

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
(Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus)

DISSERTATION

**Empathie und Polymorphismen im Oxytocin- und
Oxytocinrezeptor- Gen bei Patienten mit Schizophrenie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eva-Maria Brockmann

aus Nürnberg

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstrakt	3
1. Einführung und Zielsetzung	5
2. Methodik	6
3. Ergebnisse	8
4. Diskussion	12
Literaturverzeichnis.....	17
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	23
Ausgewählte Publikationen	25
Publikation 1: Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study.....	25
Publikation 2: Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated “empathic concern” in schizophrenia.....	35
Publikation 3: Subjective experience of emotions and emotional empathy in paranoid schizophrenia.....	46
Lebenslauf	56
Komplette Publikationsliste	57
Eidesstattliche Versicherung	58
Danksagung	59

Zusammenfassung

Abstrakt

Einleitung: Beeinträchtigungen empathischer Fähigkeiten stellen ein wichtiges klinisches Merkmal der Schizophrenie dar und beeinflussen die funktionelle Prognose der Erkrankung. Emotionale Komponenten der Empathie sind bei Schizophrenie weniger gut erforscht als kognitive. Genetische Polymorphismen des Oxytocin (OXT)- und Oxytocin-Rezeptor (OXTR)-Gens wurden bereits mit Krankheiten, welche von sozialen oder emotionalen Defiziten geprägt sind, sowie mit sozialer Kognition und Empathie bei Gesunden in Verbindung gebracht. In drei Studien sollen Assoziationen verschiedener Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) im OXT- und OXTR-Gen mit der Diagnose einer Schizophrenie und der Fähigkeit zur Empathie sowie emotionale und kognitive Empathie und Aspekte der Emotionsverarbeitung im Hinblick auf die psychosoziale Funktion bei Patienten mit Schizophrenie untersucht werden.

Methodik: Es erfolgte die Genotypisierung von zwei SNPs im OXT- und fünf SNPs im OXTR-Gen bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Als behaviorale Parameter für Empathie verwendeten wir den Interpersonal Reactivity Index (IRI) und den Multifaceted Empathy Test (MET). Zur Beurteilung von emotionaler Ansteckung und Emotionsverarbeitung wurden die Subjective Experience of Emotions Scale (SEE) und die Emotional Contagion Scale (ECS) eingesetzt.

Ergebnisse: Es ließen sich eine signifikante Assoziation des OXTR SNP rs53576 (A>G) und OXTR SNP rs237885 (T>G) mit der Diagnose einer Schizophrenie und ein signifikanter Einfluss des OXTR SNP rs2254298 auf „empathic concern“ im IRI, als Messparameter emotionaler Empathie, nachweisen. Patienten mit Schizophrenie zeigten Beeinträchtigungen der kognitiven, nicht jedoch der emotionalen Empathie. Sie zeigten mehr Ansteckung mit negativen Gefühlen, vermehrtes Erleben von Emotionsmangel und Emotionsüberflutung, mehr imaginative Symbolisierung von Emotionen und weniger Erleben von Selbstkontrolle im Vergleich zu gesunden Individuen. Die psychosoziale Funktion wurde neben der kognitiven Empathie durch geringeren subjektiven Distress in zwischenmenschlichen Situationen und das vermehrte Erleben von Emotionsüberflutung prädiziert.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse sprechen für einen möglichen Einfluss oxytocinerner Gene auf die Vulnerabilität für Schizophrenie und weisen auf eine Assoziation von OXTR-Gen Polymorphismen mit emotionaler Empathie bei Schizophrenie hin. Sie zeigen, dass Aspekte der Emotionsverarbeitung möglicherweise wichtige Einflussfaktoren empathischer Fähigkeiten von

schizophrenen Patienten darstellen und verdeutlichen die Wichtigkeit subjektiver Prozesse zum Management negativer Emotionen als Einflussfaktoren für die psychosoziale Prognose.

Abstract

Objectives: Deficits in empathic abilities are an important clinical feature of schizophrenia and predict the functional outcome of the disease. In contrast to cognitive components, affective components of empathy are less well understood. Oxytocin (OXT) and Oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms have already been associated with diseases marked by socio-emotional deficits as well as social cognition and empathy in healthy individuals. In three studies we investigated an association of different single nucleotide polymorphisms (SNPs) within the OXT and OXTR gene with schizophrenia, their possible influence on empathy in schizophrenia, furthermore affective and cognitive components of empathy in the context of the subjective experience of emotion processing in schizophrenia and their influence on psychosocial function.

Methods: Two SNPs within the OXT gene and five SNPs within the OXTR gene were genotyped in schizophrenic patients and healthy controls. We used the Interpersonal Reactivity Index (IRI) and Multifaceted Empathy Test (MET) as empathy measures, the Subjective Experience of Emotion Scale (SEE) and Emotional Contagion Scale (ECS) to assess emotional contagion and aspects of emotion processing.

Results: We found a significant association of OXTR SNP rs53576 (A>G) and OXTR SNP rs237885 (T>G) with schizophrenia and a significant influence of OXTR SNP rs2254298 on IRI „empathic concern“, representing affective empathy. Patients showed impaired cognitive but not affective empathy. They reported more negative emotional contagion, more lack of emotions and overwhelming emotions, more symbolization of emotions by imagination and less self-control compared to healthy controls. Psychosocial function was predicted by cognitive empathy, less interpersonal distress and the experience of a higher extent of overwhelming emotions.

