aktuell als Goldstandard in der Messung peripherer OT-Plasmalevel (Lefevre et al., 2017).

1.3 Fragestellung und Zielsetzung dieser Arbeit

OT gilt aufgrund seiner zahlreichen prosozialen Wirkungen als ein vielversprechendes Korrelat emotionaler und zwischenmenschlicher Probleme, wie sie auch bei Patient*innen mit psychiatrischen Erkrankungen zu finden sind. Ein besseres Verständnis der neurobiologischen Zusammenhänge im OT System könnte langfristig möglicherweise auch den Weg hin zu einer therapeutischen Anwendung ebnen (Eckstein & Hurlemann, 2013).

Patient*innen mit PDS haben ausgeprägte Defizite im interpersonellen Bereich, die im Rahmen des störungsspezifischen Psychotherapieprogramms CBASP adressiert werden und durch kognitive Umstrukturierung zu neuen Verhaltensweisen führen sollen. Vor dem Hintergrund einer neurobiologischen Beeinflussung sozialer Interaktionen durch das Neuropeptid Oxytocin, stellt sich die Frage, inwieweit der Therapieerfolg in einem stationären CBASP Therapieprogramm mit einem positiven Einfluss auf das endogene OT-System der Patient*innen assoziiert sein könnte und ob durch die Psychotherapie etablierte neue prosoziale Verhaltensweisen einen möglicherweise „reparierenden“ Effekt auf das OT-System haben könnten.

In diesem Kontext könnte OT auch eine wichtige Rolle in der Biomarker gestützten Diagnostik und Therapieplanung einnehmen. OT könnte als potenzieller Prädiktor für Therapie-Outcome herangezogen werden.

Dieses Forschungsprojekt basiert auf einer bereits durchgeführten Pilot-Studie: „Oxytocin plasma levels predict the outcome of psychotherapy: A pilot study in chronic depression“ (Jobst et al., 2018). Hier wurden bereits erste Hinweise auf OT als möglichen Prädiktor für Psychotherapieoutcome gefunden. Die Studienpopulation umfasste 16 Patient*innen mit PDS, die an einem 10-wöchigen CBASP-Programm teilnahmen. Eine zentrale Beobachtung der Studie war es, dass niedrigere OT-Plasmalevel zur Baseline mit einer geringeren Verbesserung der depressiven Symptomatik (klinischer Outcome) korrelierten. Gezeigt werden konnte dies vor allem anhand eines Selbstratings (Becks-Depressions-Inventar), das in Form eines Fragebogens zur Erhebung der aktuellen Symptomatik bei Aufnahme und bei Entlassung durchgeführt worden war. Kein Zusammenhang konnte hingegen mit dem Fremdrating, also der Beurteilung der chronisch depressiven Symptomatik aus Sicht der Behandelnden (Ha-

milton-Depressions-Skala), gezeigt werden. Im Rahmen der hier vorliegenden Promotionsarbeit wurde der Versuch unternommen, diese Ergebnisse in einer größeren, unabhängigen Stichprobe zu replizieren und näher zu beleuchten.

Ziel dieser Promotionsarbeit war es, OT-Plasmawerte vor und im Anschluss an ein stationäres CBASP Psychotherapieprogramm zu erheben, um so Veränderungen messen zu können. Der Verlauf der OT-Plasmawerte wurde anschließend mit klinischen Parametern von Patient*innen mit PDS in Bezug gebracht.

Folgende Hypothesen sollten überprüft werden:

1. Nach Absolvierung des 10-wöchigen CBASP-Psychotherapieprogramm zeigen sich signifikante Verbesserungen hinsichtlich der beiden Depressionsscores (BDI-II und HAMD-17).
2. Durch das Psychotherapieprogramm CBASP kommt es zum Anstieg von OT-Plasmaspiegeln, welcher in Zusammenhang mit klinischen Verbesserungen steht.
3. Patient*innen mit einem niedrigeren OT-Plasmaspiegel zur Baseline zeigen höhere Werte in den Depressionsscores zum Zeitpunkt der Aufnahme (BDI-II und HAMD-17).
4. Prädiktion von Psychotherapieerfolg durch OT: Niedrigere OT-Plasmaspiegel zur Baseline sind mit einem schlechteren Ansprechen auf die CBASP-Therapie assoziiert, also mit einer geringeren Verbesserung im BDI-II und HAMD-17.
5. Patient*innen mit einem hohen Ausmaß an Traumatisierung in der Kindheit/Jugendzeit zeigen niedrigere OT-Plasmalevel zur Baseline, eine geringere OT-Zunahme und insgesamt geringere Verbesserungen hinsichtlich beider Depressionsscores (BDI-II und HAMD-17).

2. Material und Methoden

Das hier beschriebene Forschungsprojekt ist Teil einer größer angelegten Studie an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Ziel der größer angelegten Studie ist es, den Effekt unterschiedlicher störungsspezifischer Psychotherapiekonzepte auf das interpersonelle Erleben bei Patient*innen mit PDS und mit Borderline Persönlichkeitsstörung zu untersuchen und mit biologischen (OT-System), (epi)genetischen und klinischen Parametern in Zusammenhang zu bringen. Zusätzlich erfolgen Untersuchungen an einer gesunden Kontrollgruppe und an zwei weiteren Patientengruppen mit episodischer Depression und Autismus-Spektrum-Störung, was nicht Teil dieser Promotion ist.

Für die Fragestellung dieser Arbeit wurde ausschließlich ein Patientenkollektiv bestehend aus Patient*innen mit PDS betrachtet. Die Studie wurde auf Grundlage der ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki angelegt und von der lokalen Ethikkommission geprüft und genehmigt (Ludwig-Maximilian-Universität München, EK-No. #713-15).

2.1 Studienpopulation

Die Patient*innen der vorliegenden Studienpopulation wurden im Zeitraum Januar 2018 bis Oktober 2021 auf der Spezialstation für chronisch affektive Erkrankungen (Station B1b) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der LMU München rekrutiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 8 zeigt das Zustandekommen der Studienpopulation. Nach Aufnahme von Patient*innen in das stationäre Psychotherapieprogramm CBASP, wurden 199 Patient*innen einem Screeningprozess unterzogen. Eingeschlossen wurden ausschließlich deutschsprachige Patient*innen im Alter von 18-65 Jahren, die am CBASP Programm teilnahmen. Nicht einwilligungsfähige Patient*innen und welche, die eine Teilnahme an der Studie widerrufen haben, wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren akute Suizidalität, bipolare Störung, akute Psychose, eine aktuelle Schwangerschaft und ein instabiler somatischer Krankheitszustand.

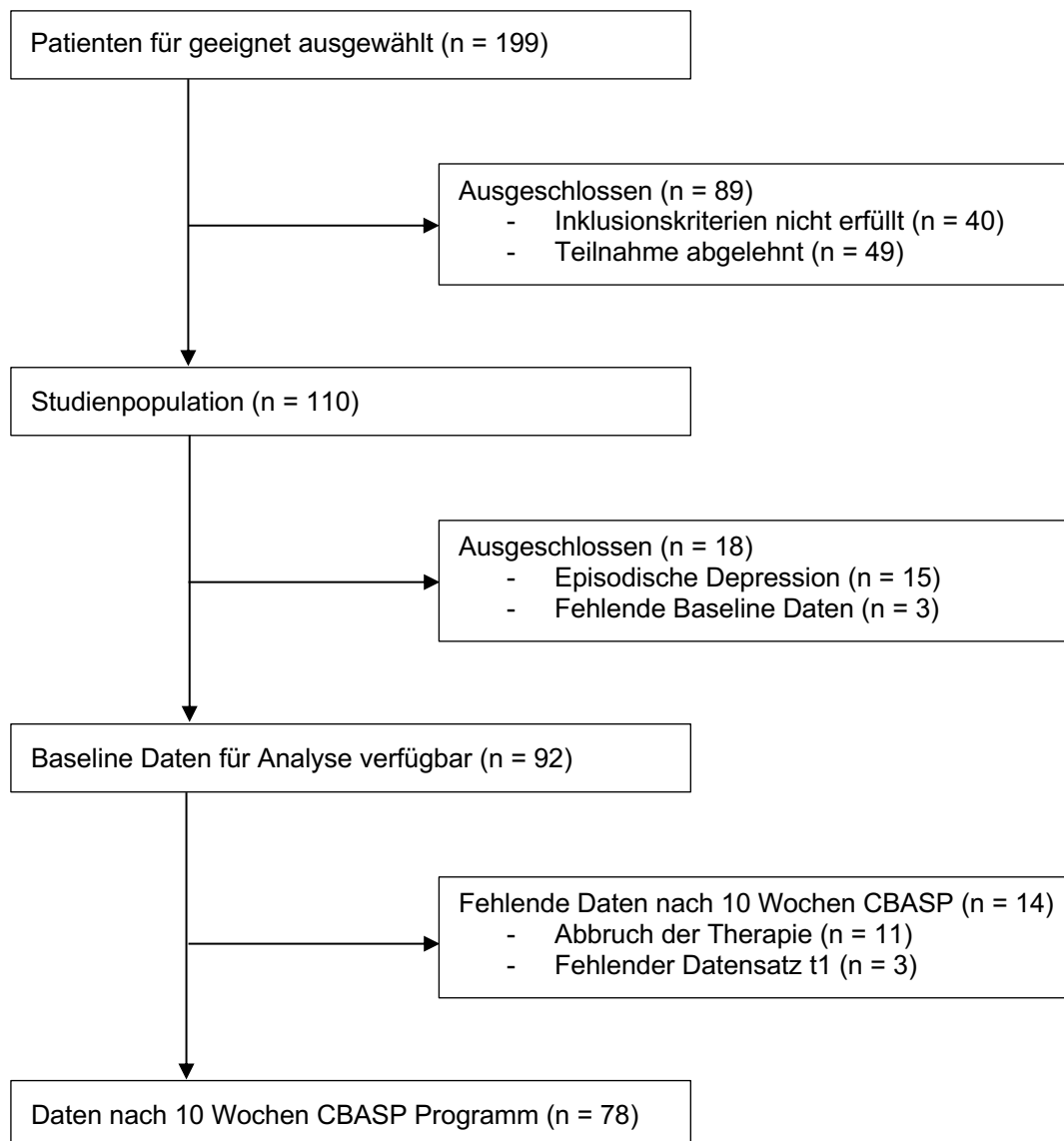
Zudem wurden für diese Studie ausschließlich Patient*innen eingeschlossen, die die Kriterien einer PDS erfüllten. Die Erfassung der PDS und weiterer psychischer Komorbiditäten erfolgte anhand DSM-IV und DSM-5 (s. Kapitel 2.4). Im Screeningprozess wurden 89 Patient*innen ausgeschlossen (40 Patient*innen aufgrund der nicht passenden Einschlusskriterien, 49 Patient*innen haben eine Teilnahme abgelehnt).

Wie in Abbildung 8 dargestellt, wurden von den initial 110 eingeschlossenen Patient*innen weitere 18, aufgrund der Diagnose Episodischer Depression und fehlender Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme, ausgeschlossen. Es standen Daten von 92 Patient*innen für eine Analyse der Baseline-Daten zur Verfügung, von denen 48 weiblich und 44 männlich waren. Der Altersdurchschnitt lag bei 40.49 Jahren (SD 12.57). Während der Teilnahme am CBASP-Programm brachen elf Patient*innen vorzeitig ab und bei weiteren drei Patient*innen fehlten die primären Daten zum Zeitpunkt der Entlassung, sodass insgesamt Daten von 78 Patient*innen für Vergleiche vor und nach der 10-wöchigen Psychotherapie in die Auswertung miteingeschlossen werden konnten.

Primäre Zielwerte dieser Studie waren die OT-Plasmaspiegel bei Aufnahme und Entlassung, die mit klinischen Outcome-Parametern in Zusammenhang gebracht werden sollten. Das klinische Outcome wurde in Form von standardisierten Fragebögen (BDI-II = Beck-Depressions-Inventar-II; HAMD17 = Hamilton-Depression-Rating-Skala-17;

CTQ = Childhood-Trauma-Questionnaire) jeweils bei Aufnahme und bei Entlassung erhoben. Sekundäre Parameter waren demographische und klinische Daten der Patient*innen.

Abbildung 8: Flowchart: Zusammenstellung der Studienpopulation



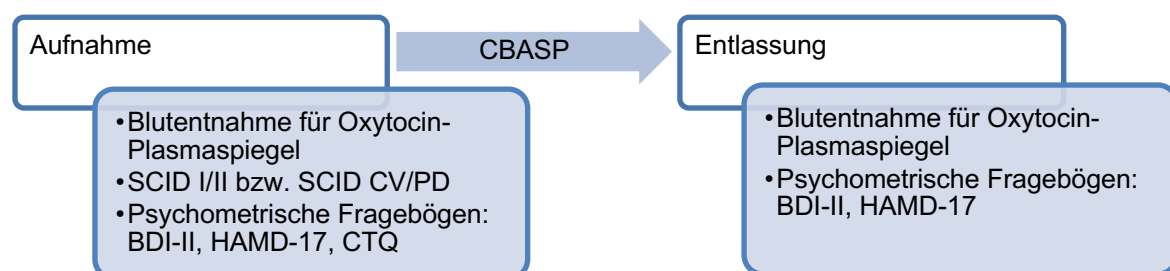
2.2 Studienablauf

Alle Patient*innen wurden vor Teilnahme an der Studie über die einzelnen Bestandteile und den genauen Ablauf durch einen ärztlichen Mitarbeiter der Studie informiert, dies geschah in mündlicher und schriftlicher Form. Des Weiteren wurden die Patient*innen über Einwilligung in Blutabnahmen und Aushändigung der Fragebögen in Kenntnis gesetzt. Eine unterschriebene Einverständniserklärung war Voraussetzung für die Teilnahme.

Nach Abschluss der Rekrutierung erfolgte innerhalb der ersten Tage die Durchführung der Diagnostikinterviews des DSM-IV und DSM-V. Ergänzend dazu fanden psychometrische Untersuchungen mittels Fragebögen und die Blutentnahme statt. Der Studienablauf ist in Abbildung 9 dargestellt.

Im Rahmen der Gesamtstudie wurden insgesamt 30 Fragebögen und Interviews durchgeführt. Für die Fragestellung dieser Promotionsarbeit wurden aus diesem Pool folgende 3 Fragebögen ausgewählt, deren Auswertung in die Analyse miteingingen. Diese werden unter dem Punkt 2.6.1 Psychometrische Fragebögen ausführlicher dargestellt. Die aktuelle Symptomschwere der Depression wurde mit Hilfe des Selbstratinginstrument BDI-II (Beck et al., 1996) und dem Fremdratinginstrument HAMD-17 (Hamilton, 1967) erfasst. Um traumatische Erlebnisse in Kinder und Jugendzeit beurteilen zu können, wurde zusätzlich der CTQ (Bernstein et al., 1994) erhoben.

Abbildung 9: Studienablauf



Daraufhin erfolgte für die Patient*innen eine 10-wöchige CBASP Therapie, deren Aufbau und Struktur unter Kapitel 2.5 genauer erläutert wird. Ab zehn Tage vor Entlassung wurden erneut eine Blutentnahme durchgeführt und ein weiteres Mal die psychometrischen Instrumente BDI-II und HAMD-17 erhoben. Es wurde jeweils die deutsche Version der Instrumente verwendet

2.3 Datenmanagement

Sämtliche demographische Daten und Befunde zur Krankengeschichte wurden in Papierform erhoben und ausgewertet. Die Datenerfassung und -speicherung erfolgte ausschließlich unter Berücksichtigung der ärztlichen Schweigepflicht. Patientendaten sowie die entsprechenden klinischen Daten wurden anonymisiert und in eine Excel-Tabelle exportiert. Einsicht in die Studienunterlagen erhielten nur autorisierte Personen. Die Daten wurde auf dem Klinikserver des Klinikums der LMU München gespeichert. Zugang zu den Daten sind nur durch die jeweilige Authentifizierung und Passwort möglich.

2.4 Strukturierte klinische Interviews für DSM-IV und DSM-5

Bei Aufnahme erfolgte die Durchführung der strukturierten klinischen Interviews SKID-I und SKID-II für DSM-IV bzw. SCID-5-PD und SCID-5-CV für DSM-5. Neben der primären Diagnose PDS, wurden hierdurch außerdem weitere psychische Komorbiditäten erfasst.

Die strukturierten klinischen Interviews SCID-I (für DSM-IV) und SCID-5-CV (für DSM-5) erfassen psychiatrische Diagnosen, die am häufigsten im klinischen Setting auftreten. Das Interview SCID-5-CV wird in 10 eigenständige Module unterteilt. Die Interviewleitung erfasst durch vorformulierte Fragen systematisch die einzelnen Diagnosebereiche. Insgesamt dauert die Durchführung 45 – 90 Minuten. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Diagnosen zunächst mit SCID-I und später mittels SCID-5-CV erfasst, da die deutsche Übersetzung des SCID-5-CV zu Studienbeginn noch nicht vorlag. Die Kriterien einer Persistierenden Depressiven Störung wurden von Beginn an nach den Kriterien des DSM-5 erfasst.

SKID-II (für DSM-IV) und SCID-5-PD (DSM-5) dienen der Erfassung von Persönlichkeitsstörungen. Da mit dem DSM-5 das multiaxiale System des DMS-IV verlassen wurde, war das SCID-II in SCID-5-PD umbenannt worden. Die Kriterien für eine Persönlichkeitsstörung blieben dabei gleich. Auch nach DSM-5 werden diese in Cluster A, B, C sowie Störungen der Kategorie „andere näher bezeichnete Persönlichkeitsstörung“ eingeteilt (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*, 2013). Mittels Interviewfragen werden einzelne DSM-Kriterien abgefragt und so das Vorliegen

kategorialer Persönlichkeitsstörung erfasst. Die Durchführungszeit beträgt ca. 30 Minuten und lässt sich verkürzen, indem zuvor ein optionaler Selbstbeurteilungsbogen mit 106 Screening-Fragen vom Probanden ausgefüllt wird.

2.5 Intervention CBASP

Die Patientengruppe mit PDS durchlief auf der Station für komplex affektive Erkrankungen B1b das hiesige CBASP-Psychotherapieprogramm, eine spezifisch für früh beginnende chronische Depressionen entwickelte Therapieform (McCullough, 2000).

Das Programm umfasst einen 10-wöchigen stationären Aufenthalt. Die Patient*innen erhielten eine spezifische CBASP-Einzeltherapie 2 x 50 Min. wöchentlich. Zudem fand 2x wöchentlich eine CBASP spezifische Gruppentherapie statt (1 x 100 Min., 1 x 50 Min.). Außerdem nahmen die Patient*innen an einer Bewegungstherapie und einem Achtsamkeitstraining teil. Die Patient*innen erhielten für jede Woche einen Therapieplan, in dem die genauen Termine erfasst waren und somit jeder Tag klar strukturiert war.

CBASP basiert, wie in der Einleitung bereits erwähnt, auf drei Säulen: die Situationsanalyse, das Training von Verhaltensfertigkeiten sowie interpersonelle Techniken. Zu Beginn wurde mit dem*r Therapeut*in eine Liste prägender Bezugspersonen erarbeitet. Ziel hierbei ist es, frühere Beziehungserfahrungen zu erfassen, kausal-theoretische Auswirkungen auf das Hier und Jetzt abzuleiten und so auch vorliegende Beziehungserwartungen von Patient*innen in Hinblick auf die Beziehung zwischen Therapeut*innen und Patient*innen transparent zu machen. Dabei wird eine so genannte Übertragungshypothese formuliert, mit der schwierige Therapiesituationen vorweggenommen werden (Klein & Schramm, 2017). Der Durchführung von Situationsanalysen wird die meiste Therapiezeit (75%) zugesprochen. Hier sollen die Patient*innen erlernen die Konsequenzen ihres Verhaltens zu erkennen und zu modifizieren.

2.6 Messmethoden

2.6.1 Psychometrische Instrumente

2.6.1.1 Becks-Depressions-Inventar II

Bei dem BDI-II handelt es sich um ein Standardinstrument zur Erfassung der Schwere der depressiven Symptomatik aus Sicht der Patient*innen (Beck et al., 1996). Es stellt ein etabliertes Verfahren dar, das vor allem in der Verlaufsdiagnostik eine wichtige Rolle einnimmt (*S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5., 2015*).

Der Fragebogen wurde zu zwei Zeitpunkten im stationären Setting durchgeführt: Bei Aufnahme und bei Entlassung.

Der Fragebogen besteht aus 21 Items, von denen jedes ein Symptom der Depression erfasst. Zu allen Items gibt es 4 vorgegebene Antwortmöglichkeiten in aufsteigender Schwere und Beeinträchtigung. Die Patient*innen wählen eine Antwort aus, die ihrem Empfinden nach, sowohl die gegenwärtige als auch die Verfassung der letzten zwei Wochen am besten widerspiegelt. So können die Patient*innen zum Beispiel bei dem Item Pessimismus wählen zwischen: 0= ich bin nicht mutlos was meine Zukunft betrifft, 1= ich bin mutloser als früher was meine Zukunft angeht, 2= ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert, 3= ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und dass alles schlimmer wird.

Für die Auswertung werden anschließend die Summen der angekreuzten Antworten addiert. Der Summenwert wird danach mit den Cut-off Werten verglichen, sodass folgende Einteilung vorgenommen werden kann:

- <12: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
- 13-19: milde Depression
- 20-28: mittlere Depression
- 29-63: schwere Depression

(*S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5., 2015*)

Der Test in unserer Studie wurde auf Papier durchgeführt, und es gab keine Zeitvorgabe. Die durchschnittliche Bearbeitungszeit lag bei etwa 5-10 min.

Aufgrund der Durchführung des Selbstratings bei Aufnahme und bei Entlassung, konnte ausgewertet werden, ob es zu Veränderungen der Symptomatik gekommen ist.

2.6.1.2 Hamilton-Depression-Skala

Um die Schwere der depressiven Symptomatik aus Sicht der Behandelnden zu erfassen, wurde im Rahmen der Studie der HAMD-17 als geeignetes Standardinstrument herangezogen. Der HAMD wurde 1960 von Max Hamilton entwickelt und umfasste ursprünglich 17 Items. Mittlerweile existieren weitere Versionen mit 21 (HAMD-21) und 24 (HAMD-24) Fragen. Wie auch der BDI-II wurde der HAMD zu zwei Zeitpunkten im stationären Setting durchgeführt, zunächst bei Aufnahme und schließlich bei Entlassung.

Der Fragebogen umfasst 17 Items; jedes Item kann einem Symptom der Depression zugeordnet werden. Zu jedem der Symptome gibt es zusätzliche Erläuterungen, die speziell erfragt werden sollten. Beurteilt wird anhand einer abgestuften Skala von 0 bis 2 und von 0 bis 4. Die Einordnung durch Behandelnde erfolgte sowohl durch die Antworten der Patient*innen als auch durch nonverbale Merkmale (Mimik, Gestik) während des Gespräches. So konnte der Ausprägungsgrad des jeweiligen Symptoms beurteilt werden.

Zur Auswertung wurden die Summen der 17 Items addiert. Die Werte wurden mit Referenzwerten verglichen und so konnte folgende Einteilung vorgenommen werden:

- <8: Keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert
- 9-16: Leicht depressives Syndrom
- 17-24: Mittelgradiges depressives Syndrom
- >25: Schweres depressives Syndrom

(S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5., 2015)

Die Durchführung des Fragebogens dauerte ca. 30 min.

2.6.1.3 Childhood Trauma Questionnaire

Zudem wurde bei Aufnahme der CTQ Fragebogen durchgeführt. Der CTQ ist ein international häufig eingesetzter Fragebogen, um retrospektiv auf Traumatisierungen in Kinder- und Jugendzeit (bis zum 18. Lebensjahr) zu screenen. Es handelt sich um einen Selbstbeurteilungsbogen, den Patient*innen eigenständig durchführen.

Der CTQ besteht aus 5 Unterskalen: emotionale Misshandlung, körperliche Misshandlung, sexuelle Misshandlung, emotionale Vernachlässigung und körperliche Vernachlässigung, die jeweils aus 5 Items bestehen. Die Antwortmöglichkeiten werden auf einer 5-stufigen Skala erfasst: von trifft überhaupt nicht auf mich zu (1) bis zur trifft sehr häufig auf mich zu (5), wobei höhere Werte ein höheres Ausmaß an Misshandlungen und Vernachlässigung beschreiben. Um zu prüfen, ob eine Antworttendenz zur Bagatellisierung und Verleugnung vorliegt, gibt es eine Bagatellisierungsskala, die aus 3 Items besteht. Zusätzlich gibt es 6 Items zur Inkonsistenz Erfahrung. Die Werte der Unterskalen werden summiert und lassen eine Einteilung in einzelne Schweregrade zu (siehe Tab. 1).

Tabelle 1: Schweregradeinteilung nach Häuser et al. (2011):

	Nicht bis minimal	Gering bis mäßig	Mäßig bis schwer	Schwer bis extrem
Emotionale Missbrauch	5 - 8	9 - 12	13 - 15	16 - 25
Körperliche Missbrauch	5 - 7	8 - 9	10 - 12	13 - 25
Sexuelle Missbrauch	5	6 - 7	8 - 12	13 - 25
Emotionale Vernachlässigung	5 - 9	10 - 14	15 - 17	18 - 25
Körperliche Vernachlässigung	5 - 7	8 - 9	10 - 12	13 - 25

2.6.2 Oxytocin-Plasmaspiegel

2.6.2.1 Blutentnahmen

Bei allen teilnehmenden Patient*innen erfolgten Blutentnahmen zu zwei Zeitpunkten (Aufnahme und Entlassung). Für die OT-Messung wurde ein 2,5ml EDTA Röhrchen abgenommen. Außerdem erfolgten Blutabnahmen für weitere genetische und epigenetische Untersuchungen (nicht Teil dieser Dissertation) mit einem Pax Gene Röhrchen und einem 7,5ml EDTA Röhrchen. Zusätzlich erfolgte ein Stoffwechsellabor (nüchtern Plasmalipide: Cholesterin gesamt, HDL (High Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein), Triglyzeride, nüchtern Glucose, HbA1c). Angesichts des Themas dieser Forschungsarbeit erfolgt im folgenden Teil eine Beschränkung auf die Abnahmen für das OT-Plasma.

Die Blutabnahmen für die OT-Messungen erfolgten mit einem EDTA-Röhrchen. Die Röhrchen waren mit der Zuordnung zur Patientengruppe, der jeweiligen Patientennummer und dem Abnahmezeitpunkt beschriftet worden (Beispiel: CBD_CD_001 Visite 1). Auf Station erfolgte die Abnahme mit Hilfe eines Vacutainers-Safetylocks Blutabnahme Sets.

Im Labor wurden die Proben in Plasma und Serum zentrifugiert (1300 x g für 10 min), anschließend wurden aus dem Plasma 2 x 500 µl in 2 beschriftete 2,5 ml Eppendorfer-Reaktionsgefäße pipettiert. Das Serum wurde verworfen. Somit konnten bei einer Blutentnahme zu jedem*r Patient*in insgesamt 2 Eppendorfer-Reaktionsgefäße mit Plasma gesammelt werden. Da die Analytik von OT nicht taggleich erfolgte, wurden die Proben bis zum Zeitpunkt der Messung in einem speziellen Gefrierschrank bei –80°C gelagert. Der Transport der Proben an das externe Labor (RIAgnoSis, München) erfolgte dabei auf Trockeneis, sodass es zu keiner Unterbrechung der Kühlkette kam.

2.6.2.2 Radioimmunoassay

Die quantitative Messung des OT-Spiegels mit dem Radioimmunoassay wurde in einem externen Labor (Prof. Rainer Landgraf, RIAGnosis, Sonnenstr. 28, 93161 Sinzing) durchgeführt.

Bei dem Radioimmunoassay handelt sich um eine etablierte und äußerst sensitive Methode um kleinste Mengen an Hormonen, Enzymen etc. nachweisen zu können. Das Reaktionsprinzip basiert auf einer Kompetition zwischen einem radioaktiv markierten Hormon/Antigen und dem entsprechenden unmarkierten Hormon aus der Probe um eine begrenzte Antikörpermenge. Voraussetzung dieses Verfahrens ist die Verfügbarkeit eines spezifischen Antikörpers. Die zu messende Plasmaprobe wurde mit einer definierten Menge an radioaktivem Hormon zusammen mit einer limitierten Menge an spezifischen Antikörper in Verbindung gebracht. Die Bindungseigenschaft des Hormons in der zu messenden Probe ist dem markierten Hormon identisch, das heißt der Antikörper bindet sich gleichermaßen an das markierte und an das unmarkierte Hormon. Je höher die Konzentration des Hormons in der Probe, desto stärker verdrängt dieses das radioaktiv markierte Hormon. Somit ist bei steigender Menge des unmarkierten Hormons auch eine steigende Menge an ungebundenem radioaktiv markiertem Hormon zu finden (Hauser et al., 2012). Die ungebundenen Hormonmoleküle werden im Anschluss entfernt und anhand einer Eichkurve kann die Konzentration bestimmt werden.

Das genaue Verfahren bei OT wurde 1970 entwickelt (Chard et al., 1970) und dient seitdem als Standardinstrument bei der Erforschung von OT. Vor der Messung erfolgte eine Extraktion der Plasmaprobe, bei der Substanzen entfernt wurden, die neben OT zu einer Bindung mit dem Antikörper führen und somit das Ergebnis verfälschen würden. Um reliable Ergebnisse generieren zu können, wird eine Extraktion empfohlen (McCullough et al., 2013), sodass wir uns auch in dieser Studie dafür entschieden.

Die externe Messung der gefrorenen Proben erfolgte zu vier Zeitpunkten (Oktober 2019, Mai 2020, Mai 2021, Februar 2022). Das bedeutete, dass die Proben vor und nach Therapie zunächst gesammelt und aufbewahrt wurden (siehe oben). Die Messung der beiden Proben von einem*r Patient*in, fand dabei zum selben Zeitpunkt statt.

2.7 Statistische Auswertung

Die Analysen dieser Promotionsarbeit wurden mit SPSS Software Version 27 durchgeführt. Baseline-Werte werden als Mittelwerte mit Standardabweichung berichtet. Demographische und klinische Daten wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Mit Hilfe von t-Tests für abhängige Stichproben, wurde überprüft, ob die Mittelwerte der Parameter OT bei Aufnahme / Entlassung, BDI-II bei Aufnahme / Entlassung und HAMD-17 bei Aufnahme / Entlassung signifikant unterschiedlich waren.

Bivariate Korrelationen nach Pearson wurden durchgeführt, um aufzuzeigen, ob es signifikante Korrelationen (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$) zwischen den OT-Werten und den klinisch erhobenen Werten der Fragebögen BDI-II, HAMD-17 und CTQ gab.

Dabei wurde zunächst auf Zusammenhänge zwischen den Baselinewerten von OT und den Baselinewerten der Fragebögen (BDI-II, HAMD-17, CTQ) geprüft. Anschließend wurden alle erhobenen Parameter in die Analyse miteinbezogen, um auf mögliche Zusammenhänge zwischen den OT-Werten bei Aufnahme / Entlassung und den klinischen Outcome-Parametern BDI-II und HAMD-17 jeweils bei Aufnahme und Entlassung zu prüfen. Damit sollten mögliche Assoziationen zwischen Veränderungen der OT-Plasmaspiegel und klinischen Outcome-Parametern veranschaulicht werden.

Bei der Auswertung der Fragebögen im Rahmen des klinischen Outcomes wurden folgende Cut-off Werte festgelegt: Ein vollständiges Ansprechen lag vor, wenn der Summenwert der Fragebögen BDI-II und HAMD-17 bei Entlassung um mindestens mehr als 50% geringer als zur Aufnahme war. Ein teilweises Ansprechen lag vor, wenn eine Verbesserung um 25-50% vorlag. Ein nicht Ansprechen war definiert, als eine Verbesserung um weniger als 25% oder Verschlechterung. Für die Analyse wurde die Studienpopulation in Gruppe Responder und Gruppe Non-Responder aufgeteilt. Dabei klassifizierten wir Responder als diejenigen, bei denen eine Verbesserung um mind. 25% vorlag. Die Gruppe Responder umfasste somit Patient*innen mit teilweisem und vollständigem Ansprechen (s. oben). Diejenigen, bei denen die Verbesserung unter 25% lag oder es zu einer Verschlechterung kam, wurden als Non-Responder klassifiziert. Die Analyse betrachtet dabei die jeweiligen Ratinginstrumente: BDI-II-Responder vs. BDI-II-Non-Responder, HAMD-17-Responder vs. HAMD-17-Non-Responder. Zudem wurden die Responder beider Ratingskalen summiert und als Gesamt-Responder

(BDI-II + HAMD-17) vs. Gesamt-Non-Responder klassifiziert. Eine Remission war definiert als BDI-II Werte bei Entlassung ≤ 12 und HAMD-17 Wert bei Entlassung ≤ 8 .

Die Studienpopulation wurde für die Analyse in mehrere Subgruppen eingeteilt und untereinander verglichen, um feststellen zu können, ob aufgrund verschiedener Merkmale Unterschiede und Zusammenhänge aufgezeigt werden können. Folgende Subgruppen wurden dabei bestimmt: Die Gruppen Frauen vs. Männer; eine Gruppe mit schwerer Depression (BDI-II Aufnahmewerte > 29) vs. eine Gruppe mit niedrigeren BDI-II Aufnahmewerten (< 29); Verschiedene Respondergruppen, die bereits oben erwähnt wurden (BDI-II / HAMD-17).

In einem weiteren Schritt teilten wir die Studienpopulation anhand eines Median-Splits in zwei etwa gleich große Gruppen. Die Teilung erfolgte anhand der absoluten Baseline OT-Werte, sodass wir eine Gruppe A (< 2.2 pg/ml) und eine Gruppe B (> 2.2 pg/ml) erhielten.

Für alle Subgruppen wurden die Mittelwerte auf signifikante Unterschiede mittels unabhängiger t-Tests geprüft. Zudem erfolgten weitere bivariate Korrelationsanalysen nach Pearson, um mögliche signifikante Zusammenhänge innerhalb der jeweiligen Gruppen erfassen zu können.

Um mögliche Abweichungen zwischen den beiden Ratinginstrumenten (BDI-II, HAMD-17) feststellen zu können, wurde für jeden*r Patient*in die BDI-HAMD Diskrepanz vor und nach CBASP berechnet. Dabei wurde nach Rane et al. (2010) der Summenwert des HAMD-17 von dem Summenwert des BDI-II subtrahiert. Diese Werte wurden ebenfalls in die Analysen miteinbezogen, um auf Zusammenhänge mit den OT-Werten zu prüfen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und Baseline Daten

Insgesamt konnten für die Baseline-Analyse Daten von $n = 92$ Patient*innen verwendet werden, die die Kriterien einer PDS erfüllten und zum Zeitpunkt der Aufnahme über einen vollständigen Datensatz verfügten. Nach 10-wöchiger CBASP Therapie standen Daten von $n = 78$ Patient*innen zur Verfügung, die in die Analysen zu Aufnahme vs. Entlassung miteingingen.

3.1.1 Demographische und klinische Daten

Die Studienpopulation umfasste $n = 48$ Frauen (52.2%) und $n = 44$ Männer (47.8%). Der Durchschnittswert für das Alter lag bei 40.49 Jahren (SD = 12.57). Ein Großteil der Patient*innen $n = 69$ (75.0%) erhielt ein oder mehrere Psychopharmaka, während $n = 23$ Patient*innen (25.0%) keines oder andere Medikamente (keine Psychopharmaka) erhielten. Etwa 1/3 der Studienpopulation hatte bereits in der Vergangenheit einen oder mehr Suizidversuche unternommen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Baseline demographische und klinische Daten ($n = 92$), es werden die Mittelwerte (M) mit der Standardabweichung (SD) oder n und die Prozentwerte gezeigt.

Demographische Daten	
Alter in Jahren	40.49 (SD 12.57)
Frauen	48 (52.2%)
Männer	44 (47.8%)
Bildung in Jahren	15. 44 (SD 3.85)
Klinische Daten	
Medikation: mind. ein Psychopharmakon	69 (75.0%)
Medikation: keine Psychopharmaka und /oder andere Medikamente	23 (25.0%)
Mind. eine oder mehr Störungen auf Achse 1	58 (63.0%)
Mind. eine oder mehr Störungen auf Achse 2	36 (39.1%)
Mind. ein oder mehr Suizidversuche in der Vergangenheit	25 (27.2%)

Die Auswertung der diagnostischen Interviews zeigte neben der Hauptdiagnose PDS ein großes Spektrum an weiteren psychischen Komorbiditäten (s. Tabelle 3). Bei $n = 58$ Patient*innen (63.0%) lag zusätzlich mind. eine Achse-I-Störung vor. Dazu gehörten soziale Phobie ($n = 28$, 30.4%), somatoforme Störung ($n = 14$, 15.2%), Agoraphobie ($n = 15$, 16.3%), posttraumatische Belastungsstörung ($n = 12$, 13.0%), Panikstörung ($n = 12$, 13.0%) und weitere, die aus Tabelle 3 zu entnehmen sind. Zudem wiesen $n = 36$ Patient*innen (39.1%) mind. eine Achse-II-Störung auf. Die am häufigsten beobachteten Persönlichkeitsstörungen waren die ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörung ($n = 27$, 29.3%), die emotionale instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline Typ ($n = 6$, 6.5%) und die anankastische Persönlichkeitsstörung ($n = 6$, 6.5%).

Tabelle 3: Komorbide Achse-I / II-Störungen; es werden n und Prozentwerte gezeigt

Achse-I-Störung $n = 58$		Achse-II-Störungen $n = 36$	
Psychische Syndrome und Störungen		Persönlichkeitsstörungen	
Soziale Phobie	$n = 28$ (30.4%)	Ängstlich-vermeidend	$n = 27$ (29.3%)
Agoraphobie	$n = 15$ (16.3%)	Emotional-instabil	$n = 6$ (6.5%)
Somatoforme Störung	$n = 14$ (15.2%)	Anankastisch	$n = 6$ (6.5%)
Posttraumatische Belastungsstörung	$n = 12$ (13.0%)	Dissoziativ	$n = 4$ (4.3%)
Panikstörung	$n = 12$ (13.0%)	Schizoid	$n = 3$ (3.3%)
Spezifische Phobie	$n = 10$ (10.9%)	Paranoid	$n = 4$ (4.3%)
Alkohol-Missbrauch	$n = 9$ (9.8%)	Dependent	$n = 1$ (1.1%)
Zwangsstörung	$n = 6$ (6.5%)		
Essstörung	$n = 4$ (4.3%)		

3.1.2 Fragebögen bei Aufnahme: BDI-II, HAMD-17 und CTQ

Bei der Auswertung der psychometrischen Fragebögen, die bei Aufnahme erhoben wurden (s. Tabelle 4), zeigte sich beim Selbstratingfragebogen BDI-II ein Mittelwert, der als schwere Depression eingeordnet werden kann ($M = 30.8$, $SD = 10.64$). In der Fremdbeurteilung durch den HAMD-17 erreichte die Patientengruppe einen niedrigeren Wert ($M = 18.15$, $SD = 5.48$), der einer mittelgradigen Depression entsprach. Die BDI-HAMD Diskrepanz lag im Mittel bei 13.02 Punkten ($SD = 9.54$).

Der Childhood Trauma Questionnaire ergab entsprechend der Cut Off Werte nach Häuser et al. (2011) ein hohes Ausmaß an Traumatisierung in der Kindheit bei der Studienpopulation (s. Tabelle 4). In den Unterskalen emotionaler Misshandlung ($M = 14.19$, $SD = 5.91$) und emotionaler Vernachlässigung ($M = 15.91$, $SD = 4.99$) lagen die Mittelwerte im Bereich „mäßig bis schwer“. Im Gegensatz dazu lagen die Durchschnittswerte für sexuellen Missbrauch bei „gering bis mäßig“ ($M = 6.39$, $SD = 2.79$), für körperliche Misshandlung ($M = 7.57$, $SD = 4.16$) und körperliche Vernachlässigung ($M = 8.95$, $SD = 3.45$) bei „nicht bis minimal“. Ein unabhängiger t-Test erbrachte einen signifikanten Unterschied in der Unterskala emotionale Misshandlung ($t[88] = -2.94$, $p = .004$) zwischen Frauen und Männern. In der Gruppe der Frauen zeigte sich ein deutlich höheres Ausmaß in der Unterskala emotionaler Misshandlung (15.87 , $SD = 6.08$), verglichen zu den Männern, deren Ausmaß bei „gering bis mäßig“ lag (12.35 , $SD = 5.18$).

Tabelle 4: Baseline BDI-II, HAMD-17 und CTQ; es werden Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) gezeigt

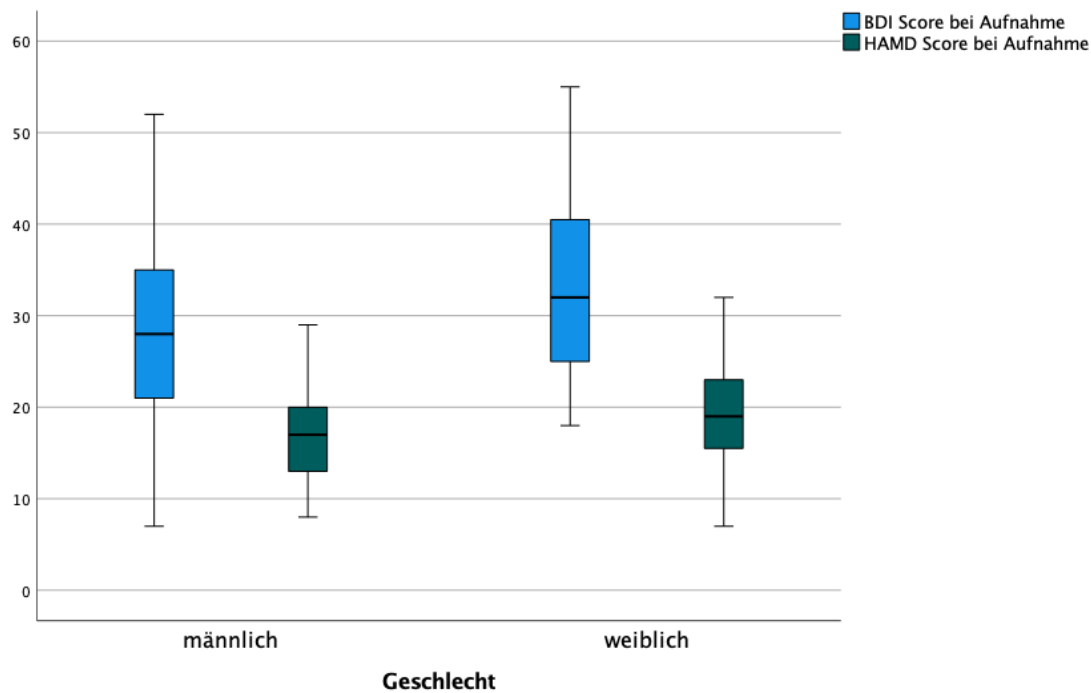
	<i>M (SD)</i>
BDI-II bei Aufnahme	30.80 (10.46)
HAMD-17 bei Aufnahme	18.15 (5.48)
BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme	13.02 (9.54)
<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>	
CTQ emotionale Misshandlung	14.19 (5.91)
CTQ körperliche Misshandlung	7.57 (4.17)
CTQ sexuelle Misshandlung	6.39 (2.80)
CTQ emotionale Vernachlässigung	15.91 (5.00)
CTQ körperliche Vernachlässigung	8.95 (3.45)
CTQ total	52.87 (16.27)

Betrachtet man die Ausgangsniveaus der Depressionsschwere für beide Geschlechter getrennt, so fällt im unten angefügtem Boxplotdiagramm (Abb. 10) auf, dass die Medianwerte bei den Frauen in beiden Ratinginstrumenten höher lagen als bei den Männern. Zudem zeigt das Diagramm eine Diskrepanz zwischen Selbstrating (BDI-II) und Fremdrating (HAMD-17) bei beiden Geschlechtern.

Ein unabhängiger t-Test konnte einen signifikanten Unterschied im BDI-II bei Aufnahme ($t[90] = -3.05$, $p = .003$), aber nicht im HAMD-17 bei Aufnahme ($t[88] = -1.69$, p

= .94) zwischen Frauen und Männern zeigen. Auch die Diskrepanz BDI-HAMD bei Aufnahme unterschied sich signifikant bei beiden Geschlechtern ($t[88] = -2.08$, $p = .04$).

Abbildung 10: Boxplot-Diagramm BDI-II und HAMD-17 bei Aufnahme



3.1.3 Oxytocin bei Aufnahme

Die Baselinewerte von OT im Plasma erstreckten sich von 1.14 pg/ml bis 4.0 pg/ml. Der Mittelwert im Gesamtsample lag bei 2.37 (SD = 0.66) pg/ml. Ein Vergleich von Frauen und Männern konnte keinen signifikanten Unterschied in den OT-Werten zur Baselinemessung zeigen ($t[90] = -1.41$, $p = .16$).

Ein Vergleich der Gruppe mit geringem BDI-II bei Aufnahme (< 29) und der Gruppe mit hohem BDI-II bei Aufnahme (> 29), konnte keinen signifikanten Unterschied der Baseline OT-Plasmawerte zeigen ($t[90] = 1.24$, $p = .22$).

3.2 Korrelationen Oxytocin und Fragebögen bei Aufnahme

Zunächst wurden für die gesamte Studienpopulation Pearsons-Korrelationsanalysen des Baseline OT-Plasmaspiegels mit BDI-II, HAMD-17 und den CTQ-Subskalen berechnet, um mögliche Zusammenhänge mit OT darstellen zu können. Wie aus der Tabelle 5 zu entnehmen ist, konnten keine Zusammenhänge zwischen OT bei Aufnahme und anderen Ausgangswerten gefunden werden. Es ergab sich lediglich auf Trendlevel ein positiver Zusammenhang zwischen OT und der Diskrepanz BDI-HAMD, was bedeutete, dass höhere OT-Plasmalevel mit einer höheren Diskrepanz BDI-HAMD einhergingen. Für eine weitere Analyse wurde die Studienpopulation in Frauen und Männer unterteilt. Bei beiden Geschlechtern konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen OT und den beiden Werten von BDI-II und HAMD-17 bei Aufnahme aufgezeigt werden ($p > .05$).

Bei den Männern gab es positive signifikante Korrelationen zwischen OT bei Aufnahme und den Unterskalen emotionaler und körperlicher Missbrauch des CTQ. Je höher / niedriger das OT bei Aufnahme war, desto höher/niedriger waren die Werte der Unterskalen emotionaler und körperlicher Missbrauch bei den Männern. Der Zusammenhang zwischen OT und BDI-HAMD zeigte sich hier ausgeprägter als im Gesamtsample, allerdings weiterhin auf Trendlevelniveau ($p = .06$). Assoziationen zu anderen Unterskalen des CTQ waren nicht signifikant ($p > .05$).

Bei den Frauen zeigte sich ein signifikant negativ korrelierender Zusammenhang zwischen OT bei Aufnahme und der Unterskala CTQ körperlicher Vernachlässigung. Ein negativer Trend war in der Unterskala emotionaler Missbrauch ($p = .09$) zu beobachten. Somit zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis bei den Frauen: Je höher ausgeprägt die Werte der Unterskalen CTQ körperlicher Vernachlässigung und emotionaler Missbrauch, desto geringer war der Wert des OT bei Aufnahme.

Tabelle 5: Korrelationen von OT bei Aufnahme mit BDI-II / HAMD-17 und CTQ bei Aufnahme

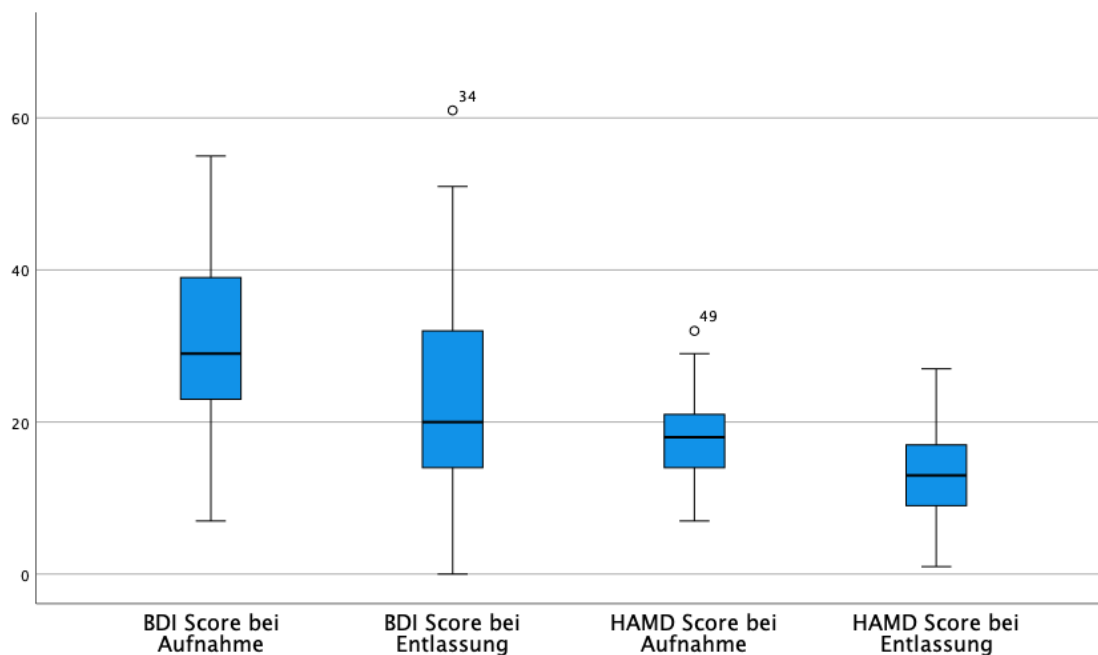
OT bei Aufnahme		
<i>Gesamtpopulation n=92</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BDI-II bei Aufnahme	.14	.19
HAMD-17 bei Aufnahme	-.04	.70
BDI-HAMD bei Aufnahme	.18	.10
CTQ emotionaler Missbrauch	.01	.92
CTQ körperlicher Missbrauch	.14	.20
CTQ sexueller Missbrauch	.05	.66
CTQ emotionale Vernachlässigung	-.11	.29
CTQ körperliche Vernachlässigung	-.15	.16
CTQ total	-.01	.90
<i>Mann n= 44</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BDI bei Aufnahme	.20	.19
HAMD-17 bei Aufnahme	-.13	.41
BDI-HAMD bei Aufnahme	.30	.06
CTQ emotionaler Missbrauch	.34	.03*
CTQ körperlicher Missbrauch	.31	.05*
CTQ sexueller Missbrauch	.08	.61
CTQ emotionale Vernachlässigung	-.002	.99
CTQ körperliche Vernachlässigung	.13	.40
CTQ total	.24	.12
<i>Frau n=48</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BDI bei Aufnahme	.04	.80
HAMD-17 bei Aufnahme	-.03	.85
BDI-HAMD bei Aufnahme	.10	.70
CTQ emotionaler Missbrauch	-.25	.09*
CTQ körperlicher Missbrauch	.002	.99
CTQ sexueller Missbrauch	.001	.99
CTQ emotionale Vernachlässigung	-.20	.19
CTQ körperliche Vernachlässigung	-.32	.03*
CTQ total	-.21	.16

3.3 Veränderungen im klinischen Outcome nach CBASP

3.3.1 Verbesserung im BDI-II und HAMD-17 im Gesamtsample

Nach 10-wöchiger Intervention durch CBASP zeigte die Auswertung der Fragebögen eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik im Gesamtsample (s. Abb. 11). Der Mittelwert des BDI-II war zur Entlassung um 25.2% niedriger als zur Aufnahme ($t[77] = 7.91, p = .001$). Beim Fremdrating (HAMD-17) war es ebenfalls zu einer Verbesserung um 25.4% ($t[77] = 7.57, p = .001$) gekommen. In Abb. 10 wird dies mittels eines Boxplot-Diagrammes dargestellt.

Abbildung 11: Boxplot-Diagramm über Veränderung des BDI-II, HAMD-17



Ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der depressiven Symptomatik bei Frauen und Männern konnte nicht beobachtet werden: Differenz BDI-II: $t[76] = 0.11, p = .99$; Differenz HAMD-17: $t[76] = 1.24, p = .22$

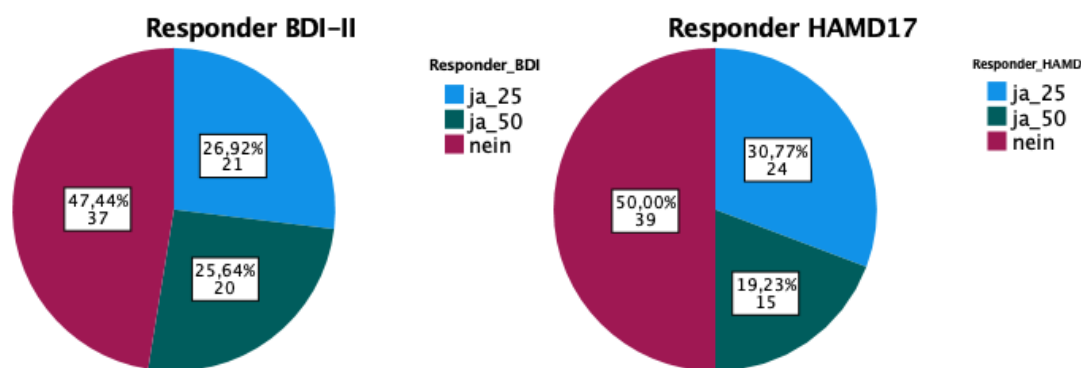
Ein weiteres signifikantes Ergebnis erbrachte der Vergleich der BDI-HAMD Diskrepanzen bei Aufnahme und Entlassung. Die BDI-HAMD Diskrepanzen bei Entlassung im Gesamtsample waren im Mittel um 24.7% geringer als bei Aufnahme ($t[76] = 3.25, p =$

.002). Dies zeigte sich vor allem bei den Männern, hier reduzierten sich die Diskrepanzen im Mittel um 38.3% ($t[32] = 3.06$, $p = .004$). Die Verringerung im Mittel um 17.5% bei den Frauen war nicht signifikant ($t[43] = 1.83$, $p = .08$).

3.3.2 Responder vs. Non-Responder

Zunächst wurden die Ergebnisse des BDI-II betrachtet. Bei $n = 20$ (25.6%) zeigte sich ein vollständiges Ansprechen, bei weiteren $n = 21$ Patient*innen (26.9%) konnte ein mindestens teilweises Ansprechen auf die CBASP-Therapie beobachtet werden (s. Abb. 3). Die Anzahl an Patient*innen, bei denen es zu einer Remission kam, lag bei $n = 14$ (17.9%). Für die weitere Analyse klassifizierten wir CBASP-Responder als diejenigen, bei denen eine Verbesserung um mind. 25% eintrat ($n = 41$, 52.6%). In dieser Gruppe zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung der depressiven Symptomatik um 49.9%. Patient*innen, deren Verbesserung unter 25% lag oder es sogar zu einer Verschlechterung nach CBASP kam (BDI-II bei Entlassung > BDI-II bei Aufnahme), gehörten zur Gruppe Non-Responder: $n = 37$ (47.4%).