Conclusions: The results suggest a possible influence of oxytocin system genes on schizophrenia vulnerability and an association of OXTR gene polymorphisms with affective empathy in schizophrenia. They indicate that aspects of emotion processing have an important effect on empathic abilities in schizophrenia and illustrate the importance of subjective processes of managing negative emotions as those predict psychosocial outcome.

1. Einführung und Zielsetzung

Beeinträchtigungen der sozialen Kognition stellen ein wichtiges klinisches Merkmal der Schizophrenie dar und beeinflussen maßgeblich die funktionelle Prognose der Erkrankung [1-4]. Im Gegensatz zu Theory of Mind, dem rein kognitiven Prozess der Erfassung mentaler Zustände anderer und bei der Erkennung basaler Emotionen, welche in einer Vielzahl von Studien untersucht wurden, gibt es gerade im Bezug auf emotional–empathische Funktionen bei Schizophrenie deutlich weniger Forschungsergebnisse [5,6]. Bekannt ist, dass schizophrene Patienten Defizite in ihren empathischen Fähigkeiten aufweisen [5]. Bestehende Studien fokussieren sich hauptsächlich auf kognitive Aspekte der Empathie bei Schizophrenie. Emotionale Aspekte hingegen sind weniger gut erforscht [5,6].

Das Neurohormon Oxytocin spielt bei der Regulation sozialen Verhaltens und sozialer Kognition eine wichtige Rolle [7-9]. Neben den bekannten Effekten des Hormons auf Sexual- und mütterliches Verhalten, fördert Oxytocin soziale Wiedererkennung, soziale Interaktion, soziales Annäherungsverhalten, Bindung und verringert soziale Ängstlichkeit und damit verbundenen Stress [10-13]. Dadurch werden Vertrauen und prosoziales Verhalten innerhalb der eigenen sozialen Gruppe gefördert [13-16]. Veränderungen im Oxytocin-System könnten daher im Zusammenhang mit Erkrankungen stehen, welche durch soziale Defizite charakterisiert sind. Diese Vermutung wird durch den Nachweis von Veränderungen der Plasma-Oxytocinkonzentrationen im Zusammenhang mit psychotischen Symptomen [17] sowie positiver Effekte intranasaler Oxytocingaben auf Symptomatik und soziale Kognition bei schizophrenen Patienten gestützt [18-20].

Multiple genetische Risikofaktoren tragen zur einer Vulnerabilität für die Entwicklung einer Schizophrenie bei [21,22]. Genetische Variationen des Neurohormons Oxytocin (OXT) und dessen Rezeptors (OXTR) könnten möglicherweise das genetische Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, weiter erhöhen. Bisher gibt es jedoch nur wenige Studien über einen möglichen Zusammenhang zwischen Variationen im OXT- und OXTR-Gen und der Diagnose einer Schizophrenie [23-25].

Assoziationen genetischer Polymorphismen im OXT- und OXTR-Gen mit psychiatrischen Erkrankungen wurden bereits in einigen Studien demonstriert. Das OXTR-Gen wurde beispielsweise als Kandidatengen für Autismus diskutiert [26-30] und mit dem Risiko an einer unipolaren Depression zu erkranken [31] sowie mit sozialer Kognition bei Patienten mit ADHD in Verbindung gebracht [32]. Darüber hinaus weisen verschiedene Studienergebnisse darauf hin, dass Polymorphismen des OXTR-Gens eine wichtige Rolle bei zwischenmenschlicher Sensibilität und Empathie spielen [33-36].

Für die vorliegende Publikationsdissertation ergaben sich folgende Fragestellungen und Ziele:

1. Stellen Polymorphismen im OXT- und OXTR-Gen einen möglichen Vulnerabilitätsfaktor für Schizophrenie dar? In einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten wir eine mögliche Assoziation von zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) im OXT-Gen (rs2740204, rs2740210) und vier SNPs im OXTR-Gen (rs53576, rs237880, rs237885, rs237902) mit Schizophrenie.
2. Wirken sich Polymorphismen des OXTR-Gens modulierend auf die Empathie schizophrener Patienten aus und beeinflussen sie dadurch den Phänotyp der Erkrankung? Wir prüften einen möglichen Zusammenhang zwischen zwei ausgewählten SNPs des OXTR-Gens (rs53576, rs2254298), welche mehrfach als mit sozio-emotionalen Phänotypen assoziiert berichtet wurden, und mehreren Dimensionen der Empathie bei schizophrenen Patienten.
3. Welche Veränderungen kognitiver und emotionaler Empathie weisen schizophrene Patienten in Verbindung mit verschiedenen Aspekten der Emotionsverarbeitung im Vergleich zu Gesunden auf und welche Auswirkungen bestehen hierdurch auf die psychosoziale Funktion der Patienten? Wir untersuchten kognitive und emotionale Anteile der Empathie im Zusammenhang mit subjektivem Erleben von Aspekten der Emotionsverarbeitung einschließlich Emotionsregulation, Gefühlsansteckung und Distress in sozialen Situationen bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Individuen. Zusätzlich wurde der Vorhersagewert dieser Parameter für die psychosoziale Funktion der Patienten erforscht.