Abbildung 12: Kreisdiagramme Responder BDI-II und HAMD-17



Im Folgenden werden die Veränderungen im HAMD-17 betrachtet. Bei $n = 16$ (19.2%) Patient*innen kam es zu einem vollständigen Ansprechen (s. Abb. 12). Ein teilweises Ansprechen von mind. 25% lag bei $n = 24$ (30.8%) vor. Die Remissionsrate lag bei $n = 15$ (19.2%). Auch hier wurden für die weitere Analyse die Patient*innen mit mind.

25% Verbesserung als Responder klassifiziert ($n = 39$, 50.0%). Die durchschnittliche Verbesserung depressiver Symptomatik lag bei 46.4% in der Gruppe der Responder. Die Hälfte der Patient*innen ($n = 39$, 50.0%) erzielte im HAMD-17 keine Verbesserung und gehörte der Gruppe Non-Responder an.

Unabhängige t-Tests bestätigten signifikante Unterschiede in fast allen Mittelwerten zwischen den beiden Gruppen Responder und Non-Responder (s. Tabelle 6). Nur HAMD-17 bei Aufnahme zeigte keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen ($p > .05$).

Tabelle 6: BDI-II/ HAMD-17 Responder/ Non-Responder; Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD)

<i>BDI-II</i>	$n = 78$	Responder; $n = 41$	Non-Responder; $n = 37$	Gruppen-differenz; p-Wert
<i>M(SD)</i>				
Bei Aufnahme	30.56 (10.74)	27.24 (9.13)	34.24 (11.30)	$t[76] = 3.02, p = .003$
Bei Entlassung	22.85 (13.38)	13.66 (7.59)	33.03 (10.78)	$t[75] = 9.09, p = <.001$
Differenz BDI-II	-7.72 (8.62)	-13.59 (6.79)	-1.22 (5.01)	$t[76] = 9.08, p = <.001$
<i>HAMD-17</i>	$n = 78$	Responder; $n = 39$	Non-Responder; $n = 39$	
<i>M(SD)</i>				
Bei Aufnahme	17.86 (5,54)	18.40 (5.89)	17.33 (5.18)	$t[76] = -.85, p = .40$
Bei Entlassung	13.32 (5,87)	9.87 (4.28)	16.77 (5.19)	$t[76] = 6.40, p = <.001$
Differenz HAMD17	-4.44 (5.40)	-8.53 (3.75)	-.35 (3.28)	$t[76] = 10.25, p = <.001$

Die Mittelwerte der BDI-HAMD Diskrepanzen für die jeweiligen Respondergruppen wurden in Tab.7 dargestellt. Unabhängige t-Tests bestätigten signifikante Unterschiede in fast allen Mittelwerten zwischen den beiden Gruppen Responder und Non-Responder. Nur die BDI-HAMD Diskrepanz bei Entlassung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen HAMD-17 Responder und HAMD-17 Non-Responder ($p > .05$).

Ein abhängiger t-Test konnte eine signifikante Reduktion der Diskrepanz in der BDI-II Respondergruppe zeigen: BDI-II Responder $t[39] = 7.65, p = < .001$. In der HAMD-17

Respondergruppe gab es keine signifikante Reduktion: HAMD-17 Responder $t[37] = 2.80$, $p = .09$. In der Non-Respondergruppe zeigte sich nur beim HAMD-17 eine signifikante Reduktion: HAMD-17 $t[38] = 3.55$, $p = .003$. Beim BDI-II zeigte sich sogar eine Steigerung, allerdings war diese nicht signifikant: BDI-II $t[36] = -1.65$, $p = .19$.

Tabelle 7: BDI-HAMD Diskrepanzen bei Responder / Non-Respondergruppen; Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD)

BDI-II	Responder n = 41	Non-Responder n = 37	Gruppen-differenz; p-Wert
<i>M(SD)</i>			
BDI-HAMD bei Aufnahme	10.38 (7.86)	15.56 (11.13)	$t[75] = 2.38$, $p = .02$
BDI-HAMD bei Entlassung	2.59 (6.87)	17.22 (9.69)	$t[76] = 7.75$, $p = <.001$
HAMD-17	Responder n = 39	Non-Responder n = 39	
<i>M(SD)</i>			
BDI-HAMD bei Aufnahme	10.30 (10.00)	15.37 (9.16)	$t[75] = 2.32$, $p = .02$
BDI-HAMD bei Entlassung	7.23 (10.98)	11.82 (10.81)	$t[76] = 1.86$, $p = .07$

Summiert man die „Responder“ beider Ratinginstrumente (BDI-II + HAMD-17) zusammen, erhält man die Gruppe Gesamt-Responder $n = 51$ (65.4%) Patient*innen, bei denen ein Ansprechen im BDI-II und / oder HAMD-17 vorgelegen hat. Die Geschlechterverteilung lag hier bei 60% Männern und 40% Frauen. In der Gesamt-Non-Respondergruppe war die Verteilung ausgeglichen.

3.4 Oxytocin

3.4.1 Oxytocinveränderung nach CBASP

Die Auswertung der OT-Plasmalevel bei Aufnahme und bei Entlassung zeigte im Gesamtsample eine signifikante Steigerung ($t[77] = -4.22$, $p = <.001$), dies wurde sowohl in der Gruppe Gesamt-Responder ($t[51] = -3.30$, $p = .002$) als auch in der Gruppe Gesamt-Non-Responder ($t[25] = -2.65$, $p = .01$) beobachtet. Die Steigerung betrug im Mittel 6.4%.

Abhängige t-Tests bestätigten auf einem Signifikanzniveau $p < .05$ eine Steigerung der OT-Plasmalevel für alle Gruppen (Responder und Non-Responder) bei BDI-II und HAMD-17: So lag die Steigerung bei den BDI-Respondern im Mittel bei 6.3% und bei den BDI-II-Non-Respondern bei 7.2%. Bei den HAMD-17-Respondern lag diese bei 8.4% und bei den HAMD-17-Non-Respondern bei 5.2%.

Außerdem wurden weitere Subgruppen auf OT-Veränderungen untersucht. Eine Betrachtung der Geschlechter erbrachte ebenfalls eine signifikante Steigerung der OT-Plasmaspiegel. Allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Steigerung bei Frauen und Männern festgestellt werden. Ein Vergleich der Gruppen $BDI < 29$ bei Aufnahme und $BDI > 29$ bei Aufnahme zeigte lediglich bei der Gruppe mit $BDI > 29$ bei Aufnahme eine signifikante Steigerung ($t[40] = -3.88$, $p = <.001$).

3.4.2 Oxytocinparameter bei Responder- und Non-Respondergruppen

In einem weiteren Schritt wurden OT-Werte von verschiedenen Respondergruppen untereinander verglichen und auf Signifikanz geprüft. Die Mittelwerte mit Standardabweichungen lassen sich aus der Tabelle 8 entnehmen. OT bei Aufnahme unterschied sich dabei weder in Gruppe Gesamt-Responder (BDI-II + HAMD-17), Gruppe BDI-II Responder noch in HAMD-17 Responder signifikant von den NonRespondern. Dies traf auch in Hinblick auf die Zunahme des OT zu. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Differenz des OT im Vergleich Responder und NonResponder nachgewiesen werden, dies galt für BDI-II, HAMD-17 und BDI-II + HAMD-17.

Tabelle 8: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) für Responder und Non-Responder

BDI-II + HAMD-17	Responder n = 52	Non-Responder n = 26	Gruppendifferenz; p-Wert
OT bei Aufnahme	2.30 (.70)	2.54 (.65)	t[76] = 1.46, p = .15
Differenz des OT	0.16 (.35)	0.16 (.30)	t[76] = -0.05, p = .96
BDI-II	Responder n = 41	Non-Responder n = 37	
OT bei Aufnahme	2.40 (.73)	2.36 (.65)	t[76] = -0.21, p = .83
Differenz des OT	0.15 (.30)	0.17 (.37)	t[76] = 0.28, p = .78
HAMD-17	Responder n = 39	Non-Responder n = 39	
OT bei Aufnahme	2.26 (.70)	2.50 (.67)	t[76] = 1.59, p = .12
Differenz des OT	0.19 (.39)	0.13 (.27)	t[76] = -0.78, p = .44

Auch ein Vergleich von Patient*innen mit vollständigem Ansprechen und Non-Respondern zeigte keine signifikanten Unterschiede in OT bei Aufnahme und der der Differenz des OT zwischen Aufnahme und Entlassung (s. Tabelle 9). Beim Vergleich der Gruppe BDI-II > 29 mit der Gruppe BDI < 29 konnte für die OT-Veränderung lediglich ein Unterschied auf Trendlevel aufgezeigt werden (t[76] = 1.80, p = .09). Signifikante Unterschiede in der OT-Veränderung bezüglich Geschlechter gab es nicht.

Tabelle 9: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) für vollständiges Ansprechen / Non-Responder

BDI-II	Vollständiges Ansprechen n = 21	Non-Responder n = 57	Gruppendifferenz; p-Wert
OT bei Aufnahme	2.44 (.77)	2.36 (.66)	t[76] = -0.48, p = .63
Differenz des OT	0.16 (.30)	0.16 (.35)	t[76] = -0.06, p = .96
HAMD-17	Vollständiges Ansprechen n = 24	Non-Responder n = 54	
OT bei Aufnahme	2.41 (.71)	0.12 (.32)	t[76] = 0.49, p = .62
Differenz des OT	0.24 (.36)	0.12 (.32)	t[76] = -1.48, p = .14

3.5 Korrelationsanalysen mit klinischen Outcome-Parametern

Um auf Zusammenhänge zwischen OT-Parameter und klinische Outcome-Parameter vor und nach Teilnahme an CBASP zu prüfen, wurden weitere Korrelationsanalysen durchgeführt. Dabei wurden alle klinischen Outcome-Parameter auf Assoziationen mit OT bei Aufnahme und der Differenz des OT am Gesamtsample und an weiteren Subgruppen untersucht. Die Ergebnisse werden im Folgenden Kapitel dargestellt.

3.5.1 Gesamtsample

Zunächst wurde OT bei Aufnahme betrachtet. Es konnte ein starker, positiver Zusammenhang zwischen OT bei Aufnahme und OT bei Entlassung gezeigt werden: Je höher / niedriger das OT bei Aufnahme, desto höher / niedriger das OT bei Entlassung. Weitere Hinweise auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen OT bei Aufnahme und Veränderungen im klinischen Outcome (BDI-II und HAMD-17 bei Entlassung: $p > .05$) wurden nicht gefunden. Die Ergebnisse werden in Tabelle 10 dargestellt. Die angedeutete positive Korrelation zwischen OT bei Aufnahme und BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme in der Baselinedaten-Korrelations-Analyse (siehe Kapitel 3.2) war hier signifikant.

In einem weiteren Schritt bezog sich die Korrelationsanalyse auf die Differenz des OT. Hier zeigte sich eine positive Assoziation mit dem OT bei Entlassung und der BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme. Sonst zeigten sich keine Hinweise auf signifikante Zusammenhänge. Die Ergebnisse werden ebenfalls in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Korrelationen OT bei Aufnahme / Differenz des OT mit OT-Parameter / klinische Outcome-Parameter

<i>OT bei Aufnahme</i>			<i>Differenz des OT</i>		
Gesamt n = 78	<i>r</i>	<i>p</i>	Gesamt n = 78	<i>r</i>	<i>p</i>
Differenz des OT	-.15	.18	OT bei Aufnahme	-.15	.18
OT bei Entlassung	.89	<.001*	OT bei Entlassung	.32	.01*
BDI-II bei Aufnahme	.19	.10	BDI-II bei Aufnahme	.28	.02*
BDI-II bei Entlassung	.14	.24	BDI-II bei Entlassung	.20	.08
HAMD-17 bei Aufnahme	-.05	.66	HAMD-17 bei Aufnahme	-.01	.97
HAMD-17 bei Entlassung	.09	.42	HAMD-17 bei Entlassung	.04	.75
Differenz BDI-II	-.06	.60	Differenz BDI-II	-.08	.48
Differenz HAMD-17	.14	.21	Differenz HAMD-17	.03	.78
BDI-HAMD bei Aufnahme	.23	.04*	BDI-HAMD bei Aufnahme	.28	.01*
BDI-HAMD bei Entlassung	.09	.45	BDI-HAMD bei Entlassung	.17	.14

3.5.2 Frauen vs. Männer

Zudem wurden die Korrelationsanalysen für beide Geschlechter getrennt durchgeführt. Die Ergebnisse lassen sich aus Tabelle 11 entnehmen.

In der Gruppe der Männer konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen OT bei Aufnahme und den BDI-HAMD Diskrepanzen festgestellt werden. Höheres OT bei Aufnahme war also mit einer größeren BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme und Entlassung assoziiert, und niedrigere OT-Plasmalevel mit geringeren BDI-HAMD Diskrepanzen bei Aufnahme und Entlassung. Bei Betrachtung der Differenz des OT ergab sich eine Beobachtung auf Trendlevelniveau: eine größere OT Zunahme war mit einer stärkeren Verbesserung im BDI-II assoziiert. Sonst zeigte die Analyse bei den Männern keine weiteren signifikanten Ergebnisse.

In der Gruppe der Frauen fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem OT bei Aufnahme und anderen Parametern. In einer Korrelation mit der Differenz des OT ergaben sich signifikante positive Zusammenhänge mit dem BDI-II bei Aufnahme und Entlassung: eine größere Differenz des OT war assoziiert mit einer stärker ausgeprägten depressiven Symptomatik. Zudem war eine signifikante positive Korrelation

zwischen der Differenz des OT und der BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme und Entlassung zu beobachten. Eine größere Differenz des OT ging mit einer größeren Diskrepanz bei Aufnahme und Entlassung einher.

Tabelle 11: Korrelationsanalysen von OT bei Aufnahme und Differenz des OT mit klinischen Outcome-Parametern

	<i>Männer n = 34</i>				<i>Frauen n = 44</i>			
	<i>OT bei Aufnahme</i>		<i>Differenz des OT</i>		<i>OT bei Aufnahme</i>		<i>Differenz des OT</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BDI-II bei Aufnahme	.26	.13	.18	.30	.08	.59	.39	.01*
BDI-II bei Entlassung	.29	.10	-.07	.71	.01	.95	.40	.01*
HAMD-17 bei Aufnahme	-.19	.29	.11	.54	-.03	.82	-.03	.80
HAMD-17 bei Entlassung	-.03	.87	<-.01	.99	.13	.40	.07	.64
Differenz BDI-II	.07	.68	-.33	.05	-.13	.41	.04	.80
Differenz HAMD-17	.17	.33	-.17	.35	.16	.29	.11	.50
BDI-HAMD bei Aufnahme	.38	.03*	.11	.53	.11	.48	.44	<.01*
BDI-HAMD bei Entlassung	.37	.03*	-.08	.66	-.08	.53	.32	.03*

3.5.3 Responder vs. Non-Responder

Es wurden verschiedene Responder-Gruppen analysiert. Zunächst wurden Korrelationsanalysen in den Gruppen der Gesamt-Responder und Gesamt-Non-Responder durchgeführt. Dabei zeigten sich in der Gruppe der Gesamt-Non-Responder keine signifikanten Zusammenhänge zwischen OT bei Aufnahme und klinischem Outcome und keine Zusammenhänge zwischen der Differenz des OT und klinischem Outcome. In der Gruppe der Gesamt-Responder war ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen Differenz des OT und dem BDI-II bei Aufnahme ($r = .34$, $p = .01$) und Entlassung ($r = .30$, $p = .03$) zu beobachten. Zudem war die Differenz des OT mit der BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme assoziiert ($r = .39$, $p = .01$).

Eine Korrelationsanalyse in den Gruppen BDI-II Responder und BDI-II Non-Responder erbrachte keine signifikanten Erkenntnisse über einen möglichen Zusammenhang von OT bei Aufnahme / Differenz des OT und Outcome-Parametern ($p > .05$).

In der Gruppe der HAMD-17 Responder zeigte sich lediglich, dass die Differenz des OT mit dem BDI-II bei Aufnahme ($r = .38$, $p = .02$) und der BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme ($r = .42$, $p = .01$) positiv assoziiert war. Bei Analyse der Gruppe der HAMD-

17 Non-Responder wurde ein positiver Zusammenhang zwischen dem OT bei Aufnahme und der BDI-HAMD Diskrepanz ($r = .33$, $p = .04$) beobachtet.

Weitere signifikante Zusammenhänge bei Responder und Non-Responder konnten nicht gezeigt werden ($p > .05$).

3.5.4 Oxytocin bei Aufnahme < 2.2 pg/ml vs. Oxytocin bei Aufnahme > 2.2 pg/ml

Im weiteren Verlauf wurde untersucht, ob ein unterschiedliches Ausgangsniveau des OT-Plasmaspiegels einen Zusammenhang mit der Differenz des OT und klinischen Outcome-Parametern aufzeigt. Dafür wurde die gesamte Studienpopulation anhand eines Mediansplits in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe A umfasste alle Patient*innen mit einem OT bei Aufnahme < 2.2 pg/ml ($n = 41$) und Gruppe B alle Patienten*innen mit einem OT bei Aufnahme > 2.2 pg/ml ($n = 37$).

Unabhängige t-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten (BDI-II bei Aufnahme / Entlassung; HAMD-17 bei Aufnahme / Entlassung; Differenz des BDI-II / HAMD-17; BDI-HAMD bei Aufnahme / Entlassung) der Gruppe A und Gruppe B zeigen.

Eine Korrelationsanalyse nach Pearson erbrachte in Gruppe A einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Differenz des OT und dem BDI-II bei Aufnahme und Entlassung. Somit zeigte sich in der Gruppe mit niedrigeren OT-Werten bei Aufnahme: je höher / niedriger der BDI-II bei Aufnahme desto höher / niedriger auch die Differenz des OT. Bei näherer Betrachtung fand sich dieser Zusammenhang vorwiegend bei den Frauen ($r = .75$; $p = <.001$). Die jeweiligen Ergebnisse der Analyse sind aus Tabelle 12 zu entnehmen.

In der Gruppe B wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen Differenz des OT und der Differenz im BDI-II beobachtet. Das bedeutete für die Gruppe mit höherem OT bei Aufnahme: eine höhere Zunahme des OT war mit einer stärkeren Verbesserung der depressiven Symptomatik im BDI-II assoziiert. Vor allem bei den Männern zeigte sich dieser Zusammenhang stark positiv ($r = -.62$, $p = .01$).

Die Testergebnisse zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit Veränderungen im HAMD-17. Aus diesem Grund wurde auch die BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme und bei Entlassung betrachtet. Allerdings gab es hier keinerlei signifikante Korrelationen zu beobachten.

Tabelle 12: Korrelationen zwischen Differenz des OT und klinischen Outcome-Parametern

Gruppe A: OT bei Aufnahme < 2.2 pg/ml: Differenz des OT						
	<i>Gesamt</i>		<i>Männer</i>		<i>Frauen</i>	
	<i>n = 41</i>		<i>n = 19</i>		<i>n = 22</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BDI-II bei Aufnahme	.45	<.01*	.06	.80	.75	<.01*
BDI-II bei Entlassung	.45	<.01*	-.03	.89	.69	<.01*
HAMD17 bei Aufnahme	.13	.41	.01	.96	.25	.26
HAMD17 bei Entlassung	.15	.33	.04	.88	.24	.29
Differenz des BDI-II	.17	.30	-.13	.61	.34	.13
Differenz des HAMD-17	.002	.99	-.02	.92	-.01	.99
BDI-HAMD bei Aufnahme	.39	.01*	.05	.84	.66	<.01*
BDI-HAMD bei Entlassung	.44	<.01*	-.07	.76	.71	<.01*

Gruppe B: OT bei Aufnahme > 2.2 pg/ml: Differenz des OT						
	<i>Gesamt</i>		<i>Männer</i>		<i>Frauen</i>	
	<i>n = 37</i>		<i>n = 15</i>		<i>n = 22</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
BDI-II bei Aufnahme	.13	.44	.39	.15	.05	.83
BDI-II bei Entlassung	-.14	.42	-.08	.78	-.13	.56
HAMD17 bei Aufnahme	-.23	.18	.15	.60	-.32	.15
HAMD17 bei Entlassung	-.05	.77	-.20	.47	.05	.83
Differenz des BDI-II	-.33	.05*	-.62	.01*	-.21	.35
Differenz des HAMD-17	.16	.35	-.33	.24	.32	.14
BDI-HAMD bei Aufnahme	.28	.09	.39	.17	.24	.28
BDI-HAMD bei Entlassung	-.15	.39	-.02	.94	-.19	.39

3.6 Korrelationsanalysen mit CTQ

Um überprüfen zu können, ob das Ausmaß an Traumatisierung in der Kinder- und Jugendzeit in Zusammenhang mit verschiedenen OT-Parametern und klinischen Outcomeparametern steht, wurden verschiedene Korrelationsanalysen durchgeführt. Eine Korrelationsanalyse der Baseline OT-Plasmaspiegel mit CTQ-Subskalen ist unter Kapitel 3.2 aufgeführt.

Wie aus Tabelle 13 zu entnehmen ist, konnten in unseren Analysen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einzelnen CTQ Subskalen und der OT-Zunahme nach CBASP-Therapie oder der Verbesserung der Depressionsscores (BDI-II und HAMD-17) gezeigt werden. Dies war sowohl im Gesamtsample als auch bei Frauen und Männern zu beobachten.

Tabelle 13: Korrelationen von CTQ-Subskalen mit Differenz des OT / BDI-II und HAMD-17

	<i>Differenz des OT</i>		<i>Differenz des BDI-II</i>		<i>Differenz des HAMD-17</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Gesamt n = 77						
CTQ emotionaler Missbrauch	.10	.38	-.01	.91	-.01	.93
CTQ körperlicher Missbrauch	-.05	.65	.03	.83	.01	.94
CTQ sexueller Missbrauch	-.03	.83	-.01	.97	-.14	.22
CTQ emotionale Vernachlässigung	.14	.24	-.12	.29	-.04	.71
CTQ körperliche Vernachlässigung	.12	.32	-.09	.42	-.06	.64
CTQ total	.08	.52	-.04	.71	-.03	.77
Frauen n = 45						
CTQ emotionaler Missbrauch	.25	.10	-.12	.45	-.11	.47
CTQ körperlicher Missbrauch	.06	.72	-.10	.53	-.15	.33
CTQ sexueller Missbrauch	.05	.74	-.01	.93	-.20	.20
CTQ emotionale Vernachlässigung	.08	.60	-.13	.41	-.09	.55
CTQ körperliche Vernachlässigung	.11	.49	-.03	.87	-.07	.68
CTQ total	.15	.32	-.10	.54	-.14	.38
Männer n = 32						
CTQ emotionale Missbrauch	-.07	.70	.13	.48	.30	.11
CTQ körperlicher Missbrauch	-.21	.24	.19	.30	.34	.06
CTQ sexueller Missbrauch	-.17	.35	-.01	.99	.04	.05
CTQ emotionale Vernachlässigung	.25	.16	-.11	.54	.05	.79
CTQ körperliche Vernachlässigung	.24	.19	-.29	.11	.04	.82
CTQ total	.01	.97	.02	.93	.23	.21

4. Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

4.1.1 Zusammenfassung zentraler Ergebnisse

Hypothese 1:

Zunächst lässt sich festhalten, dass sich nach dem 10-wöchigen stationären CBASP-Therapieprogramm bei Patient*innen mit PDS eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigte (BDI-II: 25.2%, HAMD-17: 25.4%) und bei etwa 50% der Patient*innen ein Ansprechen auf die Therapie CBASP beobachtet wurde. Somit konnte die erste Hypothese bestätigt werden.

Hypothese 2:

Die zweite aufgestellte Hypothese besagte, dass CBASP zu einem Anstieg der OT-Plasmaspiegel führe, welcher in Zusammenhang mit klinischer Verbesserung stehe. Bei unseren Analysen zeigte sich zwar eine signifikante Steigerung von OT-Plasmaspiegeln nach der Therapie, allerdings war diese mit durchschnittlich 6% nur gering ausgeprägt und unterschied sich nicht signifikant in verschiedenen Subgruppen (Responder vs. Non-Responder). Bei den Analysen, ob der Anstieg des OT mit klinischen Verbesserungen assoziiert war, zeigte sich weder im Gesamtsample noch bei Responder / Non-Responder ein Hinweis auf einen Zusammenhang. Allerdings konnten vereinzelt signifikante Zusammenhänge zwischen OT-Differenz und klinischen Outcome-Parametern in den Subgruppen Frauen / Männer und in der Gruppe OT bei Aufnahme < 2.2 pg/ml vs. OT bei Aufnahme > 2.2 pg/ml gefunden werden. Vor allem zeigte sich ein Zusammenhang bei den Männern: eine größere OT-Zunahme war assoziiert mit einer ausgeprägteren Verbesserung im Selbststrating (BDI-II). Diese Beobachtung zeigte sich insbesondere stark ausgeprägt in der Gruppe OT bei Aufnahme > 2.2 pg/ml. Somit konnten wir nur in vereinzelt kleinen Untergruppen diese Hypothese bestätigen.

Hypothese 3:

In den Korrelationsanalysen mit dem OT-Plasmaspiegel zur Baseline und dem Depressionsausmaß bei Aufnahme konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden. Die Hypothese, dass ein niedriger OT-Plasmaspiegel zur Baseline mit hohen Werten in den Depressionsscores (BDI-II und HAMD-17) assoziiert ist, konnte nicht bestätigt werden.

Hypothese 4:

Die Hypothese, dass niedrige OT-Plasmaspiegel zur Baseline mit einem schlechteren Ansprechen (Responder / Non-Responder) und mit einer geringeren Verbesserung in den Depressionsscores (BDI-II und HAMD-17) einhergeht konnte nicht bestätigt werden. OT bei Aufnahme zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Respondergruppen und Non-Responder. In den Korrelationsanalysen im Gesamtsample zeigten sich zudem keine signifikanten Korrelationen zwischen OT bei Aufnahme und BDI-II und HAMD-17 Differenzen. Auch bei Betrachtung der Analysen verschiedener Gruppen (Frauen / Männer, Responder / Non-Responder) konnte keine Assoziation nachgewiesen werden. Lediglich bei Betrachtung unterschiedlicher Ausgangsniveaus des OT, zeigte sich in der Gruppe $OT > 2.2 \text{ pg/ml}$ vor allem bei den Männern ein starker positiver Zusammenhang zwischen OT-Differenz und BDI-II Differenz. Ein gegensätzlicher Effekt bei der Gruppe $OT < 2.2 \text{ pg/ml}$ zeigte sich hingegen nicht.

Hypothese 5:

Eine weitere Hypothese war, dass Patient*innen mit einem hohen Ausmaß an Traumatisierung in der Kindheit / Jugendzeit niedrigere OT-Plasmalevel zur Baseline, zudem eine geringere OT-Zunahme nach CBASP und insgesamt eine geringere Verbesserung hinsichtlich beider Depressionsscores zeigen (BDI-II und HAMD-17). In den Korrelationsanalysen mit dem OT-Plasmaspiegel zur Baseline konnten lediglich in einzelnen Unterskalen des CTQ Zusammenhänge mit OT gefunden werden, die sich allerdings abhängig vom Geschlecht konträr verhielten. Während sich bei den Frauen ein negativer Zusammenhang zwischen OT bei Aufnahme und der Unterskalen CTQ körperliche Vernachlässigung und emotionaler Missbrauch zeigte, gab es bei den Männern einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen OT bei Aufnahme

und den CTQ-Unterskalen körperlicher und emotionaler Missbrauch. Die Analysen unserer Daten ergab allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen CTQ-Scores und OT-Zunahme nach CBASP oder insgesamt Verbesserungen im klinischen Outcome (BDI-II und HAMD-17), sodass auch diese Hypothese nur teilweise bestätigt werden konnte.