2. Methodik

Studienteilnehmer

In die erste Studie wurden 406 Patienten mit Schizophrenie (nach DSM-IV) und 406 gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen, für die zweite Studie 145 Patienten mit Schizophrenie und 145 gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. In der dritten Studie untersuchten wir 55 Patienten mit paranoider Schizophrenie und 55 gesunde Kontrollprobanden. Ausschlusskriterien für alle drei Studien waren Erkrankungen nach DSM-IV Achse I und II (ausgenommen Schizophrenie in der Patientengruppe). Ebenso wurden Kontrollprobanden mit nach Achse I erkrankten Verwandten 1. oder 2. Grades ausgeschlossen. Die Schwere der Symptomatik der schizophrenen Patienten wurde mittels Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ermittelt [37].

OXT- und OXTR-Gen Polymorphismen

Für die erste Studie erfolgte eine EDTA-Blutentnahme und Genotypisierung von vier SNPs im OXTR-Gen (rs53576, rs237880, rs237885, rs237902) und zwei SNPs im OXT-Gen (rs2740204, rs2740210). Die Wahl der SNPs erfolgte aufgrund ihrer Beteiligung an verschiedenen psychiatrischen Phänotypen und ihrer hohen „minor allele frequencies“ (MAF) von über 20% [23-26,28,36,38-40]. Für die zweite Studie wurde ergänzend ein weiterer SNP im OXTR-Gen (rs2254298) bestimmt.

Messparameter für Empathie

Als Messparameter für Empathie verwendeten wir in der 2. und 3. Studie die deutsche Übersetzung des Interpersonal Reactivity Index (IRI), den Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) [41,42]. Hiervon wurden drei Subskalen zur Selbsteinschätzung 1). kognitiver („perspective taking“) und 2). affektiv-altruistischer („empathic concern“) Komponenten der Empathie sowie 3). selbstbezogenen, aversiven Erlebens angesichts einer anderen Person in Not („personal distress“) in die Analyse einbezogen. Als weiteres Messinstrument für kognitive und emotionale Anteile der Empathie führten wir in der 3. Studie den Multifaceted Empathy Test (MET) in beiden Gruppen durch [43]. Den Probanden werden hier 40 Fotos von Menschen in positiven oder negativen emotionalen Zuständen gezeigt. Die kognitive Empathie wird daran gemessen, ob Probanden den emotionalen Zustand der Person aus einer Auswahl von vier Beschreibungen erkennen. Die emotionale Empathie wird mittels einer Skala von 0-9 erfasst, welche die Tendenz der Probanden widerspiegelt, dieselbe Emotion wie auf dem Bild dargestellt mitzufühlen.

Emotionale Ansteckung und Erleben von Emotionen

In der 3. Studie nutzten wir außerdem die Emotional Contagion Scale (Deutsche Übersetzung ECS-D), einen Fragebogen zur Messung der emotionalen Ansteckbarkeit der Probanden [44,45]. Zur Berechnung unserer Ergebnisse verwendeten wir die innerhalb der Validierungsstichprobe erstellte Zwei-Faktoren Lösung, mit einer positiven (Ansteckung mit Liebe, Freude) und einer negativen Subskala (Ansteckung mit Furcht, Wut, Traurigkeit) [44].

Zudem verwendeten wir die Subjective Experience of Emotions Scale (SEE), welche sieben Dimension des subjektiven Erlebens der Emotionsverarbeitung erfasst [46]. Hierzu zählen: „Akzeptanz eigener Emotionen“, „Erleben von Emotionsüberflutung“, „Erleben von Emotionsmangel“, „Körperbezogene Symbolisierung von Emotionen“, „Imaginative Symbolisierung von Emotionen“, „Erleben von Emotionsregulation“ und „Erleben von Selbstkontrolle“ [46].

Allgemeine kognitive Funktion

Zur Messung des verbalen Verständnisses (verbaler IQ) wurde in der 2. und 3. Studie der Mehrfachwortschatztest [47] und zur Messung exekutiver Fähigkeiten in der 3. Studie der Wisconsin Kartensortiertest (WCST) durchgeführt [48].

Statistische Analyse

Die Verteilung der Allele und Genotypen zwischen Patienten und Kontrollprobanden in der 1. und 2. Studie wurden mittels Pearsons χ^2 -Test ermittelt. Zudem erfolgte in beiden Studien eine multivariate Kovarianzanalyse und in der 2. Studie eine lineare Regressionsanalyse, wie im Ergebnisteil erläutert. Aufgrund ihrer sehr niedrigen Allelhäufigkeit wurden in der 2. Studie Träger des rs2254298 AA Genotyps und des rs53576 AA Genotyps für die statistische Analyse mit den jeweils heterozygoten Trägern zusammengefasst.

Gruppenunterschiede in der 3. Studie wurden mittels zweiseitigem t-Test für unabhängige Stichproben ermittelt. Zudem wurde wie ebenfalls im Ergebnisteil erläutert die multivariate Kovarianzanalyse und lineare Regressionsanalyse angewandt. Hierfür wurde für beide Studiengruppen ein kognitiver Score („cognition composite score“) aus Z-n der Ausbildungsjahre, des Perseverationsscores im WCST und des verbalen IQ zusammengesetzt.

Um Subgruppen mit hohen oder geringen empathischen Fähigkeiten zu vergleichen, wurden die Z-Werte für kognitive Empathie im MET und IRI „perspective taking“ als Verbundvariable für kognitive Empathie („cognitive empathy composite (CEC)“) zusammengefasst. Ebenso wurden die Z-Werte für emotionale Empathie im MET und IRI „empathic concern“ als Verbundvariable für emotionale Empathie („emotional empathy composite (EEC)“) zusammengefasst. CEC und EEC Punktwerte wurden entlang des Median geteilt, um Probandengruppen mit „geringer“ versus „großer“ kognitiver und emotionaler Empathie zu unterscheiden.

3. Ergebnisse

OXT- und OXTR-Gen Polymorphismen und Schizophrenie, Ergebnisse der 1. Studie

Es ließ sich im χ^2 -Test für rs53576 und rs237885 ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Genotypen zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden nachweisen, wobei rs53576 (AG) und rs237885 (TT) häufiger und rs53576 (GG) seltener bei schizophrenen Patienten verglichen mit gesunden Kontrollprobanden vorkam. Nach anschließender Bonferroni-Korrektur blieben die Ergebnisse für rs53576 weiterhin signifikant.

Zwischen den Geschlechtern ergab sich kein Unterschied bezüglich der Genotyp-Verteilung, jedoch waren in einer separaten Testung beider Geschlechter die Unterschiede zwischen

schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden nur in der männlichen Gruppe signifikant.

Auch in der Häufigkeitsverteilung der Allele zeigte sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied. Für Träger des rs53576-A-Allels ergab sich ein signifikant höheres Risiko, der schizophrenen Gruppe anzugehören, als für Nicht-A-Allel Träger.

In einer multivariaten Kovarianzanalyse innerhalb der schizophrenen Gruppe wurde ergänzend der Einfluss der sechs Genotypen sowie des Faktors Geschlecht und der Kovariaten Alter, Alter bei Erstmanifestation und aktuelle Neuroleptikadosierung auf die abhängigen Variablen PANSS Werte für Positivsymptomatik, für Negativsymptomatik und für allgemeine Psychopathologie untersucht. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem OXTR SNP rs53576 und PANSS-Werten für allgemeine Psychopathologie nachgewiesen werden, wobei höhere PANSS-Werte bei Patienten mit GG-Genotyp im Vergleich zu AA-Genotyp vorlagen. PANSS-Werte für Negativsymptomatik erschienen mit dem OXTR SNP rs237902 assoziiert.

OXTR-Gen Polymorphismen und Empathie bei Schizophrenie, Ergebnisse der 2. Studie

Ein signifikanter Unterschied der Allelhäufigkeiten oder der Genotypverteilung der beiden SNPs rs53576 und rs2254298 konnte zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Im IRI erzielten schizophrene Patienten verglichen mit gesunden Probanden signifikant niedrigere Werte für „perspective taking“ und höhere Werte für „personal distress“.

OXTR-Gen Polymorphismen, Empathie (gemessen mittels IRI) und Diagnose

Schizophrene Patienten mit ein oder zwei rs2254298-A-Allelen zeigten signifikant mehr „empathic concern“ als Patienten mit zwei G-Allelen. Bei den gesunden Kontrollprobanden ergab sich hier kein signifikanter Unterschied.

Wir führten zusätzlich eine multivariate Kovarianzanalyse mit den drei IRI Subskalen („empathic concern“, „personal distress“ und „perspective taking“) als abhängige Variablen, den Faktoren Diagnose, rs53576- und rs2254298-Genotyp und der Kovariaten verbaler IQ durch. Diese ergab ein signifikantes Ergebnis für OXTR rs2254298-Genotyp, Diagnose und verbalen IQ. Die Interaktion zwischen OXTR rs2254298-Genotyp und Diagnose war ebenfalls signifikant. In einer Post-Hoc-Analyse zeigte sich für OXTR rs2254298 und für die Interaktion zwischen OXTR rs2254298-Genotyp und Diagnose ein signifikanter Einfluss auf die IRI-Skala „empathic concern“. Zwar ergab sich für den Faktor Diagnose kein signifikanter Einfluss auf „empathic concern“, jedoch zeigte die Gruppe schizophrener rs2254298-A-Allel-Träger,

verglichen mit allen anderen Gruppen, die höchsten IRI Werte für „empathic concern“.

Für den Faktor Diagnose ließ sich ein signifikanter Einfluss auf die IRI Subgruppen „perspective taking“ und „personal distress“ nachweisen. Der verbale IQ war positiv mit der IRI Subgruppe „perspective taking“ assoziiert.