Weitere Erkenntnisse:

Eine weitere Beobachtung war, dass in unserer Studienpopulation ein höheres Ausmaß an Depressionssymptomatik vor allem im BDI-II im Vergleich zum HAMD vorlag (höhere BDI-HAMD Diskrepanz), was bei den Frauen stärker ausgeprägt war. Die gefundenen BDI-HAMD Diskrepanzen reduzierten sich signifikant in der Gruppe BDI-II Responder und HAMD-17 Non-Responder nach CBASP. Die Assoziationen wurden nur anhand der Parameter BDI-II bei Aufnahme / Entlassung und BDI-HAMD bei Aufnahme / Entlassung beobachtet.

4.1.2 Stichprobe und Komorbiditäten

Es fand sich eine hohe Komorbiditätsrate in unserer Studienpopulation mit einem Anteil an Achse-I-Störungen von 63%. Am häufigsten trat dabei die soziale Phobie auf (30.1%). Weitere Angststörungen waren häufig vertreten: Agoraphobie, Panikstörungen und spezifische Phobie. Hohe Komorbiditätsraten sind typisch für chronisch depressive Patient*innen und lassen sich auch in anderen Studien nachweisen: Der Anteil sozialer Phobie lag in einer Studie von Randenborgh et al. (2012) bei 30%, und bei Wiersma et al. (2009) bei 45.1%.

Der Anteil an Achse-II-Störungen fiel im Gegensatz zu anderen Studien mit 39.1% etwas geringer aus (46.4%: Seemüller et al. (2022) 70%: Garyfallos et al. (1999); 51.2%: Riso et al. (2003). Hier war eine ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörung am häufigsten vertreten (29.3%), dies konnte auch in anderen Studien beobachtet werden (Blanco et al., 2010; Seemüller et al., 2022).

Psychische Komorbiditäten sind bei Patient*innen mit PDS häufig und treten öfter auf als bei Patient*innen mit episodischer Depression (Köhler et al., 2019). Dies stellt eine besondere Herausforderung in der Therapie dieser Patient*innen dar und sollte be-

rücksichtigt werden. Auch für die vorliegende Studienpopulation lässt sich beispielsweise ableiten, dass psychische Komorbiditäten wie Angststörungen und ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörungen zu charakteristischen Fertigungsdefiziten führen, die die Patient*innen in der Gestaltung und Aufbau funktionierender zwischenmenschlicher Beziehung behindern (Klein & Schramm, 2017).

Neben psychischen Komorbiditäten sind traumatische Kindheitserfahrungen (siehe 4.2.2) ein weiteres Charakteristikum bei PDS, welche das häufige Scheitern einer Therapie begründen könnte (Schramm et al., 2020).

4.1.3 CTQ

Misshandlungserfahrungen in der Kinder- und Jugendzeit wurden häufig mit PDS assoziiert (Brakemeier et al., 2015; Wiersma et al., 2009; Wiersma et al., 2011). Auch die Analyse der vorliegenden Daten zeigte ein hohes Ausmaß an Traumatisierungserfahrung, besonders in den Unterskalen emotionale Misshandlung und emotionale Vernachlässigung. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass insbesondere eine schwere Ausprägung in diesen beiden Unterskalen Risikofaktoren für eine schwere, früh beginnende, behandlungsresistente PDS darstellen (Nelson et al., 2017). Klein et al. (2015) berichteten, dass bei Patient*innen mit PDS die beiden Unterskalen am häufigsten vertreten waren, und fanden zudem Hinweise darauf, dass eine Interaktion von Kindesmisshandlung und ängstlich-vermeidender Persönlichkeitsstörung eine Rolle in der Prävalenz einer PDS spielt. In unserer Studienpopulation war die ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörung mit ca. 30% am häufigsten vertreten, sodass sich auch hier ein potenzieller Zusammenhang nicht ausschließen lässt.

4.1.4 BDI-II und HAMD-17 bei Aufnahme

Betrachtet man die Ausgangslevel von BDI-II und HAMD-17 so lässt sich zunächst festhalten, dass bei beiden Ratinginstrumenten hohe Werte vorlagen. Dies bekräftigt die Annahme, dass bei Patient*innen mit PDS eine ausgeprägte Symptomschwere vorliegt. Der Wert des BDI-II entsprach Ergebnissen aus anderen Studien (Köhler et al., 2015; Seemüller et al., 2022), während der HAMD-17 in unserer Studienpopulation etwas niedriger als beispielsweise bei Köhler et al. (2015) ausfiel.

Auffällig ist damit der Unterschied zwischen den beiden Ratingskalen, der als BDI-HAMD Diskrepanz berechnet wurde. BDI-HAMD Diskrepanzen sind bekannt. Als mögliche Ursache wird diskutiert, dass beide Skalen unterschiedliche Komponenten der Depression erfassen. Der BDI-II legt dabei den Schwerpunkt auf das subjektive Empfinden im Sinne einer kognitiven Dimension, während der HAMD-17 vor allem somatische / vegetative und verhaltensbezogene Merkmale der Depression widerspiegelt (Bagby et al., 2004; Uher et al., 2008). Schneibel et al. (2012) fanden in ihrer Studie, dass ein höheres Ausmaß an Neurotizismus und geringerer Extraversion assoziiert waren mit höheren BDI-II Werten im Vgl. zu HAMD-17 Werten. Interessanterweise werden insbesondere Patient*innen mit PDS diese Persönlichkeitsmerkmale zugeschrieben (Schramm et al., 2020), sodass auch in dieser Studienpopulation ein Zusammenhang möglich erscheint und als Grund für die ausgeprägten BDI-HAMD Diskrepanzen angeführt werden könnte. Für weitere Studien könnte das Repertoire an psychometrischen Instrumenten durch das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar ergänzt werden, das die einzelnen Persönlichkeitsmerkmale erfasst.

In unserer Studienpopulation zeigten sich signifikant höhere BDI-II Werte und höhere BDI-HAMD Diskrepanzen zwischen Frauen und Männern. Dass Frauen über schwerere Depressionssymptome berichten, ist in vielen Studien zu beobachten und wurde oft damit begründet, dass ein höheres Ausmaß an somatischen Begleitsymptomen vorliegt. Delisle et al. (2012) führten als möglichen Grund an, dass Frauen eher bereit dafür sind bestimmte Aspekte einer Depression zuzugeben und zu kommunizieren. Aufgrund sozialer Stigmata neigen Männer dazu depressive Symptome zu übersehen, während Frauen sensibler reagieren und diese bemerken (Shi et al., 2021). Ein anderer Aspekt der viel diskutiert wird, könnte die verstärkte Externalisierung bei Männern sein, die sich in anderen Symptomen wie beispielsweise aggressivem Verhalten, Gewalt (Brownhill et al., 2005) und vermehrtem Substanzabusus äußert (Martin et al., 2013). Diese „atypischen Symptome“ werden oft nicht erfasst und fallen daher durch das diagnostische Raster (Martin et al., 2021). Daraus ergibt sich ein Bedarf an geschlechtersensiblen Diagnoseinstrumenten, die spezifische Depressionssymptome besser adressieren (Zülke et al., 2018). Sigurdsson et al. (2015) verglichen in ihrer Studie den BDI-II mit dem Gotland-Male-Depression-Scale (GMDS) anhand einer Bevölkerungsstichprobe. Die Prävalenzen unterschieden sich dabei nicht signifikant. Allerdings fanden sich in der Gruppe die mittels GMDS – nicht jedoch nach BDI-I – als

depressionsgefährdend eingestuft wurden, häufiger atypische Symptome und externalisierende Verhaltensweisen. In der Gruppe, die mittels BDI als depressionsgefährdet eingestuft wurde, beobachtete man häufiger Symptome wie Niedergeschlagenheit und Interessenverlust. Diese Beobachtung könnte mitunter ein Grund für die niedrigeren BDI-II Werte bei den Männern in unserer Studienpopulation sein. Zudem zeigte sich, dass einige Instrumente für das Screening von Depressionen geschlechtsspezifische Items enthalten und so beispielsweise bei Frauen zu hohen Werten im BDI-II führen könnten, da Items wie Weinen und Verlust an sexuellem Interesse bei Frauen deutlich häufiger und stärker berichtet wurden (Salokangas et al., 2002).

4.1.5 Oxytocin bei Aufnahme und Korrelationen mit Fragebögen bei Aufnahme

Die Betrachtung der OT-Plasmalevel bei Aufnahme erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen Geschlechtern oder Depressionsschwere (BDI-II > 29 vs. BDI-II < 29). In der Analyse konnten keine Zusammenhänge zwischen OT-Plasmalevel und erhobenem Depressionsausmaß bei Aufnahme (BDI-II, HAMD-17) beobachtet werden. Dies galt für das Gesamtsample und für beide Geschlechter getrennt. Allerdings konnte ein gegenteiliger Zusammenhang zwischen Baseline OT und einzelnen CTQ-Unterskalen bei Frauen und Männer gezeigt werden. Bei den Frauen zeigte sich eine negative Korrelation und bei den Männern eine positive Korrelation. Hinweise auf niedrigere OT-Spiegel bei traumatisierten Patient*innen konnten bereits in früheren Studien bei Frauen (Heim et al., 2008) und Männern (Opacka-Juffry & Mohiyeddini, 2012) beobachtet werden, allerdings wurde OT hier im Liquor gemessen. Eine Erklärung für niedrigere OT-Level könnte in einer Downregulation des OT-Systems liegen (Maier et al., 2020).

Dass höhere CTQ-Werte mit niedrigeren OT-Plasmawerten einhergehen, konnte in dieser Studie lediglich bei den Frauen beobachtet werden, und ein signifikanter Zusammenhang wurde nur in der Unterskala körperliche Vernachlässigung gefunden ($r = -.32$, $p = .03$). Der Zusammenhang zwischen OT-Level und emotionaler Missbrauch war gering ($r = -.25$, $p = .09$).

Bei den Männern zeigte sich ein gegenteiliger Effekt: höhere OT-Plasmawerte waren assoziiert mit bestimmten CTQ-Unterskalen wie emotionaler Missbrauch und körperlicher Missbrauch. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass traumatische Erfahrungen bei Männern zu einer Stressreaktion führen, die das OT-System dahingehend verändert, durch höhere OT-level eine stressreduzierende Kompensation zu erreichen. Diesen Zusammenhang diskutierten Yuen et al. (2014) bei depressiven Männern, die ebenfalls höhere OT-Plasmawerte im Vergleich zu gesunden Männern aufwiesen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie bei jeweils Frauen und Männer diskrete Hinweise auf Zusammenhänge zwischen traumatisierenden Erfahrungen in der Kindheit und den OT-Plasmaspiegeln aufzeigt, wenn auch gegenteilig und gering ausgeprägt. Betrachtet man die Literatur, so scheint ein Zusammenhang mit dem OT-System auf verschiedenen Ebenen zu bestehen. Neben der oben genannten Downregulation des OT-Systems konnten genetische und epigenetische Studien zeigen, dass höhere CTQ-Werte mit einem spezifischen Polymorphismus des OTR-Gens (Dannlowski et al., 2016) und mit ausgeprägteren Methylierungen assoziiert sind (Smearman et al., 2016). Traumatische Erfahrungen in der Kindheit führen zu einer Reduktion der Inhibition der Amygdala durch den medialen präfrontalen Kortex (Kessler et al., 2020). OT scheint auf diesem neuronalen Signalweg modulierenden Einfluss zu haben, da bei intranasaler Gabe die Konnektivität deutlich verbessert wurde (Sripada et al., 2012). Dies konnte auch bei Patient*innen mit generalisierten Angststörungen gezeigt werden (Dodhia et al., 2014). Patient*innen mit PDS werden charakterisiert durch höhere Raten an Komorbiditäten, darunter vor allem Angststörungen und eine höhere Rate an traumatischen Kindheitserfahrungen, sodass das OT-System eine mögliche Rolle in der Pathophysiologie spielen könnte. Es gibt also viele Hinweise auf Änderungen im OT-System bedingt durch traumatische Kindheitserfahrungen. Ob es bei diesem Zusammenhang tatsächlich einen signifikanten Unterschied zwischen Mann und Frau gibt, bleibt offen, da sich die Ergebnisse aus der Literatur bisher inkonsistent zeigen. Die unterschiedliche Methodik (Plasma vs. Liquor) gestaltet den Vergleich zusätzlich sehr schwierig. Zukünftige Studien sollen neben Geschlechterdifferenz auch die Erkenntnisse aus Genetik / Epigenetik der OT-Forschung berücksichtigen.

4.1.6 Veränderungen nach CBASP

4.1.6.1 Veränderungen der Depressionsschwere: BDI-II, HAMD-17, BDI-HAMD Diskrepanz

Die Ergebnisse aus dem Gesamtsample zeigen eine signifikante Verringerung der Werte im BDI-II um 25.2% und im HAMD-17 um 25.4%. So konnten die Ergebnisse aus der Pilotstudie nicht direkt repliziert werden, da die Verbesserungen dort ausgeprägter waren: BDI-II um 38% und HAMD-24 um 45.7% (Jobst et al., 2018). Die Responderraten lagen im BDI-II bei 52.6% und im HAMD-17 bei 50%, in der Pilotstudie lagen die Responderraten im BDI-II bei 44% und im HAMD-24 bei 50%. Keller et al. (2000) zeigten im HAMD-24 Responderraten von 28% bei alleiniger CBASP und 43% bei Kombination von CBASP und Nefazodon. Allerdings wurden in der Pilotstudie und bei Keller ein Response als eine Verbesserung von mind. 50% definiert. Ein Response > 50% (vollständiges Ansprechen) wurde auch für diese Studie berechnet: BDI-II 25.6% und HAMD-17 19.2%. Somit zeigten sich geringere Responseraten im Vgl. zur Pilotstudie und anderen Studien. Auch die Remissionsraten unserer Studie zeigten sich niedriger als in der Pilotstudie und anderen Studien (Jobst et al., 2018; Keller et al., 2000). Dagegen zeigte eine Studie von Schramm et al. (2017) Remissionsraten nach 12 Wochen, die noch niedriger waren als in dieser Studie: HAMD-17 19.2% in dieser Studie vs. HAMD-24 9.5% bei Schramm.

Sowohl in der Pilotstudie als auch in anderen Studien wurde meist der HAMD-24 als alleiniges Tool für das Rating der Depressionsschwere herangezogen. Ein direkter Vergleich mit HAMD-17, der in dieser Studie verwendet wurde ist schwer möglich, bzw. führt zu Erkenntnissen, deren Aussagekraft eingeschränkt ist.

Die Wirksamkeit von CBASP bei Patient*innen mit PDS konnte in vielen Studien gezeigt werden (siehe Kapitel 1.1.2.4.2). Mit den obenstehenden Ergebnissen konnten wir dies zum Teil bestätigen und stützen. Allerdings sind unsere Response- und Remissionsraten verglichen zu anderen Studien, die CBASP über ein 12-wöchigen Zeitraum durchführten, etwas niedriger (Guhn et al., 2021; Schramm et al., 2015). Ein Grund für einen besseren Outcome nach längerer Therapiedauer könnte in der Tatsache liegen, dass die PDS eine charakteristisch langanhaltende Störung ist, die dementsprechend lange Unterstützung / Therapie benötigt, um die Kreisläufe zu durchbrechen (Schramm et al., 2020). Auch Schramm et al. (2017) beobachteten in ihrer Studie, dass die Response- und Remissionsraten mit längerer Therapiedauer gesteigert

wurden. Hier wurde die Depressionsschwere mittels HAMD-24 nach 12, 20 und 48 Wochen erhoben und zeigte eine deutliche Besserung. Dies sind Hinweise darauf, dass eine Verlängerung des stationären Therapiezeitraums den Effekt von CBASP erhöhen könnte, was auch in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

Die Analyse zeigte in der Gruppe BDI-II Non-Responder einen signifikant höheren Wert im BDI-II bei Aufnahme als die Gruppe BDI-II Responder. Somit fühlten sich BDI-II Non-Responder bei Aufnahme subjektiv deutlich depressiver als BDI-II Responder. Betrachtet man die Fremdrating-Seite, zeigt sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen (Responder vs. Non-Responder). Hier wurde das depressive Ausmaß, rückblickend in beiden Gruppen bei Aufnahme, objektiv ähnlich eingeschätzt. Dieser Unterschied wirft die Frage auf, ob der BDI-II nicht ein besseres Tool wäre, um bei Patient*innen mit PDS das Ausmaß der Depression widerzuspiegeln. Zudem muss erwähnt werden, dass für diese Studie lediglich die HAMD-17 Version benutzt wurde (vs. HAMD-24 in der Pilotstudie). HAMD-24 erweitert den HAMD-17 um kognitive Items wie Wertlosigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit (Carrozzino et al., 2020). Im Kapitel 1.1.2.2 wurde bereits erwähnt, dass verschiedene chronischen Formen der Depression unter PDS subsumiert wurden, da sie einander ähnlich sind und häufig ineinander übergehen. Dysthymie ist beispielsweise gekennzeichnet durch häufiges Auftreten von kognitiven und sozial-motivationale Symptomen, weniger durch somatische und vegetative (Keller et al., 1995). Somit könnte der HAMD-24 das Depressionsausmaß bei Patient*innen mit PDS differenzierter erfassen als der HAMD-17. Der BDI-II adressiert vor allem die kognitive Dimension (siehe Kapitel 4.1.3). Dies könnte die generell höheren BDI-II Werte im Vgl. zu HAMD-17 Werten erklären und dadurch zur BDI-HAMD Diskrepanz führen. Einen Hinweis auf diesen Zusammenhang zeigt der Blick auf die unterschiedlichen Remissionsraten zwischen dieser Studie und der Pilotstudie. Dabei ist auffällig, dass in dieser Studie die Remissionsrate deutlich höher in der Gruppe BDI-II (40.5%) als im HAMD-17 (24.4%) war. In der Pilotstudie lag die Remissionsrate im BDI-II bei 38% und im HAMD-24 bei 44%. Auch in der Pilotstudie zeigte sich eine Differenz, wobei diese weniger ausgeprägt war und sich zudem gegenläufig zu unseren Ergebnissen verhält. Eine Erklärung könnte eben die Verwendung des HAMD-24 statt des HAMD-17 sein. Für kommende Studien sollte zusätzlich der HAMD-24 genutzt werden, um oben genannte Überlegungen zu prüfen.

Der Unterschied der BDI-Werte in Responder und Non-Responder führt zu signifikanten Unterschieden in den Diskrepanzen bei Aufnahme: BDI-HAMD Responder < BDI-HAMD Non-Responder. Auffällig war, dass in der BDI-Respondergruppe die Diskrepanzen im Lauf der CBASP-Therapie signifikant reduziert wurden. Verglichen zur Aufnahme näherten sich die Werte in beiden Ratingskalen an und waren weniger unterschiedlich. Auch in anderen Studien konnte eine Veränderung der Korrelation zwischen BDI-II und HAMD17 während des Behandlungsintervalls beobachtet werden: Nach Therapie zeigte sich eine stärkere Korrelation der beiden als zu Beginn der Therapie (Schneibel et al., 2012). Eine Erklärung könnte in der Impression-Management-Theorie liegen: Patient*innen im Selbstrating (BDI-II) stellen sich zu Beginn der Therapie entweder schlechter oder besser dar, doch dies könnte sich durch eine Therapie ändern, indem Pat. erkennen, dass diese Selbstdarstellung nicht mehr notwendig sei (Furukawa et al., 2019). So könnten folgende zwei Hypothesen aufgestellt werden:

- Patient*innen die auf CBASP im BDI-II einen Response gezeigt haben, scheinen durch die Therapie zu lernen, ihre depressive Symptomatik realer einschätzen zu können. Im Sinne der Impressions-Management-Theorie lernen die Patient*innen, dass diese schlechtere Selbstdarstellung nicht mehr notwendig sei. Die Diskrepanz bei den Non-Respondern war bei Entlassung weiter ausgeprägt und nahm eher zu, sodass kein Lerneffekt stattgefunden hatte.
- Patient*innen die auf CBASP im BDI-II einen Response gezeigt haben, haben sich in den kognitiven Dimensionen einer Depression verbessert. Diese Differenz, die sich durch die verschiedenen Schwerpunkte im BDI-II vs. HAMD-17 bei Aufnahme präsentierten, wurde verringert. Bei CBASP wird vor allem versucht eine kognitive Strukturierung zu bewirken, die zu einem besseren sozialen Funktionsniveau Interaktion und weniger depressiver Symptomatik führt.

In Bezug auf Patient*innen, die ein geringes Ansprechen, kein Ansprechen oder eine Verschlechterung der Symptomatik aufwiesen (= Non-Responder), konnte beobachtet werden, dass knapp die Hälfte der Studienpopulation (BDI-II: 47.5%, HAMD-17: 50.0%) dieser Gruppe angehörte. Auch die BDI-HAMD Diskrepanzen änderten sich hier nicht signifikant. Der Blick auf die Literatur zeigt ähnliche Ergebnisse. Bei Schramm et al. (2017) lag der Anteil an Non-Respondern nach 12 Wochen sogar bei 77.8% im HAMD-24, bei Jobst et al. (2018) waren es im BDI-II 56% und im HAMD-24

50%. Nur Keller et al. (2000) zeigten einen Anteil von lediglich 15% an Non-Respondern. Auch hier muss wie oben erwähnt werden, dass bei diesen Studien die Non-Responder mit einer Verbesserung $< 50\%$, definiert waren, während bei unserer Studie die Non-Responder mit einer Verbesserung $< 25\%$ definiert waren. Dadurch würde beim Nutzen anderer Cut-Off Werte ($< 50\%$) die Non-Responderraten aus dieser Studie deutlich höher ausfallen.

Nichtsdestotrotz lässt sich mit den Ergebnissen schlussfolgern und bestätigen, dass es sich bei PDS um eine schwer behandelbare Erkrankung handelt. Eine Tatsache ist, dass bei PDS viele Merkmale wie langer Erkrankungszeitraum, psychische Komorbiditäten und traumatische Kindheitserfahrungen zu einem durchdringenden Vermeidungsmuster führen, das zusätzlich durch Ängste in zwischenmenschlichen Interaktionen aufrechterhalten wird. CBASP als einzige spezifische Therapie bei PDS integriert und adressiert bereits einige dieser Charakteristika und führt zu besseren Ergebnissen als andere traditionelle Psychotherapiemodelle, vor allem wenn diese mit Antidepressiva kombiniert werden. Allerdings zeigen die Zahlen, dass ein weiterer Bedarf an Ausbau angepasster Psychotherapien besteht um eine größere Anzahl an Patient*innen mit PDS effizient behandeln zu können. Eine Schlussfolgerung wäre somit, dass die Vielschichtigkeit des Krankheitsbildes PDS durch eine alleinige Therapieform nicht vollständig umfasst werden kann, sodass ein modularer Ansatz verfolgt werden soll (Schramm et al., 2020). CBASP als bisher vielversprechendste Therapieform würde so durch Module anderer evidenzbasierter Therapieformen ergänzt werden. Betroffene mit ihren spezifischen Risikofaktoren könnten somit von einer individuellen Behandlung profitieren.

4.1.6.2 Veränderungen des Oxytocins im Verlauf

Eine Hypothese unserer Arbeit war, dass OT-Plasmawerte nach erfolgreicher Psychotherapie höher wären als zu Beginn der Therapie. Eine erfolgreiche CBASP-Therapie soll mit einer Verbesserung im interpersonellen Bereich einhergehen. Folglich könnte sich OT als wichtiger Vermittler in zwischenmenschlichen Beziehungen erhöhen. Erfolgreiche Psychotherapie bedeutete in diesem Kontext ein Ansprechen auf CBASP (Responder). Die Analyse erbrachte eine signifikante Steigerung ($p < .05$) des OT in allen Gruppen (BDI-II Responder / Non-Responder und HAMD-17 Responder / Non-Responder). Dabei unterschieden sich die Differenzen des OT nicht zwischen Respondern und Non-Respondern, egal welches Ratinginstrument betrachtet wurde. Auch

Patient*innen, die ein vollständiges Ansprechen auf CBASP gezeigt hatten, zeigten keine signifikanten höheren / niedrigeren OT Werte. Die Steigerung in Prozentwerten erstreckten sich von 5.2% bis 8.4%. Somit zeigte sich ein gleichmäßiger OT-Verlauf in den Gruppen und dieser scheint nicht abhängig davon zu sein, wie erfolgreich CBASP war oder nicht. Zudem war auch kein signifikanter Unterschied bei den Geschlechtern und bei Patient*innen mit BDI-II < 29 vs. BDI-II > 29 zu sehen.

Ein möglicher Faktor, der diese Beobachtungen erklären könnte, liegt in der Präanalytik. Die Plasmaproben wurden abgenommen, auf Eis in das Labor transportiert und anschließend bis zur Messung bei -80°C gelagert. Eine Studie an Quorum-Sensing-Peptiden bestätigte zwar, dass niedrige Temperaturen zu geringerem Abbau der Peptide in der Probe führten, allerdings konnte ein signifikanter Abbau der Peptide über die Zeit, trotz einer Lagerung bei -80°C, nicht verhindert werden (Debunne et al., 2020).

Für Patient*innen dieser Studie sammelten wir jeweils 2 Proben: eine Plasmaprobe bei Aufnahme und eine Plasmaprobe bei Entlassung nach 10 Wochen. So erhielten wir eine Altersdifferenz der Plasmaproben von 10 Wochen. Wenn angenommen wird, dass bei -80°C Lagerung ein gleichmäßiger Abbau stattfindet, so könnte diese geringfügige Steigerung unserer Proben lediglich durch die Altersdifferenz entstanden sein.

4.1.7 Korrelationsanalysen mit klinischen Outcome-Parametern

Der Aufbau kooperativer therapeutischer Beziehungen ist für eine erfolgreiche Psychotherapie von elementarer Bedeutung. In CBASP wird dies berücksichtigt und könnte somit einen der Gründe darstellen, warum CBASP erfolgreicher ist als andere Psychotherapieprogramme. Es zeigte sich, dass eine möglichst frühe kooperative Beziehung einen Rückgang des feindlich-unterwürfigen Verhaltens während der Therapie voraussagte. Dies war wiederum assoziiert mit einem geringeren Depressionsausmaß am Ende der Therapie (Constantino et al., 2016). OT als wichtiger Vermittler bei Beziehungen und interpersonellem Verhalten (Bertsch & Herpertz, 2011) könnte eine bedeutende Rolle einnehmen, auch im Beziehungsaufbau in therapeutischer Hinsicht.

Aus diesem Grund wurde geprüft, ob OT-Werte bei Aufnahme in Zusammenhang stehen mit klinischen Outcome-Parametern. Einen Hinweis darauf zeigte bereits die Pilotstudie, bei der niedrigere OT-Plasmawerte bei Aufnahme mit geringerer Verbesserung im BDI-II korrelierten. Allerdings konnte eine Analyse des Gesamtsamples diese Ergebnisse nicht replizieren, da keine signifikanten Zusammenhänge mit dem BDI-II bei Entlassung festgestellt werden konnten.

Die stark positive Korrelation zwischen OT bei Aufnahme und OT bei Entlassung in unserer Studie könnte damit erklärt werden, dass wir keine großen Differenzen des OT beobachtet haben und somit aufgrund der Präanalytik-Problematik (siehe Kapitel 4.1.5.2) die Proben bei Entlassung weniger alt waren als die Proben bei Aufnahme. Der Abbaufaktor könnte zu niedrigeren absoluten Werten in den Proben bei Aufnahme im Vergleich zu den Proben bei Entlassung geführt haben. Dadurch könnten die individuellen OT-Plasmawerte lediglich davon abhängig gewesen sein, wie hoch die absoluten Werte bei Aufnahme waren.