OXTR-Gen Polymorphismen, Psychopathologie und Empathie

Schizophrene Patienten mit ein oder zwei rs2254298 A-Allelen zeigten signifikant höhere PANSS-Werte für allgemeine Psychopathologie. Für rs53576 oder PANSS Werte für Negativ- oder Positivsymptomatik ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Um die Assoziation zwischen OXTR-Gen Polymorphismen und selbstbewerteter Empathie weiter zu untersuchen, führten wir lineare Regressionsanalysen mit den abhängigen Variablen IRI „perspective taking“, „empathic concern“ und „personal distress“ sowie den unabhängigen Variablen OXTR rs2254298- und rs53576-Genotyp, Geschlecht, Alter bei Erstmanifestation, Dauer der Erkrankung, PANSS-Werte für Positivsymptomatik, für Negativsymptomatik und für allgemeine Psychopathologie durch. Als signifikante Einflusswerte für „empathic concern“ konnten hier OXTR rs2254298-Genotyp, Alter bei Erstmanifestation, Werte für PANSS Negativsymptomatik und PANSS allgemeine Psychopathologie erfasst werden. Für die anderen unabhängigen Variablen und die abhängigen Variablen „perspective taking“ und „personal distress“ ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Empathie, Emotionsverarbeitung und psychosoziale Funktion, Ergebnisse der 3. Studie

Empathie-Messinstrumente: MET und IRI

Signifikante Unterschiede im MET wurden für kognitive Empathie zwischen den Gruppen gefunden. Bezüglich emotionaler Empathie ergab sich kein Unterschied. Im IRI zeigten schizophrene Patienten mehr „personal distress“ als gesunde Probanden. Für die anderen Subgruppen („empathic concern“, „perspective taking“) ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Emotionale Ansteckung und Erleben von Emotionen: ECS und SEE

In der Emotional Contagion Scale erreichte die schizophrene Patientengruppe insgesamt eine höhere Punktzahl und zeigte eine erhöhte Neigung, von negative Emotionen beeinflusst zu werden. Für positive Emotionen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Im SEE-Fragebogen gaben schizophrene Patienten mehr „Erleben von Emotionsüberflutung“, ein erhöhtes „Erleben von Emotionsmangel“, mehr „Imaginative

Symbolisierung von Emotionen“ und weniger „Erleben von Selbstkontrolle“ als gesunde Probanden an.

Assoziation kognitiver und emotionaler Empathie mit selbstbeurteilten Parametern der Emotionsverarbeitung

In einem Gruppenvergleich zwischen Probanden mit hoher kognitiver Empathie und Probanden mit geringer kognitiver Empathie, bezogen auf die Ergebnisse von SEE und ECS, ergab sich bei Patienten mit hoher kognitiver Empathie eine signifikant höhere Tendenz für die „Imaginative Symbolisierung von Emotionen“. Schizophrene Patienten mit hoher emotionaler Empathie hingegen zeigten signifikant höhere Werte für „Akzeptanz eigener Emotionen“ und „Körperbezogener Symbolisierung von Emotionen“ im SEE. Sie erreichten auch höhere Werte für Gefühlsansteckung mit negativen Gefühlen im ECS. Bei gesunden Probanden mit hoher kognitiver Empathie ließ sich im SEE ein erhöhtes „Erleben von Emotionsregulation“ und „Erleben von Selbstkontrolle“ zeigen. Gesunde Probanden mit hoher emotionaler Empathie zeigten mehr Gefühlsansteckung mit positiven Emotionen.

Einfluss auf die psychosoziale Funktion

Eine lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss der Symptomlast, der Neurokognition und der selbstbewerteten emotionalen Parameter, für welche Veränderungen in der Patientengruppe gezeigt werden konnten, auf die psychosoziale Funktion zu untersuchen.

Als unabhängige Variablen wurden der kognitive Verbundscore („cognition composite score“), die PANSS-Gesamtsumme, die SEE Faktoren „Erleben von Emotionsüberflutung“, „Erleben von Emotionsmangel“, „Imaginative Symbolisierung von Emotionen“ und „Erleben von Selbstkontrolle“, IRI „personal distress“, kognitive Empathie im MET und ECS Werte für negative Emotionen ausgewählt. Der GAF-Skalenwert (GAF: global assessment of functioning, globale Erfassung des Funktionsniveaus auf DSM Achse V) stellte die abhängige Variable dar. Signifikante Prädiktoren waren PANSS-Gesamtsumme, „Erleben von Emotionsüberflutung“, „personal distress“ und kognitive Empathie im MET.

4. Diskussion

OXT- und OXTR-Gen Polymorphismen und Schizophrenie

Die Ergebnisse der ersten Studie könnten dafür sprechen, dass oxytocinerge Gene eine Rolle für eine Erkrankung mit Schizophrenie spielen. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem OXTR-Gen SNP rs53576 und der Diagnose Schizophrenie nachgewiesen werden, wobei das A-Allel signifikant häufiger bei schizophrenen Patienten als bei gesunden Kontrollprobanden auftrat.

In verschiedenen Studien wurde der rs53576 AA/AG Genotyp unter anderem mit einer erhöhten physiologischen Stressreaktion, einer geringeren Neigung zu empathischem Verhalten [34] und geringerer mütterlicher Sensitivität in Verbindung gebracht [33]. Männliche Probanden mit AA/AG Genotyp zeigten auch niedrigere Werte für positiven Affekt [36]. Wie bereits einleitend erwähnt, sind Beeinträchtigungen empathischer Fähigkeiten bei schizophrenen Patienten bekannt [5]. Ebenso gibt es Hinweise auf eine veränderte Stressreaktivität während sozialer Interaktionen bei Schizophrenie [49].