Zudem zeigte sich ein schwacher positiver Zusammenhang zwischen OT bei Aufnahme und BDI-HAMD bei Aufnahme im Gesamtsample und dieser stärker bei den Männern. Dass dieser Zusammenhang nur bei den Männern zu beobachten war, könnte darauf zurückgeführt werden, dass hier ähnlich wie unter Kapitel 4.1.4 bei Männern die Stressreaktion eher im Vordergrund steht. Ein höheres OT bei Aufnahme war mit einer höheren Diskrepanz bei Aufnahme und Entlassung assoziiert. Die hohe Diskrepanz könnte dadurch entstehen, dass mit dem BDI-II im Vergleich zum HAMD-17 Items wie Hilflosigkeit, Wertlosigkeit und Hoffnungslosigkeit adressiert und dies bei Männern zu einer Kompensation durch höhere OT-Plasmawerte führt. Die Beobachtung, dass auch höhere Diskrepanzen bei Entlassung mit einem höheren OT Aufnahme assoziiert waren, könnte ein Hinweis auf eine länger andauernde Stressreaktion sein, die ein Charakteristikum einer PDS ist. Eine andere Hypothese für die Korrelation bei den Männern könnte in der Impressions-Management Theorie liegen (Furukawa et al., 2019). Die Depressions-Symptomatik, die hypothetisch weniger stark ausgeprägt ist, zeigt Assoziationen mit höheren OT-Werten. Allerdings müsste in diesem Fall auch ein Zusammenhang mit dem Fremdrating bestehen, der sich aber nicht zeigt.

Weitere Zusammenhänge mit dem OT bei Aufnahme wurden nicht gefunden, auch bei einem Vergleich der verschiedenen Responder- und Non-Respondergruppen. Daher

ist bei diesen Daten die Hypothese fraglich, ob ein höheres OT-Level bei Aufnahme direkt positiven Einfluss auf therapeutische Beziehung hat und schließlich als Prädiktor für eine erfolgreiche Psychotherapie herangezogen werden könnte. Allerdings muss erwähnt werden, dass in der Pilotstudie Aussagen getroffen wurden, die auf ELISA-Werte zurückzuführen waren, während hier der RIA benutzt wurde. Eine Hypothese ist, dass es beim Abbau von OT zu aktiven Fragmenten kommt und diese zusammen mit dem vollständigen Hormon für spezifische Wirkungen verantwortlich sind (Uvnäs Moberg et al., 2019). Durch die geringere Größe würden diese möglicherweise leichter die Blut-Hirn-Schranke passieren können, und so an zentralen Lokalisationen einen modifizierenden Einfluss auf das Verhalten zur Folge haben. Diese könnten in einem unspezifischen Essay wie dem ELISA im Gegensatz zum RIA bestimmt worden sein (Szeto et al., 2011; Uvnäs Moberg et al., 2019). In der Pilotstudie könnten diese erfasst worden sein und dadurch möglicherweise ein besseres Abbild gegeben haben.

Eine Korrelationsanalyse mit der Differenz des OT und klinischen Outcome-Parameter konnte im Gesamtsample einen Zusammenhang mit der BDI-HAMD Diskrepanz bei Aufnahme und dem BDI-II bei Aufnahme zeigen. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in der Gruppe Gesamt-Responder und HAMD-17-Responder. Eine stärkere subjektive Depressionssymptomatik führt zu größerer Zunahme an OT, während kein Zusammenhang mit Fremdrating HAMD-17 beobachtet werden konnte. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass OT-Veränderungen möglicherweise besser mit dem BDI-II abgebildet werden können als mit dem HAMD-17 (Jobst et al., 2018).

Der Zusammenhang zwischen Differenz OT und subjektiver Symptomatik (BDI-II und BDI-HAMD) war im Gesamtsample und vor allem in der Gruppe Gesamt-Responder nur bei Aufnahme zu beobachten, sodass bei ausgeprägter subjektiver Symptomatik durch CBASP, OT als möglicher Modulator vermehrt ausgeschüttet wurde. Daraus ergeben sich mehrere Hypothesen. Es hatte sich gezeigt, dass CBASP als spezifisches Programm vor allem Vorteile für Patient*innen mit einer ausgeprägteren Symptomatik und traumatischer Kindheitserfahrung bringt, während mildere Symptomatiken mit höherem sozialem Funktionsniveau besser auf nicht-spezifische Psychotherapien ansprachen (Schramm et al., 2017). Eine stärker ausgeprägte Symptomatik könnte durch CBASP besser adressiert und durch eine Verbesserung auf interpersoneller Ebene eine größere Zunahme von OT zur Folge haben. Stellt man die Hypothese auf, dass

der hohe BDI-II und die hohe BDI-HAMD Diskrepanz zum Teil Ausdruck einer schlechteren Selbstdarstellung sein könnte, würde CBASP möglicherweise einen Lernprozess initiieren und als Folge müssten die Patient*innen je nach Ausgangsniveau mit einer höheren / niedrigeren OT-Zunahme reagieren. Cardoso et al. (2011) zeigten in ihrer Studie, dass eine Gabe von OT zur verbesserten Selbstwahrnehmung in Bezug auf ihre Persönlichkeit führte. Dies könnte bei hoher Diskrepanz durch höhere OT-Zunahme ein Mechanismus sein, der diesen Lernprozess zur „realeren“ Selbstdarstellung unterstützt. Einen neurobiologischen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen OT-Parametern und den BDI-HAMD Diskrepanzen konnte durch die Studie von Akashi et al. (2015) gezeigt werden. In dieser Studie wurde beobachtet, dass BDI-HAMD Diskrepanzen mit Veränderungen im Präfrontalen Kortex zusammenhingen. Mittlerweile ist bekannt, dass der Präfrontale Kortex eines der Zentren im Gehirn darstellt, welcher ausgestattet mit OTR eine wichtige Rolle im OT-System einnimmt (Jurek & Neumann, 2018), sodass ein Zusammenhang möglich erscheint.

Eine spannende Beobachtung war, dass die oben beschriebenen Beobachtungen scheinbar abhängig waren von OT-Plasmawerten bei Aufnahme und vom Geschlecht. So war ein signifikanter Zusammenhang zwischen Differenz des OT und BDI-II bei Aufnahme / Entlassung und BDI-HAMD bei Aufnahme / Entlassung nur in der Gruppe mit OT < 2.2 pg/ml beobachtet worden und in dieser nur bei den Frauen. Somit könnte dies dafür sprechen, dass OT seiner hypothetisierten Funktion als Modulator und Stütze für den Lernprozess zur besseren Selbstwahrnehmung / -einschätzung (siehe oben) vor allem bei geringem OT-Plasmalevel bei Aufnahme nachkommt. In der Gruppe OT > 2.2 pg/ml zeigte sich hingegen vor allem bei den Männern, dass die Verbesserung der Depressionsschwere mit einer höheren Differenz des OT assoziiert war.

Für die Ergebnisse aus unserer Studie könnte man die Hypothese aufstellen, dass bei Männern ein höherer OT-Plasmaspiegel bei Aufnahme für eine bessere Ausgangssituation für CBASP sorgt. Somit könnten Verbesserungen im interpersonellen Bereich mit Verbesserung in der subjektiven Depressionssymptomatik einhergehen und dies direkt mit einer Erhöhung des OT korrelieren. Bei Frauen mit niedrigerem OT-Wert bei Aufnahme könnte die Differenz des OT als Reparaturmechanismus verstanden werden. So war eine hohe Diskrepanz BDI-HAMD bei Aufnahme und Entlassung und BDI-II bei Aufnahme und Entlassung mit einer hohen OT-Differenz und umgekehrt eine

niedrige Diskrepanz BDI-HAMD und BDI-II mit einer niedrigen OT-Differenz assoziiert. Der Reparaturmechanismus könnte im Stresspuffereffekt des OT liegen (Hostinar et al., 2014).

Allerdings muss erwähnt werden, dass die Ergebnisse aus dieser Studie inkonsistent sind. Gegenteilige Assoziationen als Pendants zu oben genannten Zusammenhängen konnten nicht gefunden werden.

Festhalten lässt sich allerdings, dass die Ergebnisse abhängig vom Geschlecht unterschiedlich waren. Dass OT im Kontext Sozialverhalten geschlechterspezifische Rollen einnehme, zeigen Studien mit intranasalem OT. So wurde beispielsweise bei einem Stresstest beobachtet, dass Frauen nach intranasaler Gabe von OT mit mehr Stress und Ängsten auf den Test reagierten, bei Männern zeigten sich eher gegenteilige Reaktionen (Kubzansky et al., 2012). Als Ursachen für den Geschlechterunterschied werden mehrere Möglichkeiten diskutiert. Beobachtungen liegen in der unterschiedlichen Expression, Bindungsverhalten, Verteilung der OTR und OT-Synthese in bestimmten Gehirnregionen bei Frauen und Männern. Dabei wird auch über bestimmte Polymorphismen des OT-Gens diskutiert (Dumais et al., 2016; Dumais & Veenema, 2016).

4.2 Methodendiskussion

4.2.1 Studienpopulation

Unsere Studienpopulation für die Baseline Analyse umfasste 48 Frauen und 44 Männer im Alter von 18 - 65 Jahren. Es handelte sich dabei ausschließlich um Patient*innen mit PDS. Ziel war es die Ergebnisse aus der Pilotstudie ($n = 16$) in einer größeren Studienpopulation zu untersuchen und zu replizieren, was mit Blick auf die Größe des Patientenkollektivs mit $n = 92$ Patient*innen umgesetzt werden konnte. Durch die große Spannweite in der Altersstruktur erhielten wir eine heterogene Studienpopulation, die einen repräsentativen Querschnitt der Patientengruppe mit PDS abbildete. Ein positiver Aspekt unserer Studie war somit, dass Ergebnisse nicht auf eine Altersklasse beschränkt waren. Allerdings konnten so altersspezifische Unterschiede nur schwer herausgearbeitet und dargestellt werden.

Ein weiterer Vorteil unserer Studienpopulation war zudem das ausgewogene Geschlechterverhältnis von 48 Frauen (52.2%) und 44 Männern (47.8%). Dies ermöglichte es uns, Unterschiede bei beiden Gruppen aufzuzeigen und gegenüberzustellen.

Aufgrund der Fragestellung dieser Arbeit, wurde in der Gruppe der Frauen nicht explizit auf Zeitpunkt im weiblichen Zyklus und / oder eine hormonelle Kontrazeption eingegangen. Die Analyse erfolgte anhand der verfügbaren absoluten Werte (OT und BDI-II, HAMD-17, CTQ) bei Aufnahme und bei Entlassung. Metaanalysen zeigten allerdings signifikante Änderungen der peripheren OT-Plasmaspiegel während des weiblichen Zyklus (Engel et al., 2019), sodass die Aussagekraft der Ergebnisse dadurch womöglich eingeschränkt war. Auch in der vorangehenden Pilotstudie (Jobst et al., 2018) wurden diese hormonellen Faktoren berücksichtigt und eine OT-Messung nur an bestimmten Tagen im Zyklus vorgenommen. Der Schwerpunkt der Studie lag dort allerdings auf dem OT-Plasmaverlauf während einer sozialen Ausschlusssituation, die durch das Computerspiel Cyberball simuliert wurde. Eine wesentlich kleinere Studienpopulation und das Studiensetting machten die Berücksichtigung des hormonellen Status der Frau möglich, während dies im Rahmen unserer Studie nur schwer zu realisieren war.

Eine weitere potenzielle Einflussgröße auf den OT-Plasmalevel war die Pharmakotherapie mit Psychopharmaka. Ein Großteil (75%) erhielt mindestens ein oder mehr Anti-

depressiva, was unterschiedliche OT-Plasmaspiegel zur Baseline und / oder eine Unterdrückung oder Änderung der OT-Dynamik verursachen könnte (Reinhard et al., 2022). Eine Arbeitsgruppe um Ozsoy et al. (2009) konnte dagegen keinen Einfluss von Antidepressiva auf den OT-Plasmalevel bei Patient*innen mit Depression feststellen, sodass wir die Psychopharmaka in der Analyse für diese Arbeit nicht explizit berücksichtigten.

Betrachtet man die Ergebnisse der Analyse der demographischen und klinischen Daten in Kapitel 4.1.1, so lässt sich feststellen, dass die Studienpopulation für die Fragestellung im Rahmen dieser Studie als geeignete Stichprobe von Patient*innen mit PDS angesehen werden kann. Die Studienpopulation bringt die spezifischen Merkmale mit, die soziale Interaktion mit anderen Menschen erschweren (Angststörungen, ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörung). CBASP als Konzept adressiert diese und versucht durch Umstrukturierung kognitiver Prozesse neue Verhaltensfähigkeiten zu erlernen.

4.2.2 Diskussion der Studiendurchführung und seiner Elemente

Ziel der Arbeit war es, mögliche Veränderungen von OT-Plasmaspiegel vor und nach CBASP aufzuzeigen und in Folge zu analysieren, ob diese in Zusammenhang mit klinisch erhobenen Parametern standen und / oder eine Vorhersage zuließen, ob eine Psychotherapie erfolgreich war.

Nach Aufnahme der stationären Therapie erfolgte in den ersten Tagen die Durchführung der Diagnostikinterviews und psychometrischer Fragebögen (BDI-II / HAMD-17 / CTQ). Ab 10 Tage vor Entlassungsdatum wurden die Fragebögen BDI-II und HAMD-17 wiederholt. Um gleiche Bedingungen für alle Patient*innen hinsichtlich der zirkadianen Rhythmik hormoneller Schwankungen zu gewährleisten, fanden die Blutentnahmen für OT bei Aufnahme und Entlassung immer vor 8 Uhr morgens statt.

Alle Patient*innen nahmen an dem Therapiekonzept CBASP teil, das für Patient*innen mit PDS konzipiert wurde. Dieses störungsspezifische Konzept hat sich als Behandlungsform etabliert, da es spezifische Defizite im interpersonellen Erleben der Patient*innen adressiert (Klein & Schramm, 2017) und dadurch als effektiver und empfehlenswerter als beispielsweise die supportive Psychotherapie angesehen wird.

(Serbanescu et al., 2020). Die 10-wöchige Therapie umfasste Einzel- und Gruppentherapien, zusätzlich fanden Bewegungs-, Achtsamkeits-, Mal- und Musiktherapien statt. Die Therapien wurden von Psychotherapeut*innen und / oder Psycholog*innen des Uni Klinikums München durchgeführt. Auch die Erfassung der Symptomschwere der Depression durch HAMD-17 erfolgte durch oben genanntes qualifiziertes Fachpersonal. Alle behandelnden CBASP-Therapeut*innen erhielten wöchentlich eine Supervision bei Herrn Prof. Dr. Padberg, Studienleiter und Studiensupervisor der Sektion Psychosomatische Medizin und Psychotherapie. So war es möglich, während der Therapie aufkommende Fragen unmittelbar zu diskutieren und zu beheben. Auf diese Weise wurden der geltende Fachstandard für CBASP sichergestellt und die Qualitätskriterien somit erfüllt.

Zur quantitativen Messung des OT im Plasma gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten, die nach wie vor kontrovers diskutiert werden (MacLean et al., 2019). Immunoassays stellen dabei die am häufigsten verwendeten Methoden dar. Neben dem ELISA, hat sich vor allem der RIA als Goldstandard durchgesetzt (Lefevre et al., 2017), der auch in dieser Studie verwendet wurde. Der RIA ist ein standardisiertes Verfahren, das in mehreren Studien an Menschen und Tieren validiert werden konnte (Kagerbauer et al., 2013). Vorteil dieses Verfahrens ist die Fähigkeit OT in sehr niedrigen Konzentrationen nachzuweisen. Die Nachweisgrenze im RIA liegt bei 0,1 pg/Assay, während die Sensitivität beim OT-ELISA-Kit von Enzo-Live-Sciences bei 15 pg/ml liegt. Allerdings ist der RIA ein kostspieliges Verfahren und der Einsatz von radioaktivem Material mit Risiken für die durchführenden Personen verbunden. Betrachtet man Ergebnisse verschiedener Studien, zeigt sich eine große Spannweite der OT-Plasmawerte, was eine Schwierigkeit in der Vergleichbarkeit der einzelnen Studien darstellt (Caicedo Mera et al., 2021). Eine Ursache liegt in der unterschiedlichen Aufbereitung der Probe vor der Messung. Unextrahierte Proben wie beispielsweise in der Pilotstudie verwendet, zeigen sowohl im RIA als auch im ELISA weit höhere Werte (1.8 – 385 pg/ml) als extrahierte Proben, was unter Berücksichtigung der physiologische Produktionsrate den tatsächlichen Wert kaum widerspiegeln kann (Leng & Sabatier, 2016). Auch ein unterschiedliches Extraktions-Verfahren führt zu unterschiedlichen Konzentrationen des OT (MacLean et al., 2019). Zudem korrelierten die Ergebnisse extrahierter Proben kaum mit denen die nicht extrahiert wurden (Leng & Sabatier, 2016). Der Grund für diese hohen Werte an OT in unextrahierten Proben, liegt in der Messung durch die Assays: die Immunreaktionen finden auch an weiteren Molekülen statt, die irrtümlich als OT

bezeichnet werden (McCullough et al., 2013). Aus diesem Grund sprechen sich neben den Assay-Herstellern auch einige Autoren dafür aus, Plasmaproben vor Messung zu extrahieren, um „reale“ Werte zu erhalten und damit die Reliabilität zu gewährleisten (Lefevre et al., 2017; Leng & Sabatier, 2016; McCullough et al., 2013). Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Proben vor der Analyse ebenfalls extrahiert, um Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können.

Außerdem stellt sich die Frage, inwieweit peripher im Plasma gemessene OT-Konzentrationen einen Rückschluss auf zentrale OT-Konzentrationen und damit auf Vorgänge im ZNS zulassen. Um dies beantworten zu können, ist die Betrachtung des OT-Systems nötig. Dabei zeigte sich, dass die Komplexität des Systems bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig verstanden ist und deshalb weiterer Forschung bedarf (Grinevich & Neumann, 2021). Viele Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen peripherem und zentralem OT nachweisen (Grinevich et al., 2016; Kagerbauer et al., 2013; Leng & Ludwig, 2016; McCullough et al., 2013). Dagegen gibt es auch Studien, die gegenteiliges berichteten. Eine Metaanalyse mit 516 Patient*innen zeigte ebenfalls keine Assoziationen unter normalen Bedingungen, aber signifikante Zusammenhänge zwischen peripherem und zentralem OT nach intranasaler OT-Gabe und nach experimentell induziertem Stress (Valstad et al., 2017). Carson et al. (2015) konnten positive Korrelationen zwischen OT-Plasmaspiegel und OT im Liquor aufzeigen. Diese konträren Ergebnisse verdeutlichen die Problematik bei Verwendung der peripheren OT-Plasmalevel als Biomarker für zentrales OT. Deshalb mahnen Lefevre et al. (2017) zur Vorsicht beim Umgang mit Erkenntnissen, die anhand peripher OT-Plasmalevel gewonnen werden. Allerdings wurde zur Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit angenommen, dass Veränderungen zentraler OT-Werte mit den peripheren OT-Werten korrelieren und so die peripheren OT-Werte als Biomarker dienen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass trotz uneinheitlicher Ergebnisse OT nach wie vor zu den Neuropeptiden gehört, die als Hoffnungsträger auf dem Gebiet psychiatrischer Forschung gelten. MacLean et al. (2019) sprachen sich dafür aus, dass Diskrepanzen in den Daten aus verschiedenen Messmethoden kein Indikator dafür sind, ob eine Methode gültig oder nicht gültig ist. Die Autoren verglichen die Auseinandersetzung möglicher Messmethoden von peripherem OT mit einer Parabel von den „blinden Männern und der Elefant“: Dabei untersuchten blinde Männer einen Elefanten

durch Tasten eines jeweils anderen Körperteils. Anschließend tauschten sie ihre Erfahrungen aus und stellten fest, dass sich die jeweiligen Schlussfolgerungen deutlich unterschieden.

Diese Analogie zwischen Parabel und Messmethoden lässt sich auf das Gesamtthema OT anwenden: Unterschiedliche Schlussfolgerungen – jeweils aufgrund verschiedener Methoden aufgestellt – repräsentieren Einzelteile dieses komplexen Systems, das bis dato in der Gesamtheit noch nicht vollständig verstanden wird. Allerdings bringt jede Studie über OT und ihre Wirkungsweise ein weiteres Stück Erkenntnis mit sich, und leistet damit einen wesentlichen Beitrag in der Forschung um OT und seine Funktionen. Ob das OT-System zukünftig irgendwann Einzug in klinische Behandlungen von psychiatrischen Erkrankungen hält, muss durch weitere Forschung abgeklärt werden. Bis dahin können Beobachtungen und Erkenntnisse von OT in Diagnostik und Behandlung allein in experimentellem Kontext betrachtet und interpretiert werden.

4.3 Konklusion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir unsere Studienergebnisse nur zum Teil in den größeren Kontext des OT-Systems und Sozialverhaltens bringen konnten, da einzelne Zusammenhänge zwar gefunden wurden, diese sich allerdings teils inkonsistent oder gegensätzlich zu bisherigen Forschungsergebnissen zeigten.

Die im Rahmen der Arbeit gewonnenen Ergebnisse sollten in weiteren Studien anhand einer größeren Studienpopulation geprüft werden. Miteinfließen sollen dabei Analysen von Geschlechterdifferenzen, da es hier kaum vergleichbare Studien gibt und Teile unserer Ergebnisse konträre Zusammenhänge bezüglich Geschlechter zeigten.

Zudem scheinen genetische und epigenetische Veränderungen einen modulierenden Einfluss zu haben, sodass darauf hingewiesen werden sollte, dass eine genetische Analyse unserer Patient*innen derzeit stattfindet und noch nicht abgeschlossen ist.

Literaturverzeichnis

- Akashi, H., Tsujii, N., Mikawa, W., Adachi, T., Kirime, E., & Shirakawa, O. (2015). Prefrontal cortex activation is associated with a discrepancy between self- and observer-rated depression severities of major depressive disorder: A multichannel near-infrared spectroscopy study. *Journal of Affective Disorders*, 174, 165-172. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.020>
- Al-Ali, Z., Yasseen, A. A., Al-Dujailli, A., Al-Karaquilly, A. J., McAllister, K. A., & Jumaah, A. S. (2022). The oxytocin receptor gene polymorphism rs2268491 and serum oxytocin alterations are indicative of autism spectrum disorder: A case-control paediatric study in Iraq with personalized medicine implications. *PLoS One*, 17(3), e0265217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265217>
- Amico, J. A., Challinor, S. M., & Cameron, J. L. (1990). Pattern of oxytocin concentrations in the plasma and cerebrospinal fluid of lactating rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): evidence for functionally independent oxytocinergic pathways in primates. *J Clin Endocrinol Metab*, 71(6), 1531-1535. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-6-1531>
- Angst, J., Gamma, A., Rössler, W., Ajdacic, V., & Klein, D. N. (2009). Long-term depression versus episodic major depression: results from the prospective Zurich study of a community sample. *J Affect Disord*, 115(1-2), 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.09.023>
- Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Marshall, M. B. (2004). The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*, 161(12), 2163-2177. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2163>
- Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., & Ochsner, K. N. (2011). Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci*, 15(7), 301-309. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.002>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Manual for the beck depression inventory-II. In: San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bell, W. B. (1909). The pituitary body and the therapeutic value of the infundibular extract in shock, uterine atony and intestinal paresis. *British medical journal*, 2(2553), 1609-1613. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.2553.1609>
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., & Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*, 151(8), 1132-1136. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1132>
- Bertsch, K., & Herpertz, S. C. (2011). Oxytocin – ein prosoziales Hormon. *Gynäkologische Endokrinologie*, 9(1), 36-40. <https://doi.org/10.1007/s10304-010-0388-4>
- Bertsch, K., Schmidinger, I., Neumann, I. D., & Herpertz, S. C. (2013). Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm Behav*, 63(3), 424-429. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.11.013>
- Bijl, R. V., Ravelli, A., & van Zessen, G. (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33(12), 587-595. <https://doi.org/10.1007/s001270050098>
- Blanco, C., Okuda, M., Markowitz, J. C., Liu, S.-M., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2010). The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1645-1656. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05663gry>
- Blevins, J. E., Schwartz, M. W., & Baskin, D. G. (2004). Evidence that paraventricular nucleus oxytocin neurons link hypothalamic leptin action to caudal brain stem nuclei controlling meal size. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287(1), R87-96. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00604.2003>
- Boccia, M. L., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L., & Pedersen, C. A. (2013). Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*, 253, 155-164. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.048>

- Bosch, O., & Young, L. (2017). Oxytocin and Social Relationships: From Attachment to Bond Disruption. In (Vol. 35). https://doi.org/10.1007/7854_2017_10
- Brakemeier, E.-L., Schramm, E., & Hautzinger, M. (2012). *Chronische depression* (Vol. 49). Hogrefe Verlag.
- Brakemeier, E. L., Radtke, M., Engel, V., Zimmermann, J., Tuschen-Caffier, B., Hautzinger, M., Schramm, E., Berger, M., & Normann, C. (2015). Overcoming treatment resistance in chronic depression: a pilot study on outcome and feasibility of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy as an inpatient treatment program. *Psychother Psychosom*, 84(1), 51-56. <https://doi.org/10.1159/000369586>
- Brown, C. H., Ludwig, M., Tasker, J. G., & Stern, J. E. (2020). Somato-dendritic vasopressin and oxytocin secretion in endocrine and autonomic regulation. *J Neuroendocrinol*, 32(6), e12856. <https://doi.org/10.1111/jne.12856>
- Brownhill, S., Wilhelm, K., Barclay, L., & Schmied, V. (2005). 'Big build': hidden depression in men. *Aust N Z J Psychiatry*, 39(10), 921-931. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01665.x>
- Caicedo Mera, J. C., Cárdenas Molano, M. A., García López, C. C., Acevedo Triana, C., & Martínez Cotrina, J. (2021). Discussions and perspectives regarding oxytocin as a biomarker in human investigations. *Heliyon*, 7(11). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08289>
- Cardoso, C., Ellenbogen, M., & Linnen, A.-M. (2011). Acute intranasal oxytocin improves positive self-perceptions of personality. *Psychopharmacology*, 220, 741-749. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2527-6>
- Carrozzino, D., Patierno, C., Fava, G. A., & Guidi, J. (2020). The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. *Psychother Psychosom*, 89(3), 133-150. <https://doi.org/10.1159/000506879>
- Carson, D. S., Berquist, S. W., Trujillo, T. H., Garner, J. P., Hannah, S. L., Hyde, S. A., Sumiyoshi, R. D., Jackson, L. P., Moss, J. K., Strehlow, M. C., Cheshier, S. H., Partap, S., Hardan, A. Y., & Parker, K. J. (2015). Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Molecular Psychiatry*, 20(9), 1085-1090. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.132>
- Carter, C. S., Kenkel, W. M., MacLean, E. L., Wilson, S. R., Perkeybile, A. M., Yee, J. R., Ferris, C. F., Nazarloo, H. P., Porges, S. W., Davis, J. M., Connelly, J. J., & Kingsbury, M. A. (2020). Is Oxytocin "Nature's Medicine"? *Pharmacological reviews*, 72(4), 829-861. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019398>
- Caruso, S., Mauro, D., Scalia, G., Palermo, C. I., Rapisarda, A. M. C., & Cianci, A. (2018). Oxytocin plasma levels in orgasmic and anorgasmic women. *Gynecol Endocrinol*, 34(1), 69-72. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1336219>
- Cassoni, P., Sapino, A., Marrocco, T., Chini, B., & Bussolati, G. (2004). Oxytocin and oxytocin receptors in cancer cells and proliferation. *J Neuroendocrinol*, 16(4), 362-364. <https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01165.x>
- Chard, T., Boyd, N. R., Forsling, M. L., McNeilly, A. S., & Landon, J. (1970). The development of a radioimmunoassay for oxytocin: the extraction of oxytocin from plasma, and its measurement during parturition in human and goat blood. *J Endocrinol*, 48(2), 223-234. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0480223>
- Constantino, M. J., Laws, H. B., Coyne, A. E., Greenberg, R. P., Klein, D. N., Manber, R., Rothbaum, B. O., & Arnow, B. A. (2016). Change in patients' interpersonal impacts as a mediator of the alliance-outcome association in treatment for chronic depression. *J Consult Clin Psychol*, 84(12), 1135-1144. <https://doi.org/10.1037/ccp0000149>
- Constantino, M. J., Manber, R., DeGeorge, J., McBride, C., Ravitz, P., Zuroff, D. C., Klein, D. N., Markowitz, J. C., Rothbaum, B. O., Thase, M. E., & Arnow, B. A. (2008). Interpersonal styles of chronically depressed outpatients: Profiles and therapeutic change. *Psychotherapy (Chic)*, 45(4), 491-506. <https://doi.org/10.1037/a0014335>
- Costa, B., Pini, S., Gabelloni, P., Abelli, M., Lari, L., Cardini, A., Muti, M., Gesi, C., Landi, S., Galderisi, S., Mucci, A., Lucacchini, A., Cassano, G. B., & Martini, C. (2009). Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression.

- Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1506-1514.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.006>
- Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 30(1), 51-62. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.09.003>
- Cuneo, M. G., Szeto, A., Schrepf, A., Kinner, E. M., Schachner, B. I., Ahmed, R., Thaker, P. H., Goodheart, M., Bender, D., Cole, S. W., McCabe, P. M., Sood, A. K., Lutgendorf, S. K., & Mendez, A. J. (2019). Oxytocin in the tumor microenvironment is associated with lower inflammation and longer survival in advanced epithelial ovarian cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*, 106, 244-251.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.04.007>
- Dabrowska, J., Hazra, R., Ahern, T. H., Guo, J. D., McDonald, A. J., Mascagni, F., Muller, J. F., Young, L. J., & Rainnie, D. G. (2011). Neuroanatomical evidence for reciprocal regulation of the corticotrophin-releasing factor and oxytocin systems in the hypothalamus and the bed nucleus of the stria terminalis of the rat: Implications for balancing stress and affect. *Psychoneuroendocrinology*, 36(9), 1312-1326. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.03.003>
- DAK. (2021). *Entwicklungen der psychischen Erkrankungen im Job: 2010 - 2020* (Psychreport, Issue. DAK. <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/psychreport-2429400.html#/>
- Dale, H. H. (1906). On some physiological actions of ergot. *The Journal of physiology*, 34(3), 163-206. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1906.sp001148>
- Dannlowski, U., Kugel, H., Grotegerd, D., Redlich, R., Opel, N., Dohm, K., Zaremba, D., Grögler, A., Schwieren, J., Suslow, T., Ohrmann, P., Bauer, J., Krug, A., Kircher, T., Jansen, A., Domschke, K., Hohoff, C., Zwitterlood, P., Heinrichs, M., . . . Baune, B. T. (2016). Disadvantage of Social Sensitivity: Interaction of Oxytocin Receptor Genotype and Child Maltreatment on Brain Structure. *Biol Psychiatry*, 80(5), 398-405. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.010>
- Debunne, N., De Spiegeleer, A., Depuydt, D., Janssens, Y., Descamps, A., Wynendaele, E., & De Spiegeleer, B. (2020). Influence of Blood Collection Methods and Long-Term Plasma Storage on Quorum-Sensing Peptide Stability. *ACS Omega*, 5(26), 16120-16127. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01723>
- Delisle, V. C., Beck, A. T., Dobson, K. S., Dozois, D. J. A., & Thombs, B. D. (2012). Revisiting gender differences in somatic symptoms of depression: much ado about nothing? *PLoS One*, 7(2), e32490-e32490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032490>
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. (2013). American Psychiatric Association. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- 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. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 8(8), 897-902. <https://doi.org/10.1093/scan/nss083>
- 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), 728-731. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.011>
- Dodhia, S., Hosanagar, A., Fitzgerald, D. A., Labuschagne, I., Wood, A. G., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2014). Modulation of resting-state amygdala-frontal functional connectivity by oxytocin in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(9), 2061-2069. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.53>
- Domes, G., Heinrichs, M., Gläscher, J., Büchel, C., Braus, D. F., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry*, 62(10), 1187-1190. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.025>
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry*, 61(6), 731-733. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.015>

- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin Improves Mind-Reading in Humans. *Biological Psychiatry*, 61(6), 731-733. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.015>
- Domes, G., Normann, C., & Heinrichs, M. (2016). The effect of oxytocin on attention to angry and happy faces in chronic depression. *BMC Psychiatry*, 16(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0794-9>
- 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(2), 949-957.
- Dumais, K. M., Alonso, A. G., Immormino, M. A., Bredewold, R., & Veenema, A. H. (2016). Involvement of the oxytocin system in the bed nucleus of the stria terminalis in the sex-specific regulation of social recognition. *Psychoneuroendocrinology*, 64, 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.007>
- Dumais, K. M., & Veenema, A. H. (2016). Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: Sex differences and sex-specific regulation of social behavior. *Front Neuroendocrinol*, 40, 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.003>
- Dunner, D. L. (2001). Acute and maintenance treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 6, 10-16.
- Ebert, A., Edel, M. A., Gilbert, P., & Brüne, M. (2018). Endogenous oxytocin is associated with the experience of compassion and recalled upbringing in Borderline Personality Disorder. *Depress Anxiety*, 35(1), 50-57. <https://doi.org/10.1002/da.22683>
- Ebmeier, K. P., Donaghey, C., & Steele, J. D. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 367(9505), 153-167. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)67964-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)67964-6)
- Eckstein, M., Almeida de Minas, A. C., Scheele, D., Kreuder, A.-K., Hurlmann, R., Grinevich, V., & Ditzen, B. (2019). Oxytocin for learning calm and safety. *International Journal of Psychophysiology*, 136, 5-14. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.06.004>
- Eckstein, M., & Hurlmann, R. (2013). [Oxytocin: evidence for a therapeutic potential of the social neuromodulator]. *Nervenarzt*, 84(11), 1321-1328. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3832-6> (Oxytozin: Evidenz für ein therapeutisches Potenzial des sozialen Neuromodulators.)
- Ekman, P. (2007). *Gefühle lesen : wie Sie Emotionen erkennen und richtig interpretieren* (1. Aufl. ed.). Elsevier, Spektrum Akademischer Verl.
- Eliava, M., Melchior, M., Knobloch-Bollmann, H. S., Wahis, J., da Silva Gouveia, M., Tang, Y., Ciobanu, A. C., Triana Del Rio, R., Roth, L. C., Althammer, F., Chavant, V., Goumon, Y., Gruber, T., Petit-Demoulière, N., Busnelli, M., Chini, B., Tan, L. L., Mitre, M., Froemke, R. C., . . . Grinevich, V. (2016). A New Population of Parvocellular Oxytocin Neurons Controlling Magnocellular Neuron Activity and Inflammatory Pain Processing. *Neuron*, 89(6), 1291-1304. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.041>
- Engel, S., Klusmann, H., Ditzen, B., Knaevelsru, C., & Schumacher, S. (2019). Menstrual cycle-related fluctuations in oxytocin concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 52, 144-155. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.11.002>
- Engelmann, M., Landgraf, R., & Wotjak, C. T. (2004). The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol*, 25(3-4), 132-149. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.09.001>
- Evans, S. L., Dal Monte, O., Noble, P., & Averbeck, B. B. (2014). Intranasal oxytocin effects on social cognition: a critique. *Brain research*, 1580, 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.11.008>
- Feifel, D., Macdonald, K., Nguyen, A., Cobb, P., Warlan, H., Galangue, B., Minassian, A., Becker, O., Cooper, J., Perry, W., Lefebvre, M., Gonzales, J., & Hadley, A. (2010). Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 68(7), 678-680. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.039>
- Feldman, R., Weller, A., Zagoory-Sharon, O., & Levine, A. (2007). Evidence for a Neuroendocrinological Foundation of Human Affiliation: Plasma Oxytocin Levels Across Pregnancy and the Postpartum Period Predict Mother-Infant Bonding. *Psychological Science*, 18(11), 965-970. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.02010.x>

- Feldman, R., Zagoory-Sharon, O., Weisman, O., Schneiderman, I., Gordon, I., Maoz, R., Shalev, I., & Ebstein, R. P. (2012). Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. *Biol Psychiatry*, 72(3), 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.025>
- 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), 284-288. <https://doi.org/10.1038/77040>
- Furukawa, T., Reijnders, M., Kishimoto, S., Sakata, M., DeRubeis, R., Dimidjian, S., Dozois, D., Hegerl, U., Hollon, S., Jarrett, R., Lespérance, F., Segal, Z., Mohr, D., Simons, A., Quilty, L., Reynolds, C., Gentili, C., Leucht, S., Engel, R., & Cuijpers, P. (2019). Translating the BDI and BDI-II into the HAMD and vice versa with equipercentile linking. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29, 1-13. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000088>
- Furukawa, T. A., Efthimiou, O., Weitz, E. S., Cipriani, A., Keller, M. B., Kocsis, J. H., Klein, D. N., Michalak, J., Salanti, G., Cuijpers, P., & Schramm, E. (2018). Cognitive-Behavioral Analysis System of Psychotherapy, Drug, or Their Combination for Persistent Depressive Disorder: Personalizing the Treatment Choice Using Individual Participant Data Network Metaregression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(3), 140-153. <https://doi.org/10.1159/000489227>
- García-Gutiérrez, M. S., Navarrete, F., Sala, F., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., & Manzanares, J. (2020). Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality [Review]. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00432>
- Garyfallos, G., Adamopoulou, A., Karastergiou, A., Voikli, M., Sotiropoulou, A., Donias, S., Giouzepas, J., & Paraschos, A. (1999). Personality disorders in dysthymia and major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 99(5), 332-340. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb07238.x>
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (2015). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Retrieved 29.04.2022 from https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=30386145&p_sprache=D&p_hel_p=2&p_indnr=66&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=
- Giel, K., Zipfel, S., & Hallschmid, M. (2018). Oxytocin and Eating Disorders: A Narrative Review on Emerging Findings and Perspectives. *Curr Neuropsychopharmacol*, 16(8), 1111-1121. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666171128143158>
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. *Physiological reviews*, 81, 629-683. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629>
- Giovanna, G., Damiani, S., Fusar-Poli, L., Rocchetti, M., Brondino, N., de Cagna, F., Mori, A., & Politi, P. (2020). Intranasal oxytocin as a potential therapeutic strategy in post-traumatic stress disorder: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 115, 104605. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104605>
- Gotlib, I. H., Joormann, J., & Foland-Ross, L. C. (2014). Understanding Familial Risk for Depression: A 25-Year Perspective. *Perspect Psychol Sci*, 9(1), 94-108. <https://doi.org/10.1177/1745691613513469>
- Gouin, J. P., Carter, C. S., Pournajafi-Nazarloo, H., Glaser, R., Malarkey, W. B., Loving, T. J., Stowell, J., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2010). Marital behavior, oxytocin, vasopressin, and wound healing. *Psychoneuroendocrinology*, 35(7), 1082-1090. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.01.009>
- Grinevich, V., Knobloch-Bollmann, H. S., Eliava, M., Busnelli, M., & Chini, B. (2016). Assembling the Puzzle: Pathways of Oxytocin Signaling in the Brain. *Biol Psychiatry*, 79(3), 155-164. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.013>
- Grinevich, V., & Neumann, I. D. (2021). Brain oxytocin: how puzzle stones from animal studies translate into psychiatry. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 265-279. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0802-9>
- Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Lambert, T. J., & Hickie, I. B. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 67(7), 692-694. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.020>
- Guhn, A., Köhler, S., Brakemeier, E.-L., & Sterzer, P. (2021). Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy for inpatients with persistent depressive disorder: a naturalistic trial on a general

- acute psychiatric unit. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 271(3), 495-505. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01038-5>
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6(4), 278-296. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>
- Hauser, K., Deutzmann, R., Netzker, R., & Rassow, J. (2012). *Duale Reihe Biochemie*. Thieme. <https://books.google.de/books?id=0liNfCu7S1MC>
- Häuser, W., Schmutzer, G., Brähler, E., & Glaesmer, H. (2011). Maltreatment in childhood and adolescence: results from a survey of a representative sample of the German population. *Dtsch Arztebl Int*, 108(17), 287-294. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0287>
- Heim, C., Young, L., Newport, D. J., Mletzko, T., & Miller, A. (2008). Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Molecular Psychiatry*, 14, 954-958. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.112>
- Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, 54(12), 1389-1398. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00465-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00465-7)
- 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. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10), 4798-4804. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7919>
- Heinrichs, M., von Dawans, B., & Domes, G. (2009). Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol*, 30(4), 548-557. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.05.005>
- Hellerstein, D. J., Agosti, V., Bosi, M., & Black, S. R. (2010). Impairment in psychosocial functioning associated with dysthymic disorder in the NESARC study. *J Affect Disord*, 127(1-3), 84-88. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.013>
- Hoge, E. A., Pollack, M. H., Kaufman, R. E., Zak, P. J., & Simon, N. M. (2008). Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(3), 165-170. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00051.x>
- Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostou, E., & Wasserman, S. (2007). Oxytocin Increases Retention of Social Cognition in Autism. *Biological Psychiatry*, 61(4), 498-503. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.030>
- Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., & Layton, J. B. (2010). Social Relationships and Mortality Risk: A Meta-analytic Review. *PLOS Medicine*, 7(7), e1000316. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000316>
- Hostinar, C. E., Sullivan, R. M., & Gunnar, M. R. (2014). Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development. *Psychol Bull*, 140(1), 256-282. <https://doi.org/10.1037/a0032671>
- Hurlemann, R., Patin, A., Onur, O. A., Cohen, M. X., Baumgartner, T., Metzler, S., Dziobek, I., Gallinat, J., Wagner, M., Maier, W., & Kendrick, K. M. (2010). Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci*, 30(14), 4999-5007. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5538-09.2010>
- Insel, T. R., Winslow, J. T., Wang, Z., & Young, L. J. (1998). Oxytocin, Vasopressin, and the Neuroendocrine Basis of Pair Bond Formation. In H. H. Zingg, C. W. Bourque, & D. G. Bichet (Eds.), *Vasopressin and Oxytocin: Molecular, Cellular, and Clinical Advances* (pp. 215-224). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4871-3_28
- Jacobi, F. (2018). *Psychische Störungen sind Volkskrankheiten - Befunde und Diskussionsbeiträge zu gesellschaftlicher Krankheitslast, Behandlungsbedarfen und der Rolle des "Zeitgeists" bei der Bewertung psychischer Gesundheit und Krankheit*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14235.72480>
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M. A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., & Wittchen, H. U. (2016). Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in

- Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt*, 87(1), 88-90. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4458-7>
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284-292. <https://doi.org/10.1038/nature14188>
- Jobst, A., Brakemeier, E. L., Buchheim, A., Caspar, F., Cuijpers, P., Ebmeier, K. P., Falkai, P., Jan van der Gaag, R., Gaebel, W., Herpertz, S., Kurimay, T., Sabaß, L., Schnell, K., Schramm, E., Torrent, C., Wasserman, D., Wiersma, J., & Padberg, F. (2016). European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur Psychiatry*, 33, 18-36. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.12.003>
- Jobst, A., Sabaß, L., Hall, D., Brücklmeier, B., Buchheim, A., Hall, J., Sarubin, N., Zill, P., Falkai, P., Brakemeier, E. L., & Padberg, F. (2018). Oxytocin plasma levels predict the outcome of psychotherapy: A pilot study in chronic depression. *Journal of Affective Disorders*, 227, 206-213. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.037>
- Jobst, A., Sabass, L., Palagyi, A., Bauriedl-Schmidt, C., Mauer, M. C., Sarubin, N., Buchheim, A., Renneberg, B., Falkai, P., Zill, P., & Padberg, F. (2015). Effects of social exclusion on emotions and oxytocin and cortisol levels in patients with chronic depression. *J Psychiatr Res*, 60, 170-177. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.11.001>
- Jones, C., Barrera, I., Brothers, S., Ring, R., & Wahlestedt, C. (2017). Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin Neurosci*, 19(2), 193-201. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/cjones>
- Jurek, B., & Neumann, I. (2018). The Oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior. *Physiological reviews*, 98. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2017>
- Kagerbauer, S. M., Martin, J., Schuster, T., Blobner, M., Kochs, E. F., & Landgraf, R. (2013). Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid. *J Neuroendocrinol*, 25(7), 668-673. <https://doi.org/10.1111/jne.12038>
- Keller, M. B., Klein, D. N., Hirschfeld, R. M., Kocsis, J. H., McCullough, J. P., Miller, I., First, M. B., Holzer, C. P., 3rd, Keitner, G. I., Marin, D. B., & et al. (1995). Results of the DSM-IV mood disorders field trial. *Am J Psychiatry*, 152(6), 843-849. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.843>
- Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Gelenberg, A. J., Markowitz, J. C., Nemeroff, C. B., Russell, J. M., Thase, M. E., Trivedi, M. H., & Zajecka, J. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*, 342(20), 1462-1470. <https://doi.org/10.1056/nejm200005183422001>
- Kessler, R., Schmitt, S., Sauder, T., Stein, F., Yüksel, D., Grotegerd, D., Dannlowski, U., Hahn, T., Dempfle, A., Sommer, J., Steinsträter, O., Nenadic, I., Kircher, T., & Jansen, A. (2020). Long-Term Neuroanatomical Consequences of Childhood Maltreatment: Reduced Amygdala Inhibition by Medial Prefrontal Cortex [Original Research]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00028>
- Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., Gruppe, H., Mattay, V. S., Gallhofer, B., & Meyer-Lindenberg, A. (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 25(49), 11489-11493. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3984-05.2005>
- Klein, D. N. (2020). Persistent Depressive Disorder: Commentary on Parker and Malhi. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 65(1), 16-18. <https://doi.org/10.1177/0706743719860823>
- Klein, D. N., & Santiago, N. J. (2003). Dysthymia and chronic depression: introduction, classification, risk factors, and course. *J Clin Psychol*, 59(8), 807-816. <https://doi.org/10.1002/jclp.10174>
- Klein, D. N., Schatzberg, A. F., McCullough, J. P., Keller, M. B., Dowling, F., Goodman, D., Howland, R. H., Markowitz, J. C., Smith, C., Miceli, R., & Harrison, W. M. (1999). Early- versus late-onset dythymic disorder: comparison in out-patients with superimposed major depressive episodes. *J Affect Disord*, 52(1-3), 187-196. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00079-2](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00079-2)
- Klein, D. N., Shankman, S. A., & Rose, S. (2006). Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *Am J Psychiatry*, 163(5), 872-880. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.5.872>

- Klein, J. P., & Belz, M. (2014). *Psychotherapie Chronischer Depression. Praxisleitfaden CBASP*. Hogrefe.
- Klein, J. P., Roniger, A., Schweiger, U., Späth, C., & Brodbeck, J. (2015). The association of childhood trauma and personality disorders with chronic depression: A cross-sectional study in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*, 76(6), e794-801. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09158>
- Klein, J. P., & Schramm, E. (2017). Interaktionsfokussierte Psychotherapie chronischer Depression nach dem Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). In H.-J. Möller, G. Laux, & H.-P. Kapfhammer (Eds.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie 1, Band 2: Allgemeine Psychiatrie 2, Band 3: Spezielle Psychiatrie 1, Band 4: Spezielle Psychiatrie 2* (pp. 1029-1037). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49295-6_41
- Klengel, T., & Binder, E. B. (2015). Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene x Environment Interactions. *Neuron*, 86(6), 1343-1357. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>
- Kocsis, J. H., & Frances, A. J. (1987). A critical discussion of DSM-III dysthymic disorder. *Am J Psychiatry*, 144(12), 1534-1542. <https://doi.org/10.1176/ajp.144.12.1534>
- Köhler, S., Chrysanthou, S., Guhn, A., & Sterzer, P. (2019). Differences between chronic and nonchronic depression: Systematic review and implications for treatment. *Depress Anxiety*, 36(1), 18-30. <https://doi.org/10.1002/da.22835>
- Köhler, S., Wiethoff, K., Ricken, R., Stamm, T., Baghai, T. C., Fisher, R., Seemüller, F., Brieger, P., Cordes, J., Malevani, J., Laux, G., Hauth, I., Möller, H.-J., Zeiler, J., Heinz, A., Bauer, M., & Adli, M. (2015). Characteristics and differences in treatment outcome of inpatients with chronic vs. episodic major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 173, 126-133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.059>
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), 673-676. <https://doi.org/10.1038/nature03701>
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435(7042), 673-676. <https://doi.org/10.1038/nature03701>
- Kreuder, A. K., Scheele, D., Wassermann, L., Wollseifer, M., Stoffel-Wagner, B., Lee, M. R., Hennig, J., Maier, W., & Hurlmann, R. (2017). How the brain codes intimacy: The neurobiological substrates of romantic touch. *Hum Brain Mapp*, 38(9), 4525-4534. <https://doi.org/10.1002/hbm.23679>
- Kriston, L., von Wolff, A., Westphal, A., Hölzel, L. P., & Härter, M. (2014). Efficacy and acceptability of acute treatments for persistent depressive disorder: a network meta-analysis. *Depress Anxiety*, 31(8), 621-630. <https://doi.org/10.1002/da.22236>
- Krüger, T. H., Haake, P., Chereath, D., Knapp, W., Janssen, O. E., Exton, M. S., Schedlowski, M., & Hartmann, U. (2003). Specificity of the neuroendocrine response to orgasm during sexual arousal in men. *J Endocrinol*, 177(1), 57-64. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1770057>
- Kubzansky, L. D., Mendes, W. B., Appleton, A. A., Block, J., & Adler, G. K. (2012). A heartfelt response: Oxytocin effects on response to social stress in men and women. *Biological psychology*, 90(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.02.010>
- Kumsta, R., Hummel, E., Chen, F. S., & Heinrichs, M. (2013). Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience. *Frontiers in neuroscience*, 7, 83-83. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00083>
- Leader, J. B., & Klein, D. N. (1996). Social adjustment in dysthymia, double depression and episodic major depression. *Journal of Affective Disorders*, 37(2), 91-101. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00076-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-0327(95)00076-3)
- Lee, H. J., Caldwell, H. K., Macbeth, A. H., Tolu, S. G., & Young, W. S., 3rd. (2008). A conditional knockout mouse line of the oxytocin receptor. *Endocrinology*, 149(7), 3256-3263. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1710>
- Lefevre, A., Mottollese, R., Dirheimer, M., Mottollese, C., Duhamel, J.-R., & Sirigu, A. (2017). A comparison of methods to measure central and peripheral oxytocin concentrations in human

- and non-human primates. *Scientific Reports*, 7(1), 17222. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17674-7>
- Leng, G., & Ludwig, M. (2016). Intranasal Oxytocin: Myths and Delusions. *Biol Psychiatry*, 79(3), 243-250. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.003>
- Leng, G., & Sabatier, N. (2016). Measuring Oxytocin and Vasopressin: Bioassays, Immunoassays and Random Numbers. *J Neuroendocrinol*, 28(10). <https://doi.org/10.1111/jne.12413>
- Li, T., Wang, P., Wang, S. C., & Wang, Y.-F. (2017). Approaches Mediating Oxytocin Regulation of the Immune System. *Frontiers in immunology*, 7, 693-693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00693>
- Li, Z., Xiao, H., Wang, K., Zheng, Y., Chen, P., Wang, X., DiSanto, M. E., & Zhang, X. (2018). Upregulation of Oxytocin Receptor in the Hyperplastic Prostate. *Frontiers in endocrinology*, 9, 403-403. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00403>
- Lopez, A. D., & Mathers, C. D. (2006). Measuring the global burden of disease and epidemiological transitions: 2002–2030. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 100(5-6), 481-499. <https://doi.org/10.1179/136485906X97417>
- Lüllmann-Rauch, R. (2019). *Taschenlehrbuch Histologie* (Vol. 6).
- Macdonald, K., & Feifel, D. (2013). Helping oxytocin deliver: considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders [Review]. *Frontiers in neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00035>
- Mack, S., Kc, P., Wu, M., Coleman, B., Tolentino-Silva, F., & Haxhiu, M. (2002). Paraventricular oxytocin neurons are involved in neural modulation of breathing. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 92, 826-834. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00839.2001>
- Mackenzie, K. (1911). An experimental investigation of the mechanism of milk secretion, with special reference to the action of animal extracts. *Quarterly Journal of Experimental Physiology: Translation and Integration*, 4(4), 305-330.
- MacLean, E. L., Wilson, S. R., Martin, W. L., Davis, J. M., Nazarloo, H. P., & Carter, C. S. (2019). Challenges for measuring oxytocin: The blind men and the elephant? *Psychoneuroendocrinology*, 107, 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.018>
- Maier, A., Heinen-Ludwig, L., Güntürkün, O., Hurlmann, R., & Scheele, D. (2020). Childhood Maltreatment Alters the Neural Processing of Chemosensory Stress Signals [Original Research]. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00783>
- Martin, L. A., Neighbors, H. W., & Griffith, D. M. (2013). The Experience of Symptoms of Depression in Men vs Women: Analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA psychiatry*, 70(10), 1100-1106. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1985>
- Martin, S., Zajac, I., Vincent, A., Adams, R. J., Appleton, S., & Wittert, G. A. (2021). Effect of depression on health service utilisation in men: a prospective cohort study of Australian men aged 35 to 80 years. *BMJ Open*, 11(3), e044893. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044893>
- McCarthy, M. M., McDonald, C. H., Brooks, P. J., & Goldman, D. (1996). An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiol Behav*, 60(5), 1209-1215. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)00212-0](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)00212-0)
- McCullough, J. P. (2000). *Treatment for Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)*. The Guilford Press, New York.
- McCullough, J. P., Jr. (2003). Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *J Clin Psychol*, 59(8), 833-846. <https://doi.org/10.1002/jclp.10176>
- McCullough, M. E., Churchland, P. S., & Mendez, A. J. (2013). Problems with measuring peripheral oxytocin: can the data on oxytocin and human behavior be trusted? *Neurosci Biobehav Rev*, 37(8), 1485-1492. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.018>
- Meguro, Y., Miyano, K., Hirayama, S., Yoshida, Y., Ishibashi, N., Ogino, T., Fujii, Y., Manabe, S., Eto, M., Nonaka, M., Fujii, H., Ueta, Y., Narita, M., Sata, N., Yada, T., & Uezono, Y. (2018). Neuropeptide oxytocin enhances μ opioid receptor signaling as a positive allosteric modulator.