Der SNP rs53576 wurde zudem in unterschiedlichen Studien schon mehrfach mit Erkrankungen, die von sozialen Defiziten geprägt sind, assoziiert. Beispielsweise konnte ein Zusammenhang zwischen dem rs53576 A-Allel und Autismus in der chinesischen Han-Population [26] sowie eine Übertransmission des A-Allels bei europäischen autistischen Patienten nachgewiesen werden [29]. Betrachtet man die erwähnten Studienergebnisse, scheint es gut möglich, dass Veränderungen des OXTR-Gen Polymorphismus rs53576 auch eine Rolle bei Schizophrenie spielen.

Zu erwähnen ist, dass bei separater Testung beider Geschlechter die Ergebnisse unserer ersten Studie nur in der männlichen Gruppe signifikant waren. Über geschlechtsspezifische Unterschiede wird in einigen Studien, welche genetische Varianten des OXTR-Gens und verschiedene Phänotypen untersuchten, berichtet [36,50]. Es ist zudem bekannt, dass die OXTR-Genexpression durch Östrogen reguliert wird und geschlechtlich dimorph ist [9,51]. Es sollte jedoch angemerkt werden, dass eine fehlende signifikante Assoziation von rs53576 bei weiblichen Patienten in unserer Studie möglicherweise durch einen geringeren Anteil an weiblichen Studienteilnehmern verursacht wurde.

Wir konnten in dieser Studie zusätzlich eine signifikante Assoziation des OXTR rs53576 mit allgemeiner Psychopathologie in der PANSS und eine Assoziation des OXTR rs237902 mit Negativsymptomatik in der PANSS nachweisen. Diese Ergebnisse bekräftigen andere Studien, welche einen Einfluss oxytocinergener Gene auf die Psychopathologie der Schizophrenie und das therapeutische Ansprechen [25] sowie einen Zusammenhang peripherer

Oxytocinkonzentrationen mit psychopathologischer Symptomatik feststellten [17].

OXTR-Gen Polymorphismen und Empathie bei Schizophrenie

Unsere zweite Studie ergab kein signifikantes Ergebnis für rs53576, jedoch ließ sich ein Einfluss des OXTR-Gen SNP rs2254298 auf die emotionale Komponente der Empathie bei Schizophrenie erkennen. Der SNP rs2254298, den wir in unserer ersten Studie nicht berücksichtigten, wurde bisher auch nicht gezielt in anderen Studien mit schizophrenen Patienten untersucht [24,25]. Ein Zusammenhang des SNP rs2254298 mit anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus konnte jedoch bereits in einigen Studien gezeigt werden [26,27,30]. Es gibt einige Berichte über einen möglichen Einfluss des Oxytocin-Systems auf prosoziales Verhalten bei Schizophrenie. Beispielsweise verbesserten sich durch Oxytocingaben Emotionserkennung und soziale Kognition bei schizophrenen Patienten [18,52] und es ließ sich ein Zusammenhang zwischen Plasma-Oxytocinkonzentrationen und Vertrauen bei Patienten mit Schizophrenie nachweisen [53].

In unserer Studie konnte für rs2254298 ein signifikanter Zusammenhang mit „empathic concern“ im IRI als Messparameter emotionaler Empathie bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang mit kognitiver Empathie („perspective taking“) oder selbstbezogenem, aversivem Erleben angesichts einer anderen Person in Not („personal distress“) konnte nicht festgestellt werden. Im Gegensatz hierzu ergab eine Studie unter gesunden chinesischen Probanden eine Assoziation von rs2254298 mit kognitiver und nicht mit emotionaler Empathie im IRI [54]. Ein direkter Vergleich der Studien ist jedoch schwierig, da verschiedene Quellen über Unterschiede zwischen kaukasischen und asiatischen Stichproben bezüglich rs2254298 berichten [26,27,55]. Insgesamt ist der in unserer Studie erfasste Einfluss des OXTR rs2254298 auf emotionale Empathie mit anderen Studienergebnissen gut vereinbar. So wird der OXTR SNP rs2254298 beispielsweise mit affektiven Störungen, depressiver Symptomatik und elterlicher Zuneigung in Verbindung gebracht [36,56-58].

Patienten mit Schizophrenie und rs2254298 A-Allel zeigten in unserer Studie signifikant höhere Werte für PANSS allgemeine Psychopathologie. Zudem wiesen A-Allel Träger der Patientengruppe die höchsten Werte für „empathic concern“ im IRI auf. Möglicherweise repräsentieren A-Allel Träger den „affektiven“ Pol innerhalb der schizophrenen Gruppe, wobei Werte für PANSS allgemeine Psychopathologie die Vorherrschaft affektiver, ängstlicher und psychomotorischer Symptome widerspiegeln. Diese Erklärung ließe sich auch mit den Berichten, dass rs2254298 das Risiko affektiver Störungen beeinflusst, in Einklang bringen [36,56,58].

Limitationen der 1. und 2. Studie

Im Allgemeinen ist die mäßige bzw. geringe Stichprobengröße der beiden Studien als limitierender Faktor zu werten und birgt das Risiko verzerrter Befunde. Aufgrund der niedrigen Stichprobengröße der zweiten Studie konnte hier ein detaillierter Vergleich männlicher und weiblicher Subgruppen nicht erfolgen, obwohl wie bereits erwähnt, Geschlechtsunterschiede im Oxytocin-System vorbeschrieben sind [12,17,23,36,50].