- Journal of Pharmacological Sciences*, 137(1), 67-75.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.04.002>
- Meinlschmidt, G., & Heim, C. (2007). Sensitivity to Intranasal Oxytocin in Adult Men with Early Parental Separation. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1109-1111.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.007>
- Mens, W. B., Witter, A., & van Wimersma Greidanus, T. B. (1983). Penetration of neurohypophyseal hormones from plasma into cerebrospinal fluid (CSF): half-times of disappearance of these neuropeptides from CSF. *Brain Res*, 262(1), 143-149. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(83\)90478-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90478-x)
- 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. <https://doi.org/10.1038/nrn3044>
- Michalak, J., Schultze, M., Heidenreich, T., & Schramm, E. (2015). A randomized controlled trial on the efficacy of mindfulness-based cognitive therapy and a group version of cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronically depressed patients. *J Consult Clin Psychol*, 83(5), 951-963. <https://doi.org/10.1037/ccp0000042>
- Molenaar, P. J., Dekker, J., Van, R., Hendriksen, M., Vink, A., & Schoevers, R. A. (2007). Does adding psychotherapy to pharmacotherapy improve social functioning in the treatment of outpatient depression? *Depress Anxiety*, 24(8), 553-562. <https://doi.org/10.1002/da.20254>
- Murphy, J. A., & Byrne, G. J. (2012). Prevalence and correlates of the proposed DSM-5 diagnosis of Chronic Depressive Disorder. *J Affect Disord*, 139(2), 172-180.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.033>
- Myers, A. J., Williams, L., Gatt, J. M., McAuley-Clark, E. Z., Dobson-Stone, C., Schofield, P. R., & Nemeroff, C. B. (2014). Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *Journal of Psychiatric Research*, 59, 93-100.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.08.021>
- Naber, F., van Ijzendoorn, M. H., Deschamps, P., van Engeland, H., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2010). Intranasal oxytocin increases fathers' observed responsiveness during play with their children: a double-blind within-subject experiment. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1583-1586. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.007>
- Nelson, J., Klumparendt, A., Doebler, P., & Ehring, T. (2017). Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 210(2), 96-104.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.180752>
- Neuhauser, H., Kuhnert, R., & Born, S. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. In (Vol. 2): Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- Neumann, I. D. (2007). Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain. *Biochem Soc Trans*, 35(Pt 5), 1252-1257. <https://doi.org/10.1042/bst0351252>
- Neumann, I. D., & Landgraf, R. (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci*, 35(11), 649-659.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.004>
- 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. *J Neuroendocrinol*, 12(3), 235-243.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2000.00442.x>
- Nobelprize.org : the Official Website of the Nobel Prize. Retrieved 03.01.2022 from <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1955/vigneaud/facts/>
- Ocampo Daza, D., Lewicka, M., & Larhammar, D. (2012). The oxytocin/vasopressin receptor family has at least five members in the gnathostome lineage, including two distinct V2 subtypes. *Gen Comp Endocrinol*, 175(1), 135-143. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2011.10.011>
- Opacka-Juffry, J., & Mohiyeddini, C. (2012). Experience of stress in childhood negatively correlates with plasma oxytocin concentration in adult men. *Stress*, 15(1), 1-10.
<https://doi.org/10.3109/10253890.2011.560309>

- Ozsoy, S., Esel, E., & Kula, M. (2009). Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Research*, 169(3), 249-252. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.034>
- Parker, G., & Malhi, G. S. (2019). Persistent Depression: Should Such a DSM-5 Diagnostic Category Persist? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64(3), 177-179. <https://doi.org/10.1177/0706743718814429>
- Petersson, M. (2002). Chapter 22 Cardiovascular effects of oxytocin. In *Progress in Brain Research* (Vol. 139, pp. 281-288). Elsevier. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)39024-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)39024-1)
- Petersson, M., Alster, P., Lundeborg, T., & Uvnäs-Moberg, K. (1996). Oxytocin causes a long-term decrease of blood pressure in female and male rats. *Physiol Behav*, 60(5), 1311-1315. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(96\)00261-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(96)00261-2)
- Piaget, J. (1981). *Intelligence and affectivity: Their relationship during child development.*(Trans & Ed TA Brown & CE Kaegi). Annual Reviews.
- Pratt, M., Apter-Levi, Y., Vakart, A., Feldman, M., Fishman, R., Feldman, T., Zagoory-Sharon, O., & Feldman, R. (2015). MATERNAL DEPRESSION AND CHILD OXYTOCIN RESPONSE; MODERATION BY MATERNAL OXYTOCIN AND RELATIONAL BEHAVIOR. *Depress Anxiety*, 32(9), 635-646. <https://doi.org/10.1002/da.22392>
- Randemborgh, A., Hüffmeier, J., Victor, D., Klocke, K., Borlinghaus, J., & Pawelzik, M. (2012). Contrasting chronic with episodic depression: An analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression. *Journal of Affective Disorders*, 141, 177-184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.039>
- Rane, L. J., Fekadu, A., Wooderson, S., Poon, L., Markopoulou, K., & Cleare, A. J. (2010). Discrepancy between subjective and objective severity in treatment-resistant depression: Prediction of treatment outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 44(15), 1082-1087. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.03.020>
- Reinhard, M. A., Padberg, F., Dewald-Kaufmann, J., Wüstenberg, T., Goerigk, S., Barton, B. B., Zülch, A., Brandl, L., Windmüller, H., Fernandes, F., Brunoni, A. R., Musil, R., & Jobst, A. (2022). Sequential Social Exclusion in a Novel Cyberball Paradigm Leads to Reduced Behavioral Repair and Plasma Oxytocin in Borderline Personality Disorder. *J Pers Disord*, 36(1), 99-115. <https://doi.org/10.1521/pedi.2021.35.532>
- Renaud, L. P., & Bourquet, C. W. (1991). Neurophysiology and neuropharmacology of hypothalamic magnocellular neurons secreting vasopressin and oxytocin. *Progress in Neurobiology*, 36(2), 131-169. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90020-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0301-0082(91)90020-2)
- Rentenversicherung in Zeitreihen.* (2021). (Rentenversicherung in Zeitreihen, Issue. D. R. Bund. https://www.deutsche-rentenversicherung.de/SharedDocs/Downloads/DE/Statistiken-und-Berichte/statistikpublikationen/rv_in_zeitreihen.html
- Richter, O. N., Kübler, K., Schmolling, J., Kupka, M., Reinsberg, J., Ulrich, U., van der Ven, H., Wardelmann, E., & van der Ven, K. (2004). Oxytocin receptor gene expression of estrogen-stimulated human myometrium in extracorporeally perfused non-pregnant uteri. *Mol Hum Reprod*, 10(5), 339-346. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah039>
- Ring, R. H., Malberg, J. E., Potestio, L., Ping, J., Boikess, S., Luo, B., Schechter, L. E., Rizzo, S., Rahman, Z., & Rosenzweig-Lipson, S. (2006). Anxiolytic-like activity of oxytocin in male mice: behavioral and autonomic evidence, therapeutic implications. *Psychopharmacology*, 185(2), 218-225. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0293-z>
- Riso, L. P., du Toit, P. L., Blandino, J. A., Penna, S., Dacey, S., Duin, J. S., Pacoe, E. M., Grant, M. M., & Ulmer, C. S. (2003). Cognitive aspects of chronic depression. *J Abnorm Psychol*, 112(1), 72-80.
- Ross, H. E., & Young, L. J. (2009). Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol*, 30(4), 534-547. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.05.004>
- Rubio, J. M., Markowitz, J. C., Alegría, A., Pérez-Fuentes, G., Liu, S. M., Lin, K. H., & Blanco, C. (2011). Epidemiology of chronic and nonchronic major depressive disorder: results from the national

- epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Depress Anxiety*, 28(8), 622-631. <https://doi.org/10.1002/da.20864>
- Rydén, G., & Sjöholm, I. (1969). Half-life of oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant women. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 61(3), 425-431.
- S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. (2015). DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. <http://www.depression.versorgungsleitlinien.de/>
- Sabatier, N., Leng, G., & Menzies, J. (2013). Oxytocin, feeding, and satiety. *Frontiers in endocrinology*, 4, 35-35. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00035>
- Salokangas, R. K. R., Vaahtera, K., Paciriev, S., Sohlman, B., & Lehtinen, V. (2002). Gender differences in depressive symptoms: An artefact caused by measurement instruments? *Journal of Affective Disorders*, 68(2), 215-220. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00315-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00315-3)
- Satyanarayana, S., Enns, M., Cox, B., & Sareen, J. (2009). Prevalence and Correlates of Chronic Depression in the Canadian Community Health Survey: Mental Health and Well-Being. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 54, 389-398. <https://doi.org/10.1177/070674370905400606>
- Savaskan, E., Ehrhardt, R., Schulz-Baldes, A., Walter, M., & Schächinger, H. (2008). Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*, 33. <https://doi.org/10.5167/uzh-9057>
- Scantamburlo, G., Hansenne, M., Fuchs, S., Pitchot, W., Maréchal, P., Pequeux, C., Ansseau, M., & Legros, J. J. (2007). Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 32(4), 407-410. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.01.009>
- Scantamburlo, G., Hansenne, M., Geenen, V., Legros, J. J., & Ansseau, M. (2015). Additional intranasal oxytocin to escitalopram improves depressive symptoms in resistant depression: An open trial. *European Psychiatry*, 30(1), 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.08.007>
- Schneibel, R., Brakemeier, E.-L., Wilbertz, G., Dykieriek, P., Zobel, I., & Schramm, E. (2012). Sensitivity to detect change and the correlation of clinical factors with the Hamilton Depression Rating Scale and the Beck Depression Inventory in depressed inpatients. *Psychiatry Research*, 198, 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.11.014>
- Schramm, E., Caspar, F., & Berger, M. (2006). [A specific therapy for chronic depression. McCullough's Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy]. *Nervenarzt*, 77(3), 355-370; quiz 371. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2059-1> (Spezifische Therapie für chronische Depression. Das "Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy" nach McCullough.)
- Schramm, E., Klein, D. N., Elsaesser, M., Furukawa, T. A., & Domschke, K. (2020). Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *Lancet Psychiatry*, 7(9), 801-812. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30099-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30099-7)
- Schramm, E., Kriston, L., Zobel, I., Bailer, J., Wambach, K., Backenstrass, M., Klein, J. P., Schoepf, D., Schnell, K., Gumz, A., Bausch, P., Fangmeier, T., Meister, R., Berger, M., Hautzinger, M., & Härter, M. (2017). Effect of Disorder-Specific vs Nonspecific Psychotherapy for Chronic Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 74(3), 233-242. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3880>
- Schramm, E., Zobel, I., Dykieriek, P., Kech, S., Brakemeier, E. L., Külz, A., & Berger, M. (2011). Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy versus interpersonal psychotherapy for early-onset chronic depression: a randomized pilot study. *J Affect Disord*, 129(1-3), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.08.003>
- Schramm, E., Zobel, I., Schoepf, D., Fangmeier, T., Schnell, K., Walter, H., Drost, S., Schmidt, P., Brakemeier, E. L., Berger, M., & Normann, C. (2015). Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy versus Escitalopram in Chronic Major Depression. *Psychother Psychosom*, 84(4), 227-240. <https://doi.org/10.1159/000381957>
- Seemüller, F., Kolter, M., Musil, R., Schennach, R., Adli, M., Bauer, M., Brieger, P., Laux, G., Riedel, M., Falkai, P., Möller, H.-J., & Padberg, F. (2022). Chronic vs non-chronic depression in psychiatric inpatient care - Data from a large naturalistic multicenter trial. *Journal of Affective Disorders*, 299, 73-84. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.042>

- Serbanescu, I., Backenstrass, M., Drost, S., Weber, B., Walter, H., Klein, J. P., Zobel, I., Hautzinger, M., Meister, R., Härter, M., Schramm, E., & Schoepf, D. (2020). Impact of Baseline Characteristics on the Effectiveness of Disorder-Specific Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP) and Supportive Psychotherapy in Outpatient Treatment for Persistent Depressive Disorder [Original Research]. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.607300>
- Shi, P., Yang, A., Zhao, Q., Chen, Z., Ren, X., & Dai, Q. (2021). A Hypothesis of Gender Differences in Self-Reporting Symptom of Depression: Implications to Solve Under-Diagnosis and Under-Treatment of Depression in Males [Review]. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.589687>
- Sigurdsson, B., Palsson, S. P., Aevvarsson, O., Olafsdottir, M., & Johannsson, M. (2015). Validity of Gotland Male Depression Scale for male depression in a community study: the Sudurnesjamenn study. *J Affect Disord*, 173, 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.065>
- Smearman, E. L., Almlí, L. M., Conneely, K. N., Brody, G. H., Sales, J. M., Bradley, B., Ressler, K. J., & Smith, A. K. (2016). Oxytocin Receptor Genetic and Epigenetic Variations: Association With Child Abuse and Adult Psychiatric Symptoms. *Child Dev*, 87(1), 122-134. <https://doi.org/10.1111/cdev.12493>
- Soloff, M. S. (1982). Oxytocin receptors and mammary myoepithelial cells. *J Dairy Sci*, 65(2), 326-337. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(82\)82194-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(82)82194-2)
- Spijker, J., van Straten, A., Bockting, C. L., Meeuwissen, J. A., & van Balkom, A. J. (2013). Psychotherapy, antidepressants, and their combination for chronic major depressive disorder: a systematic review. *Can J Psychiatry*, 58(7), 386-392. <https://doi.org/10.1177/070674371305800703>
- Sripada, C. S., Phan, K. L., Labuschagne, I., Welsh, R., Nathan, P. J., & Wood, A. G. (2012). Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(2), 255-260. <https://doi.org/10.1017/s1461145712000533>
- Steinbach, X., & Maasen, S. (2018). Oxytocin: Vom Geburts- zum Sozialhormon. *NTM Zeitschrift für Geschichte der Wissenschaften, Technik und Medizin*, 26(1), 1-30. <https://doi.org/10.1007/s00048-018-0186-y>
- Stevens, F. L., Weisman, O., Feldman, R., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2013). Oxytocin and behavior: evidence for effects in the brain. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 25(2), 96-102. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13030061>
- Striepen, N., Kendrick, K. M., Maier, W., & Hurlmann, R. (2011). Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(4), 426-450. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.07.001>
- Szeto, A., McCabe, P. M., Nation, D. A., Tabak, B. A., Rossetti, M. A., McCullough, M. E., Schneiderman, N., & Mendez, A. J. (2011). Evaluation of enzyme immunoassay and radioimmunoassay methods for the measurement of plasma oxytocin. *Psychosom Med*, 73(5), 393-400. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31821df0c2>
- Thackare, H., Nicholson, H. D., & Whittington, K. (2006). Oxytocin—its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. *Human Reproduction Update*, 12(4), 437-448. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmk002>
- Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(31), 13936-13941. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003296107>
- Uher, R., Farmer, A., Maier, W., Rietschel, M., Hauser, J., Marusic, A., Mors, O., Elkin, A., Williamson, R. J., Schmael, C., Henigsberg, N., Perez, J., Mendlewicz, J., Janzing, J. G., Zobel, A., Skibinska, M., Kozel, D., Stamp, A. S., Bajs, M., . . . Aitchison, K. J. (2008). Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med*, 38(2), 289-300. <https://doi.org/10.1017/s0033291707001730>

- Uvnäs Moberg, K., Handlin, L., Kendall-Tackett, K., & Petersson, M. (2019). Oxytocin is a principal hormone that exerts part of its effects by active fragments. *Medical Hypotheses*, 133, 109394. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109394>
- Valstad, M., Alvares, G. A., Egknud, M., Matziorinis, A. M., Andreassen, O. A., Westlye, L. T., & Quintana, D. S. (2017). The correlation between central and peripheral oxytocin concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 78, 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.017>
- Vandeleur, C. L., Fassassi, S., Castelao, E., Glaus, J., Strippoli, M. F., Lasserre, A. M., Rudaz, D., Gebreab, S., Pistis, G., Aubry, J. M., Angst, J., & Preisig, M. (2017). Prevalence and correlates of DSM-5 major depressive and related disorders in the community. *Psychiatry Res*, 250, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.060>
- von Wolff, A., Hölzel, L. P., Westphal, A., Härter, M., & Kriston, L. (2012). Combination of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of chronic depression: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 12(1), 61. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-61>
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 72(4), 334-341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Wang, P., Wang, S. C., Yang, H., Lv, C., Jia, S., Liu, X., Wang, X., Meng, D., Qin, D., Zhu, H., & Wang, Y. F. (2019). Therapeutic Potential of Oxytocin in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Mechanisms and Signaling Pathways. *Frontiers in neuroscience*, 13, 454. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00454>
- Weissman, M. M., & Klerman, G. L. (1977). The chronic depressive in the community: Unrecognized and poorly treated. *Comprehensive Psychiatry*, 18(6), 523-532. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(97\)90002-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-440X(97)90002-X)
- Welch, M. G., Margolis, K. G., Li, Z., & Gershon, M. D. (2014). Oxytocin regulates gastrointestinal motility, inflammation, macromolecular permeability, and mucosal maintenance in mice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 307(8), G848-G862. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00176.2014>
- Wiersma, J. E., Hovens, J. G., van Oppen, P., Giltay, E. J., van Schaik, D. J., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2009). The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. *J Clin Psychiatry*, 70(7), 983-989. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653975>
- Wiersma, J. E., van Oppen, P., van Schaik, D. J., van der Does, A. J., Beekman, A. T., & Penninx, B. W. (2011). Psychological characteristics of chronic depression: a longitudinal cohort study. *J Clin Psychiatry*, 72(3), 288-294. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05735blu>
- Wiersma, J. E., Van Schaik, D. J., Hoogendorn, A. W., Dekker, J. J., Van, H. L., Schoevers, R. A., Blom, M. B., Maas, K., Smit, J. H., McCullough, J. P., Jr., Beekman, A. T., & Van Oppen, P. (2014). The effectiveness of the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy for chronic depression: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*, 83(5), 263-269. <https://doi.org/10.1159/000360795>
- Williams, K. D., & Jarvis, B. (2006). Cyberball: a program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behav Res Methods*, 38(1), 174-180. <https://doi.org/10.3758/bf03192765>
- 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), 2829-2834. <https://doi.org/10.1210/endo.138.7.5255>
- World Health, O. (2008). The global burden of disease : 2004 update. In. Geneva: World Health Organization.
- Yuen, K. W., Garner, J. P., Carson, D. S., Keller, J., Lembke, A., Hyde, S. A., Kenna, H. A., Tennakoon, L., Schatzberg, A. F., & Parker, K. J. (2014). Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. *Journal of Psychiatric Research*, 51, 30-36. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.12.012>
- Zheng, S., Masuda, T., Matsunaga, M., Noguchi, Y., Ohtsubo, Y., Yamasue, H., & Ishii, K. (2020). Oxytocin Receptor Gene (OXTR) and Childhood Adversity Influence Trust.

Psychoneuroendocrinology, 121, 104840.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104840>

- Zülke, A. E., Kersting, A., Dietrich, S., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., & Stengler, K. (2018). [Screening Instruments for the Detection of Male-Specific Symptoms of Unipolar Depression - A Critical Overview]. *Psychiatr Prax*, 45(4), 178-187. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120289> (Screeninginstrumente zur Erfassung von männerspezifischen Symptomen der unipolaren Depression – Ein kritischer Überblick.)

Anhang



Beck- Depressions- Inventar (BDI) 5-10 min.

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe **eine Aussage** heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben**. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2 oder 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).

1. Traurigkeit

- (0) Ich bin nicht traurig.
- (1) Ich bin oft traurig.
- (2) Ich bin ständig traurig.
- (3) Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalte.

2. Pessimismus

- (0) Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft.
- (1) Ich sehe mutloser in die Zukunft als sonst.
- (2) Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird.
- (3) Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird.

3. Versagensgefühle

- (0) Ich fühle mich nicht als Versager.
- (1) Ich habe häufiger Versagensgefühle.
- (2) Wenn ich zurück blicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge.
- (3) Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

4. Verlust von Freude

- (0) Ich kann die Dinge genauso gut genießen wie früher.
- (1) Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- (2) Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen.
- (3) Dinge, die mir früher Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen.

5. Schuldgefühle

- (0) Ich habe keine besonderen Schuldgefühle.
- (1) Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen.
- (2) Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle.
- (3) Ich habe ständig Schuldgefühle.

6. Bestrafungsgefühle

- (0) Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.
- (1) Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- (2) Ich erwarte, bestraft zu werden.
- (3) Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

**7. Selbstablehnung**

- (0) Ich halte von mir genauso viel wie immer.
- (1) Ich habe das Vertrauen in mich verloren.
- (2) Ich bin von mir enttäuscht.
- (3) Ich lehne mich völlig ab.

8. Selbstvorwürfe

- (0) Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als sonst.
- (1) Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst.
- (2) Ich kritisiere mich für all meine Mängel.
- (3) Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert.

9. Selbstmordgedanken

- (0) Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- (1) Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nie tun.
- (2) Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- (3) Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte.

10. Weinen

- (0) Ich weine nicht öfter als früher.
- (1) Ich weine jetzt mehr als früher.
- (2) Ich weine beim geringsten Anlass.
- (3) Ich möchte gerne weinen, aber ich kann nicht.

11. Unruhe

- (0) Ich bin nicht unruhiger als sonst.
- (1) Ich bin unruhiger als sonst.
- (2) Ich bin so unruhig, dass es mir schwerfällt, still zu sitzen.
- (3) Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen muss.

12. Interessensverlust

- (0) Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren.
- (1) Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder an Dingen als sonst.
- (2) Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren.
- (3) Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgendetwas zu interessieren.

13. Entschlussunfähigkeit

- (0) Ich bin so entschlossfreudig wie immer.
- (1) Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- (2) Es fällt mir sehr viel schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen.
- (3) Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.

14. Wertlosigkeit

- (0) Ich fühle mich nicht wertlos.
- (1) Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich als sonst.
- (2) Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert.
- (3) Ich fühle mich völlig wertlos.

15. Energieverlust

- (0) Ich habe so viel Energie wie immer.
- (1) Ich habe weniger Energie als sonst.
- (2) Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe.
- (3) Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun.

**16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten**

- (0) Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht verändert.
(1a) Ich schlafe etwas mehr als sonst.
(1b) Ich schlafe etwas weniger als sonst.
(2a) Ich schlafe viel mehr als sonst.
(2b) Ich schlafe viel weniger als sonst.
(3a) Ich schlafe fast den ganzen Tag.
(3b) Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewöhnlich und kann dann nicht mehr einschlafen.

17. Reizbarkeit

- (0) Ich bin nicht reizbarer als sonst.
(1) Ich bin reizbarer als sonst.
(2) Ich bin viel reizbarer als sonst.
(3) Ich fühle mich dauernd gereizt.

18. Veränderungen des Appetits

- (0) Mein Appetit hat sich nicht verändert.
(1a) Mein Appetit ist etwas schlechter als sonst.
(1b) Mein Appetit ist etwas größer als sonst.
(2a) Mein Appetit ist viel schlechter als sonst.
(2b) Mein Appetit ist viel größer als sonst.
(3a) Ich habe überhaupt keinen Appetit.
(3b) Ich habe ständig Heißhunger.

19. Konzentrationsschwierigkeiten

- (0) Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer.
(1) Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren wie sonst.
(2) Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgendetwas zu konzentrieren.
(3) Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren.

20. Ermüdung oder Erschöpfung

- (0) Ich fühle mich nicht müde oder erschöpfter als sonst.
(1) Ich werde schneller müde oder erschöpft als sonst.
(2) Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder erschöpft als sonst.
(3) Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann.

21. Verlust an sexuellem Interesse

- (0) Mein Interesse an Sexualität hat sich in letzter Zeit nicht verändert.
(1) Ich interessiere mich weniger für Sexualität als früher.
(2) Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sexualität.
(3) Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.



Checkliste und Fragebogen zur Erfassung traumatischer Ereignisse in der Kindheit (CTQ) ca. 10 min.

Die folgenden Fragen befassen sich mit einigen Ihrer Erfahrungen während Ihrer Kindheit und Jugend. Auch wenn die Fragen sehr persönlich sind, versuchen Sie bitte, sie so ehrlich wie möglich zu beantworten. Kreuzen Sie dazu bitte für jede Frage die Zahl ein, die am besten beschreibt, wie Sie rückblickend die Situation einschätzen.

Als ich aufwuchs...

Trifft auf mich zu...

über-
haupt
nicht sehr
selten einige
Male häufig
sehr
häufig

1. ...hatte ich nicht genug zu essen.	1	2	3	4	5
2. ...wusste ich, dass sich jemand um mich sorgte und mich beschützte.	1	2	3	4	5
3. ...bezeichneten mich Personen aus meiner Familie als „dumm“, „faul“ oder „hässlich“.	1	2	3	4	5
4. ...waren meine Eltern zu betrunken oder von anderen Drogen „high“, um für die Familie zu sorgen.	1	2	3	4	5
5. ...gab es jemand in der Familie, der mir das Gefühl gab, wichtig und jemand Besonderes zu sein.	1	2	3	4	5
6. ...musste ich dreckige Kleidung tragen.	1	2	3	4	5
7. ...hatte ich das Gefühl, geliebt zu werden.	1	2	3	4	5
8. ...glaubte ich, dass meine Eltern wünschten, ich wäre nie geboren.	1	2	3	4	5
9. ...wurde ich von jemandem aus meiner Familie so stark geschlagen, dass ich zum Arzt oder ins Krankenhaus musste.	1	2	3	4	5
10. ...gab es nichts, was ich an meiner Familie ändern wollte.	1	2	3	4	5
11. ...schlugen mich Personen aus meiner Familie so stark, dass ich blaue Flecken oder Schrammen davontrug.	1	2	3	4	5



KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
SEKTION FÜR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN UND
PSYCHOTHERAPIE
COGNITIVE BEHAVIORAL ANALYSIS SYSTEM
OF PSYCHOTHERAPY (CBASP)



Als ich aufwuchs...

Trifft auf mich zu...

über-
haupt
nicht sehr
selten einige
Male häufig sehr
häufig

	1	2	3	4	5
12....wurde ich mit einem Gürtel, einem Stock, einem Riemen oder mit einem harten Gegenstand bestraft.	1	2	3	4	5
13. ...gaben meine Familienangehörigen aufeinander acht.	1	2	3	4	5
14. ...sagten Personen aus meiner Familie verletzende oder beleidigende Dinge zu mir.	1	2	3	4	5
15. Ich glaube, ich bin körperlich misshandelt worden, als ich aufwuchs.	1	2	3	4	5
16. ...hatte ich eine perfekte Kindheit.	1	2	3	4	5
17. ...wurde ich so stark geschlagen oder verprügelt, dass es jemandem (z.B. Lehrer, Nachbar oder Arzt) auffiel.	1	2	3	4	5
18. ...hatte ich das Gefühl, es hasste mich jemand in meiner Familie.	1	2	3	4	5
19. ...fühlten sich meine Familienangehörigen einander nah.	1	2	3	4	5
20. ...versuchte jemand, mich sexuell zu berühren oder mich dazu zu bringen, sie oder ihn sexuell zu berühren.	1	2	3	4	5
21. ...drohte mir jemand, mir weh zu tun oder Lügen über mich zu erzählen, wenn ich keine sexuellen Handlungen mit ihm oder ihr ausführen würde.	1	2	3	4	5
22. ...hatte ich die beste Familie der Welt.	1	2	3	4	5
23. ...versuchte jemand, mich dazu zu bringen, sexuelle Dinge zu tun oder bei sexuellen Dingen zuzusehen.	1	2	3	4	5
24. ...belästigte mich jemand sexuell.	1	2	3	4	5
25. Ich glaube, ich bin emotional (gefühlsmäßig) missbraucht worden, als ich aufwuchs.	1	2	3	4	5



KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
SEKTION FÜR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN UND
PSYCHOTHERAPIE
COGNITIVE BEHAVIORAL ANALYSIS SYSTEM
OF PSYCHOTHERAPY (CBASP)



Als ich aufwuchs...

Trifft auf mich zu...

über-
haupt
nicht sehr
selten einige
Male häufig sehr
häufig

26. ...gab es jemanden, der mich zum Arzt brachte, wenn ich es brauchte.	1	2	3	4	5
27. Ich glaube, ich bin sexuell missbraucht worden, als ich aufwuchs.	1	2	3	4	5
28. ...war meine Familie mir eine Quelle der Unterstützung.	1	2	3	4	5

Zusatzfragen

Als ich aufwuchs...

Trifft auf mich zu...

über-
haupt
nicht sehr
selten einige
Male häufig sehr
häufig

29. ...geschahen unerwartete und unvorhersehbare Dinge in meiner Familie.	1	2	3	4	5
30. ...waren meine Eltern (Stiefeltern) oder andere Personen aus meiner Familie unberechenbar.	1	2	3	4	5
31. ...befürchtete ich, dass meine Familie jederzeit auseinanderbrechen könnte.	1	2	3	4	5
32. ...konnte ich mich in meiner Familie nicht sicher fühlen.	1	2	3	4	5
33. ...wechselten die Mitglieder meiner Familie.	1	2	3	4	5
34. ...konnte ich mich auf Personen aus meiner Familie nicht verlassen.	1	2	3	4	5

HAMD 24-Item

I. Die Items werden unabhängig von der Verursachung geratet (außer: Gewichtsverlust, der auf Diätmaßnahmen zurückzuführen ist).

II. Die Items werden unabhängig davon geratet, ob sie eine Veränderung von dem üblichen Zustand des Patienten darstellen.

III. Die Items werden für die vergangene Woche geratet.

IV. Wenn jemand genau zwischen 2 Ratings fällt (z.B. zu ausgeprägt für ein Rating von 1, erfüllt aber noch nicht die Kriterien für ein Rating von 2), sollte das niedrigere Rating gegeben werden.

1. Depressive Stimmung (Dysphorie, niedergeschlagene oder traurige Stimmung)

Fragen:

„Wie war ihre Stimmung in der vergangenen Woche?“

„Haben Sie sich niedergeschlagen oder deprimiert gefühlt?“

Wenn ja: „Wie oft haben Sie sich in der vergangenen Woche so gefühlt?“

„Haben Sie in der vergangenen Woche geweint?“

- ☐ 0 **keine**
- ☐ 1 **Leicht:** fühlt sich traurig, niedergeschlagen, unglücklich, 2 oder 3 Tage/Woche
- ☐ 2 **Mittelmäßig:** erlebt die Symptome den größten Teil der Tage ODER ist an einem Tag nicht zur Arbeit gegangen ODER hatte an einem Tag Suizidgedanken
- ☐ 3 **Stark:** drückt den depressiven, emotionalen Zustand nonverbal aus (z.B. durch Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme und/oder Neigung zum Weinen) ODER berichtet, an mehr als 5 Tagen depressiv zu sein
- ☐ 4 **Extrem:** der Patient drückt fast AUSSCHLIESSLICH diesen depressiven Gefühlszustand in seiner verbalen und nonverbalen Kommunikation aus ODER Suizidgedanken an 3 oder mehr Tagen ODER 3 oder mehr Tage lang nicht zur Arbeit gegangen

2. Schuldgefühle

Fragen:

„Waren Sie mit sich selbst in der vergangenen Woche besonders kritisch?“

„Hatten Sie das Gefühl, dass Sie etwas falsch gemacht haben oder dass Sie jemand anderen oder sich selbst enttäuscht haben?“

„Haben Sie sich in der letzten Woche Vorwürfe gemacht über etwas, was Sie getan oder auch nicht getan haben?“

„Haben Sie das Gefühl, dass Sie in irgendeiner Weise bestraft werden?“

- ☐ 0 **keine**
- ☐ 1 Selbstvorwürfe; glaubt, Mitmenschen oder sich selbst enttäuscht zu haben (hat Schwierigkeiten, sich von diesem Gefühl zu distanzieren)
- ☐ 2 Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler oder „Sünden“
- ☐ 3 Die jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet ODER Versündigungswahn
- ☐ 4 Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen

3. Suizid

Fragen:

„Hatten Sie in der vergangenen Woche das Gefühl, dass Ihr Leben nicht lebenswert ist oder dass es besser wäre, wenn Sie tot wären?“

„Hatten Sie auch Gedanken, sich etwas anzutun oder sich sogar das Leben zu nehmen?“

Wenn ja: „Wie wollten Sie sich das Leben nehmen oder verletzen?“

„Haben Sie auch tatsächlich etwas getan, um sich zu verletzen?“

- ☐ 0 **keine**
- ☐ 1 Hat das Gefühl, das Leben ist nicht lebenswert
- ☐ 2 Todeswunsch ODER Gedanken, sich selbst etwas anzutun (wünscht, tot zu sein, würde sich aber nichts antun wegen Kinder, Familie, Freunden etc.)
- ☐ 3 Suizidgedanken oder suizidale Gesten (hat einen ausgereiften Plan oder schneidet sich oder beginnt mit der Ausführung, aber unterbricht aus irgendeinem Grund)
- ☐ 4 Suizidversuch während der letzten Woche

4. Einschlafstörungen**Fragen:**

„Hatten Sie in der vergangenen Woche Schwierigkeiten mit dem Einschlafen?“

„An wieviel Nächten in der vergangenen Woche brauchten Sie länger als eine halbe Stunde, um einzuschlafen?“

- ☐ 0 keine Einschlafschwierigkeiten
- ☐ 1 Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als ½ Stunde) an 2 - 3 Nächten
- ☐ 2 Einschlafstörung (mehr als ½ Stunde) an 4 oder mehr Nächten

5. Durchschlafstörungen**Fragen:**

„Wie war Ihre Schlafqualität in der letzten Woche, nachdem Sie eingeschlafen waren?“ „Unruhig oder zerstückelt?“ „In wievielen Nächten war es unruhig oder unterbrochen?“

„Sind Sie mitten in der Nacht aufgewacht?“

„Wie lange brauchten Sie, um wieder einzuschlafen?“

„Sind Sie aufgestanden?“ „Wie oft sind Sie in der Nacht aufgestanden?“

„An wie vielen Nächten sind Sie mitten in der Nacht aufgewacht?“

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf an 2 oder mehr Nächten, hatte aber keine Schwierigkeiten, wieder einzuschlafen
- ☐ 2 Erfüllt die Kriterien für (1). Wacht während der Nacht viermal oder noch häufiger in der Woche auf und steht an 2 oder mehr Nächten auf (falls nicht zur Harn- oder Stuhlentleerung)

6. Schlafstörungen am Morgen (die letzten 2 Stunden des erwarteten Schlafs)**Fragen:**

„Stellen Sie sich den Wecker?“

„Wieviele Male sind Sie morgens früher als erwünscht aufgewacht?“

„Konnten Sie wieder einschlafen oder haben Sie sich im Bett herumgewälzt?“

„Sind Sie einfach aufgestanden?“

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Spontanes vorzeitiges Erwachen früher als erwünscht (außer zum Toilettengang) aber nochmaliges Einschlafen an 2 - 3 Morgen
- ☐ 2 Ohne nochmaliges Einschlafen an 2 oder mehr Morgen

7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten**Fragen:**

„Haben Sie in der vergangenen Woche bei der Arbeit oder in der Schule oder bei Ihren Aktivitäten zu irgendeiner Zeit gefehlt? Warum?“

„Konnten Sie sich in der vergangenen Woche Ihren Haushaltspflichten zuwenden?“

„Haben Sie sich für Ihre Arbeit oder andere Tätigkeiten interessiert oder mussten Sie sich zwingen, die Dinge zu erledigen?“

„Mussten andere Sie dazu antreiben, Dinge zu tun?“

„Glauben Sie, Sie haben weniger Zeit als normalerweise (oder als Sie sollten) bei Ihrer Arbeit, Haushaltstätigkeiten oder mit Freizeitaktivitäten zugebracht?“

„Wieviel weniger Zeit haben Sie mit diesen Tätigkeiten verbracht?“

„Gibt es irgendetwas bei Ihrer Arbeit oder Ihren Tätigkeiten, was Sie komplett aufgehört haben?“

- ☐ 0 keine Beeinträchtigung
- ☐ 1 Interessensverlust/verminderte Freude bei der Arbeit und/oder anderen wichtigen Tätigkeiten, muss sich aber nicht dazu zwingen
- ☐ 2 Interessensverlust/verminderte Freude bei der Arbeit und/oder anderen Tätigkeiten und muss sich dazu zwingen
- ☐ 3 Verminderung der Zeit, die mit Arbeit und/oder anderen Tätigkeiten verbracht wird oder eine Verminderung der Produktivität in 2 Arbeits-/ Aktivitätsbereichen
- ☐ 4 Hat aufgehört, zu arbeiten oder teilzunehmen an 2 oder mehr anderen Aktivitätsbereichen (außerhalb des Arbeitsbereichs)

8. Psychomotorische Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)

(Dieses Item sollte entsprechend dem Verhalten des Patienten während des Interviews eingeschätzt werden: Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche; reduzierte Motorik)

- ☐ 0 Sprache, Denken und Verhalten normal
- ☐ 1 Geringe Verlangsamung bei der Exploration. Bewegung, Gestik und Antwortlatenzen sind leicht verlangsamt, aber kaum spürbar; der Explorationsfluss ist nicht beeinträchtigt
- ☐ 2 Offensichtliche Verlangsamung während der Exploration, wie z.B. seufzen, offensichtliche Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren und Fragen zu beantworten. Die Bewegungen sind etwas gezwungen und schwerfällig; der Explorationsfluss ist etwas beeinträchtigt
- ☐ 3 Der Explorationsfluss ist auffällig/deutlich beeinträchtigt; die Exploration ist nahezu unmöglich
- ☐ 4 Ausgeprägter Stupor

9. Psychomotorische Erregung

(Dieses Item sollte entsprechend dem Verhalten des Patienten während der Exploration eingeschätzt werden; agitiertes Denk- und Sprachverhalten; Konzentrationsschwierigkeiten aufgrund der Agitiertheit)

- ☐ 0 Sprache, Denken und Verhalten normal
- ☐ 1 Leichte Zappeligkeit, Spielen mit den Fingern oder mit einem Stift bzw. mit anderen Objekten etc.
- ☐ 2 Offensichtliches Spielen mit den Fingern, Haaren etc. und leichte Schwierigkeiten, stillzusitzen; der Explorationsfluss ist nicht beeinträchtigt
- ☐ 3 Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können und den ganzen Oberkörper bewegen; der Explorationsfluss ist leicht beeinträchtigt
- ☐ 4 Hände ringen, Nägel beißen, Haare raufen, Lippen beißen, Reiben der Beine, Hin- und Herlaufen etc.; der normale Explorationsfluss ist erheblich/außerordentlich beeinträchtigt

10. Angst - psychisch

Fragen:

„Haben Sie sich in der vergangenen Woche besonders angespannt oder reizbar gefühlt?“

Falls ja: „Wie oft haben Sie sich so gefühlt?“

„Was macht Sie so angespannt?“ (Kann der Patient realistische Sorgen benennen?)

„An wieviel Tagen haben Sie sich so gefühlt?“

- ☐ 0 Keine Schwierigkeiten
- ☐ 1 Die Angst ist an mindestens 2 Tagen vorhanden, aber sie beeinträchtigt nicht die Leistungsfähigkeit im Alltag. Sie kann als subjektive Spannung und/oder Reizbarkeit empfunden werden oder als frei flottierende Angst
- ☐ 2 Die Angst ist an mindestens 2 Tagen vorhanden und beeinträchtigt die Leistungsfähigkeit im Alltag leicht (z.B. vorübergehende Konzentrationsschwierigkeiten). Kann mit Sorgen und Grübeln verbunden sein.
- ☐ 3 Die Angst beeinträchtigt die Leistungsfähigkeit im Alltag leicht an mindestens 4 Tagen ODER die Angst beeinträchtigt die Leistungsfähigkeit im Alltag deutlich an 2 - 3 Tagen
- ☐ 4 Die Angst beeinträchtigt die Leistungsfähigkeit im Alltag erheblich an mindestens 4 Tagen. Kann als extreme Angst empfunden werden oder als Angst, die die Funktionsfähigkeit beeinträchtigt

11. Angst - somatisch

(Körperliche Begleitscheinungen der psychischen Angst wie sie in Item 10 erfasst wird)

Fragen:

„Hatten Sie in der vergangenen Woche körperliche Beschwerden, die manchmal auftreten können, wenn man nervös ist?“

„Fragen Sie nach dem Vorhandensein von jedem Symptom in der folgenden Kategorie:

Gastrointestinal: Mundtrockenheit, Blähungen, Verdauungsschwierigkeiten, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen.

Kardiovaskuläre Symptome: Herzklopfen, Kopfschmerzen.

Respiratorische Symptome: Hyperventilation, Seufzen.

Häufiges Wasserlassen.

Schwitzen (übermäßige Perspiration).“

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Geringe: 2 Tage in der Woche (mindestens ein Symptom)
- ☐ 2 Mittelmäßige: 3 Tage in der Woche (mindestens ein Symptom)
- ☐ 3 Starke: 4 oder mehr Tage in der Woche (mindestens ein Symptom)
- ☐ 4 Extreme: Mehr als 4 Tage in der Woche und die Symptome beeinträchtigen die Arbeit, die soziale und/oder die familiäre Rollenerfüllung

12. Körperliche Symptome - gastrointestinale**Fragen:**

„Wie war Ihr Appetit in der vergangenen Woche?“

„Haben Sie Mahlzeiten ausgelassen oder mußten Sie sich zum Essen zwingen?“

„Mußten andere Menschen Sie dazu anhalten, zu essen?“

„Wenn Sie etwas essen, können Sie es genießen (Gaumenfreude)?“

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch oder Schweregefühl im Abdomen
- ☐ 2 Muß zum Essen angehalten werden; Schwierigkeiten zu essen, ohne zu würgen

13. Körperliche Symptome - allgemeine**Fragen:**

„Wie war es in der vergangenen Woche um Ihre Energie bestellt?“

„Haben Sie sich müde gefühlt?“

„Wie oft haben Sie sich müde gefühlt?“

„Waren Sie so müde, dass Sie oft das Gefühl hatten, sich durch den Tag zu schleppen?“

„Haben Sie in der vergangenen Woche ein Schweregefühl in den Gliedern, im Rücken oder im Kopf gehabt?“

Achtung: Hier nicht „Kopfschmerzen“ einschätzen (das wurde schon mit Item 11 erfaßt).

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Leichte: Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Muskelschmerzen, Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit, den größten Teil des Tages an 2 - 3 Tagen während der vergangenen Woche
- ☐ 2 Mittelmäßig: Jedes deutlich ausgeprägte Symptom an mehr als 3 Tagen

14. Genitalsymptome

(wie etwa Libidoverlust, Menstruationsstörungen, etc.)

Fragen:

„Wie stand es mit Ihrem Interesse an Sexualität in der vergangenen Woche?“

„Ich meine, nicht sexuelle Aktivität, sondern Ihr Interesse an Sexualität?“

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Geringe: Hat etwas Desinteresse wahrgenommen
- ☐ 2 Starke: Kein Interesse während der vergangenen Woche

15. Hypochondrie

(Gesundheit sollte bei diesem Item als weiter Begriff definiert sein; d.h., der Patient muß nicht unbedingt bezüglich einer spezifischen Erkrankung besorgt sein)

Fragen:

„Haben Sie während der vergangenen Woche lästige Schmerzen bemerkt?“

„Machen Sie sich viele Sorgen über Ihr körperliches Wohlbefinden?“

„Klagen Sie viel darüber, wie Sie sich körperlich fühlen?“

„Haben Sie jemand um Hilfe gefragt, aus Sorgen um Ihre Gesundheit?“

„Sind Sie wegen diesen Problemen zum Arzt gegangen?“

„Was für eine Diagnose wurde gestellt?“

- ☐ 0 keine Symptome vorhanden
- ☐ 1 Leichte somatische Besorgnis, die unspezifisch und weit gefasst ist
- ☐ 2 Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit
- ☐ 3 Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. aus Besorgnis um die eigene Gesundheit
- ☐ 4 Hypochondrische Wahnvorstellungen (z.B. „Ich habe Leukämie“, ohne dass ein Arzt die Diagnose gestellt hat)

16. Gewichtsverlust

(Die Einschätzung erfolgt gemäß den Aussagen des Patienten. **ACHTUNG:** Vergewissern Sie sich, ob der Patient freiwillig Diät hält, um abzunehmen. Falls ja, werten Sie dieses Item mit 0)

Fragen:

„Haben Sie in der vergangenen Woche an Gewicht verloren?“

„Sind Ihre Kleider weiter als sonst?“

Einschätzung entsprechend der Vorgeschichte (Aussage des Patienten)

- ☐ 0 kein Gewichtsverlust
- ☐ 1 wahrscheinlicher Gewichtsverlust laut Patient
- ☐ 2 Sicherer Gewichtsverlust laut Patient

17. Krankheitseinsicht

(Dieses Item kann im Allgemeinen eingeschätzt werden, ohne spezifische Fragen zu stellen. Wenn jedoch Zweifel bestehen, dann sollte man folgende Fragen stellen):

Fragen:

„Glauben Sie, dass Sie depressiv sind?“

„Was glauben Sie, was nicht mit Ihnen stimmt?“

- ☐ 0 Patient erkennt, dass er depressiv ist oder er ist derzeit NICHT depressiv
- ☐ 1 Patient erkennt, dass er depressiv ist, führt dies aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, einen Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück
- ☐ 2 Patient leugnet, depressiv zu sein

18. Tagesschwankungen

(Das Ausmaß der Depression schwankt morgens vs. abends)

(Wenn die Symptome morgens nach dem Aufwachen schlimmer sind ODER am Abend vor dem Zubettgehen, notieren Sie zu welcher Zeit und schätzen Sie die Schwere der Tagesschwankung ein).

Fragen:

„Haben Sie sich in der vergangenen Woche zu einer bestimmten Tageszeit besser oder schlechter gefühlt?“

Falls ja: „Wann während des Tages? Morgens nach dem Aufwachen oder abends vor dem Zubettgehen?“

Falls ja: „Wieviel schlechter haben Sie sich während dieser Zeit gefühlt? Ein bisschen schlechter oder sehr viel schlechter? An wievielen Tagen haben Sie diese Tagesschwankung festgestellt?“

GEBEN SIE DIE ZEIT AN, WANN DIE TAGESSCHWANKUNG AUFTRITT:

- ☐ Symptome schlimmer nach dem Aufwachen
- ☐ Symptome schlimmer vor dem Zubettgehen

Zutreffendes ankreuzen:

- ☐ 0 keine Tagesschwankungen ODER in der vergangenen Woche nicht aufgetreten
- ☐ 1 Gering: Leichte Schwankungen an 1 - 2 Tagen während der vergangenen Woche
- ☐ 2 Mittelmäßig: Klar spürbare Schwankungen an 3 Tagen während der vergangenen Woche
- ☐ 3 Stark: Stark ausgeprägte Schwankungen an 4 oder mehr Tagen während der vergangenen Woche

19. Depersonalisation und Derealisation

Diese 2 Symptome beinhalten Gefühle wie z.B. Unwirklichkeitsgefühle (Realitätssinn) oder das Gefühl, dass ein Teil bzw. Teile der Umwelt nicht wirklich sind

Fragen:

„Haben Sie in der vergangenen Woche jemals plötzlich das Gefühl gehabt, dass alles unwirklich ist oder wie in einem Traum oder dass Sie von anderen Menschen auf eigenartige Weise distanziert sind?“

Falls ja: „Wie oft hatten Sie dieses Gefühl?“

- ☐ 0 keine Symptome
- ☐ 1 Gering: Fühlte sich während der vergangenen Woche einmal so
- ☐ 2 Mittelmäßig: zwei- oder mehrmals in der vergangenen Woche, hat die Leistungsfähigkeit aber nicht beeinträchtigt
- ☐ 3 Stark: drei- oder mehrmals während der vergangenen Woche und es hat die Arbeit, die soziale oder familiäre Leistungsfähigkeit etwas beeinträchtigt
- ☐ 4 Extrem: (Patient ist handlungsunfähig)

20. Paranoide Symptome**Fragen:**

„Haben Sie in der vergangenen Woche jemals das Gefühl gehabt, dass Ihnen irgendjemand Böses will oder dass Sie jemand verletzen will?“

Falls ja: „Erzählen Sie mir bitte mehr darüber.“

„Haben Sie das Gefühl, dass jemand hinter Ihrem Rücken über Sie spricht?“

Falls ja: „Erzählen Sie mir bitte mehr darüber“

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Mißtrauisch (z.B. übermäßige Besorgnis darüber, wie die Informationen aus der Exploration verwendet werden oder relativ konstante Besorgnis über die Motive anderer)
- ☐ 2 Beziehungsideen (die aber nicht die Leistungsfähigkeit im Alltag beeinträchtigen)
- ☐ 3 Beziehungs- und Verfolgungswahn (d.h. ein paranoides System)

21. Zwangssymptome**Fragen:**

(Zwangsgedanken)

„Ist es in der vergangenen Woche vorgekommen, dass Ihnen immer wieder dieselben Gedanken durch den Kopf gegangen sind, auch wenn sie Ihnen unsinnig erschienen sind?“

“Wenn ja: „Können Sie mir ein Beispiel geben?“

Fragen:

(Zwangshandlungen)

„Ist es in der vergangenen Woche vorgekommen, dass Sie irgendwelche Handlungen immer wieder durchführen mussten, wie z.B. mehrmals prüfen, ob die Türen abgesperrt sind oder sich immer wieder die Hände zu waschen etc.“

Kommentar: Depressive Patienten grübeln häufig über stimmungskongruente depressive Themen wie z.B. Schuld, Unzulänglichkeit, Lebensbelastungen etc. Solche Grübelgedanken sollten von wirklichen Zwangsgedanken abgegrenzt werden und sollten NICHT bei diesem Item bewertet werden.

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Leicht/mittelmäßig: Klar vorhanden, aber sie beeinträchtigen die Leistungsfähigkeit nicht
- ☐ 2 Stark: Einschließend und extrem beeinträchtigend

22. Hilflosigkeit**Fragen:**

„Hatten Sie während der vergangenen Woche das Gefühl, dass Sie Schwierigkeiten hatten, den Alltag zu bewältigen?“

„Gab es Zeiten, wo Sie sich nicht imstande gefühlt haben, sich mit Ihren Problemen auseinanderzusetzen?“

„Mussten andere Sie ermutigen oder dazu zwingen, Ihrer Arbeit, Schule oder Ihren Haushaltsverpflichtungen nachzukommen?“

„Waren diese Gefühle so ausgeprägt, dass Sie sagen würden, Sie haben sich hilflos gefühlt?“

„Würden Sie sagen, dass Sie es aufgegeben haben, zu versuchen Ihr Leben zu bewältigen?“

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Gering: Subjektive Gefühle von Hilflosigkeit vorhanden
- ☐ 2 Mittelmäßig: Durchgehende Hilflosigkeitsgefühle vorhanden, der Patient sucht oder benötigt aber keine Hilfe, um seinen Verpflichtungen nachzukommen
- ☐ 3 Stark: Es ist nötig, den Patienten anzuhalten, anzuleiten oder ihn rückzuversichern, damit seine Tätigkeiten oder persönlichen Aufgaben absolviert werden können. Andere haben es bemerkt und es angesprochen.
- ☐ 4 Extrem: Benötigt Hilfe beim Anziehen, der Körperpflege, Essen oder bei der persönlichen Hygiene

23. Hoffnungslosigkeit**Fragen:**

„Wie denken Sie über Ihre Zukunft?“

„Hatten Sie in der vergangenen Woche optimistische oder pessimistische Ansichten bezüglich Ihrer Zukunft?“

Wenn pessimistisch: „Würden Sie mir glauben, wenn ich versuchen würde, Ihnen zu versichern, dass sich die Dinge für Sie zum Besseren wenden?“

„Wie oft haben Sie sich in der vergangenen Woche so (pessimistisch) gefühlt?“

(Wenn optimistisch, bewerten Sie mit 0)

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Zeitweise Zweifel, dass die „Dinge sich zum Besseren wenden“, lässt sich aber ermutigen
- ☐ 2 Fühlt sich durchgehend „hoffnungslos“, aber kann Zuspruch annehmen
- ☐ 3 Drückt Gefühle der Entmutigung, Verzweiflung und/oder Pessimismus über die Zukunft aus, die nicht zerstreut werden können.

24. Wertlosigkeit

(erstreckt sich von leichtem Verlust des Selbstwertgefühls, einem Gefühl der Unterlegenheit, Selbstherabsetzung bis hin zu wahnhaften Wertlosigkeitsgedanken)

Fragen:

„Hatten Sie in der vergangenen Woche das Gefühl, dass Sie genauso gut sind wie andere, die Sie kennen und respektieren?“

„Glauben Sie, dass andere in irgendeiner Weise besser sind als Sie?“

Falls ja: handelt es sich bei dem, was Sie sagen, um einen Verlust des Selbstwertgefühls oder ist es schlimmer als das?“

„Sagen Sie, dass Sie sich komplett wertlos fühlen bezüglich sich selbst und/oder anderen?“

- ☐ 0 keine
- ☐ 1 Gering: Gibt leichte Gefühle von Wertlosigkeit an (geringer Verlust von Selbstwertgefühl, wie z.B. sich etwas abwerten)
- ☐ 2 Mittelmäßig: Gibt mittelmäßig ausgeprägte Gefühle der Wertlosigkeit an und ein nicht übersehbarer Verlust des Selbstwertgefühls (z.B. fühlt sich sehr schlecht bezüglich seiner selbst)
- ☐ 3 Stark: Unterscheidet sich von 2 im Ausmaß: Der Patient gibt an, dass er wertlos ist, unterlegen etc. oder er beschreibt sich selbst als wertlos
- ☐ 4 Extrem: Wahngedanken der Wertlosigkeit (z.B. „ich bin nur ein Stück Dreck“ o.ä.)

Danksagung

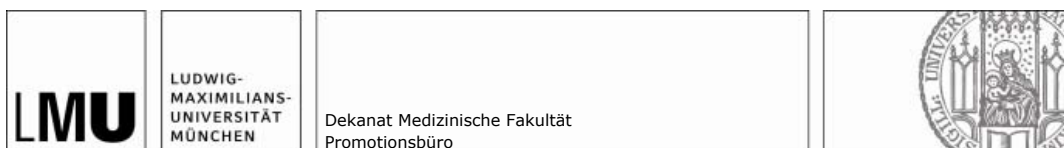
Ich möchte mich recht herzlich bei Frau PD Dr. med. Andrea Jobst-Heel und Herrn Prof. Dr. med. Frank Padberg für die Möglichkeit einer Dissertation im Rahmen dieses großen Forschungsprojektes bedanken. Begonnen hat dies bei der Bewerberauswahl, dem Vertrauen für die Durchführung der Probensammlung, der Bereitstellung aller notwendigen Informationen bis hin zur Unterstützung vor allem beim Abschluss der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Matthias Reinhard, ohne dessen Hilfe die Durchführung und Vollendung der Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Er war von Beginn an zu jederzeit für meine tausend Fragen erreichbar, unterstützte mich bei der Ausarbeitung, und war ein überaus engagierter Betreuer, sodass Vorschläge und Korrekturen innerhalb kürzester Zeit besprochen wurden.

Außerdem möchte ich mich bei allen Beteiligten in diesem Forschungsprojekt bedanken. Dazu gehören die Mitarbeiter der Stationen, Frau Neumeier, die für die Organisation der Aufbewahrung der Proben zuständig war und schließlich den Patientinnen und Patienten, die sich entschlossen haben an der Studie teilzunehmen.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie und vor allem bei meinem Partner Peter Hinterberger, der stets geduldig und aufmunternd eine große Stütze war.

Affidavit



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro

Eidesstattliche Versicherung

Till, Anna Christina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Zusammenhänge des Oxytocin-Plasmaspiegels mit dem Psychotherapie-Outcome bei Patientinnen und Patienten mit persistierender depressiver Störung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

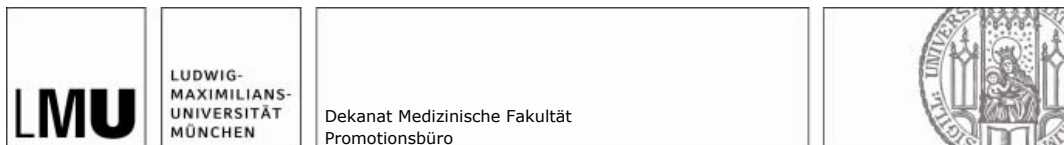
Freyung, 01.02.2026

Ort, Datum

Anna Christina Till

Unterschrift Anna Christina Till

Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Till, Anna Christina

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Zusammenhänge des Oxytocin-Plasmaspiegels mit dem Psychotherapie-Outcome bei Patientinnen und Patienten mit persistierender depressiver Störung

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Freyung, 01.02.2026

Ort, Datum

Anna Christina Till

Unterschrift Anna Christina Till