Zudem schränkt die geringe Anzahl an untersuchten SNPs bei einem komplexen Phänotyp wie Schizophrenie die Aussagekraft unserer Studien deutlich ein, während wichtige Faktoren wie Polymorphismen anderer Kandidatengene, Copy Number Variations, epistatische Effekte, Gen-Gen- und Gen- Umwelt- Interaktionen nicht berücksichtigt werden konnten [35,59-63]. Des Weiteren sind die funktionelle Relevanz der untersuchten SNPs, so auch die eventuelle Existenz vorhandener Loci im Kopplungsungleichgewicht und die komplexen Interaktionen des oxytocinergen Systems mit anderen hormonellen und Transmittersystemen bisher noch nicht vollständig erfasst [25,64]. Darüber hinaus erfolgte die Auswahl der hier untersuchten SNPs basierend auf vorbestehenden Publikationen. Auch der kategoriale Ansatz der Studien ist bei einem komplexen Krankheitsbild wie der Schizophrenie als limitierender Faktor zu erwähnen. Außerdem könnten Psychopathologie und die Ergebnisse des Empathietests durch bestehende Medikation beeinflusst sein. Letztlich nutzten wir in der zweiten Studie nur ein einziges Selbstbewertungsverfahren, um Dimensionen der Empathie zu erfassen.

Emotionale und kognitive Empathie, Empathie-Messinstrumente: MET und IRI

Wie bereits in mehreren Studien vorbeschrieben, zeigten schizophrene Patienten in unserer dritten Studie eine geringere kognitive Empathie verglichen mit gesunden Kontrollprobanden [1,65]. Bezüglich emotionaler Empathie im MET konnten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden werden, was auf eine unbeeinträchtigte emotionale Empathie bei schizophrenen Patienten hinweisen könnte. Diese Ergebnisse stimmen mit mehreren Studien überein, welche bei schizophrenen Patienten ein intaktes unmittelbares Erleben von Emotionen und emotionalen Reaktionen als Antwort auf affektive Stimuli nachweisen konnten [66,67].

Empathie, Emotionale Ansteckung und Erleben von Emotionen: ECS und SEE

Im SEE Fragebogen berichteten schizophrene Patienten über ein größeres „Erleben von Emotionsüberflutung“ und gleichzeitig mehr „Erleben von Emotionsmangel“ als gesunde Probanden. Auch „Imaginative Symbolisierung von Emotionen“ war bei schizophrenen Patienten deutlich ausgeprägter als bei Gesunden, wobei die Lebhaftigkeit mentaler

Vorstellungskraft bereits als Trait-Marker für Schizophrenie vorgeschlagen wurde [68]. Im Einklang mit anderen Studienergebnissen zeigten Patienten in unserer Studie eine höhere Neigung, sich von negativen Emotionen wie Furcht, Wut oder Traurigkeit anstecken zu lassen (ECS) [69]. Sie gaben zudem weniger „Erleben von Selbstkontrolle“ an als gesunde Probanden. Auch was den Zusammenhang zwischen subjektiven Aspekten der Gefühlsverarbeitung mit emotionaler und kognitiver Empathie angeht, ließen sich bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden deutliche Unterschiede feststellen. So fand sich beispielsweise eine positive Assoziation emotionaler Empathie mit der Ansteckung mit positiven Gefühlen bei Gesunden und negativen Gefühlen bei Patienten. Die Unterschiede bezüglich der emotionalen Valenz könnten darauf hindeuten, dass bei psychotischen Menschen das Erleben aversiver affektiver Zustände den zwischenmenschlichen Austausch dominiert, während der hedonische emotionale Austausch mit anderen, welcher bei Gesunden die Regel darstellt, vermindert ist. In der Patientengruppe war emotionale Empathie außerdem mit der Tendenz zu „körperbezogener Symbolisierung von Emotionen“ verbunden. Möglicherweise nehmen schizophrene Patienten ihre Gefühle eher als vegetative Reaktionen („Bauchgefühl“) wahr, wenn sie Emotionen mit anderen teilen und sind weniger in der Lage, Gefühle in mentalisierende Termini zu fassen und zu differenzieren. Defizite der Mentalisierung wurden konsistent bei Schizophrenie beschrieben [1]. Insgesamt scheinen unterschiedliche Aspekte der Gefühlsverarbeitung einen wichtigen moderierenden Einfluss auf die empathischen Fähigkeiten schizophrener Patienten auszuüben.

Psychoziale Funktion

Das globale psychosoziale Funktionsniveau der Patienten in unserer dritten Studie wurde neben der PANSS-Gesamtsumme, von kognitiver Empathie, dem vermehrten „Erleben von Emotionsüberflutung“ und geringerem „personal distress“ im IRI prädiziert. Vielfach wird über einen schädlichen Effekt von sozialen Stressoren bei Psychosen berichtet, was zu unserem Ergebnis passen würde [70,71]. Das Ausmaß an „Erleben von Emotionsüberflutung“ als Prädiktor eines höheren psychosozialen Funktionsniveaus könnte auch auf die Vorherrschaft positiver und affektiver Symptome im Gegensatz zu negativen Symptomen hinweisen, wobei negative Symptome als Vorhersagewert für ein gegenteiliges Outcome der Erkrankung bekannt sind [72].

Im Gegensatz zu „Erleben von Emotionsüberflutung“ und „personal distress“ beeinflusste kognitive Empathie die psychosoziale Funktion nur zu einem geringeren Anteil, was mit einer anderen Studie übereinstimmt, die berichtet, dass Strategien der Emotionsregulation und das Erleben von negativen Emotionen einen höheren Einflusswert auf soziale Anpassung haben als

kognitive Empathie [73]. Dies zeigt die Wichtigkeit eines erfolgreichen Managements des negativen Affekts für das psychosoziale Outcome.

Limitationen der 3. Studie

Eine der wichtigsten Limitationen dieser Studie ist, dass alle Patienten unter Medikation standen, sodass unterschiedliche Effekte der einzelnen Antipsychotika und deren Langzeiteffekte nicht ausgeschlossen werden können [74,75]. In einer kleinen Anzahl an Studien ließen sich jedoch nur unbedeutende akute Effekte antipsychotischer Medikation auf die soziale Kognition nachweisen [76]. Zudem müssen einige der Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da nicht alle Ergebnisse einer Bonferroni-Korrektur standhielten.

Dies ist die erste Studie, welche MET und SEE bei Schizophrenie anwendet, daher sollten die Ergebnisse unabhängig bestätigt und validiert werden. Ebenso stellt die Verwendung von Messverfahren zur Selbstbewertung eine Hauptlimitation in der Erforschung emotionalen Erlebens bei Schizophrenie dar. Zukünftige Studien sollten psychophysiologische Parameter und bildgebende Verfahren zur Erfassung vegetativer und zerebraler Korrelate emotionaler Empathie mit einschließen.

Schlussfolgerung und Ausblick

Unsere Ergebnisse geben einen vorläufigen Hinweis auf einen möglichen Einfluss genetischer Varianten im OXTR-Gen sowohl auf das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken als auch auf emotionale Empathie bzw. Altruismus bei Patienten mit Schizophrenie. Die Ergebnisse unserer dritten Studie deuten zudem darauf hin, dass schizophrene Patienten zwar eine beeinträchtigte kognitive Empathie aufweisen, sich jedoch hinsichtlich ihrer Fähigkeit, emotionale Empathie zu erleben, nicht von Gesunden unterscheiden. Wichtig erscheinen subjektive Prozesse zum Management negativer Emotionen, welche die psychosoziale Funktion noch deutlicher beeinflussen als kognitive Empathie. Unsere Ergebnisse sind als vorläufig zu betrachten und müssen unbedingt im Kontext weiterer genetischer und sozialer Risikofaktoren für die Erkrankung Schizophrenie repliziert werden.

Literaturverzeichnis

1. Brüne M. “Theory of mind” in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull.* Oxford University Press; 2005 Jan;31(1):21–42.
2. Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. Elsevier; 2008. pp. 48–61.
3. Fett A-KJ, Viechtbauer W, Dominguez M-D-G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011 Jan;35(3):573–88.
4. Smith MJ, Horan WP, Karpouzian TM, Abram SV, Cobia DJ, Csernansky JG. Self-reported empathy deficits are uniquely associated with poor functioning in schizophrenia. *Schizophr Res.* Elsevier; 2012 May;137(1-3):196–202.
5. Derntl B, Finkelmeyer A, Toygar TK, Hülsmann A, Schneider F, Falkenberg DI, et al. Generalized deficit in all core components of empathy in schizophrenia. *Schizophr Res.* Elsevier; 2009 Mar;108(1-3):197–206.
6. Achim AM, Ouellet R, Roy M-A, Jackson PL. Assessment of empathy in first-episode psychosis and meta-analytic comparison with previous studies in schizophrenia. *Psychiatry Res.* Elsevier; 2011 Nov 30;190(1):3–8.
7. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry.* Elsevier; 2007 Mar 15;61(6):731–3.
8. Kéri S, Benedek G. Oxytocin enhances the perception of biological motion in humans. *Cogn Affect Behav Neurosci.* Springer-Verlag; 2009 Sep;9(3):237–41.
9. Lee H-J, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol.* 2009 Jun;88(2):127–51.
10. Bartz JA, Hollander E. The neuroscience of affiliation: forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Horm Behav.* 2006 Nov;50(4):518–28.
11. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science.* American Association for the Advancement of Science; 2008 Nov 7;322(5903):900–4.
12. Neumann ID. Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol.* Blackwell Publishing Ltd; 2008 Jun;20(6):858–65.
13. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry.* Elsevier; 2007 Nov 15;62(10):1187–90.
14. Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron.* Elsevier; 2008 May 22;58(4):639–50.

15. Striepens N, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R. Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol.* 2011 Oct;32(4):426–50.
16. Kéri S, Kiss I. Oxytocin response in a trust game and habituation of arousal. *Physiol Behav.* 2011 Feb 1;102(2):221–4.
17. Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res. Elsevier;* 2010 Dec;124(1-3):13–21.
18. Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, Casey RL, et al. Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res. Elsevier;* 2011 Oct;132(1):50–3.
19. Bujanow W. Hormones in the treatment of psychoses. *Br Med J.* 1972 Nov 4;4(5835):298.
20. Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, Galangue B, et al. Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry. Elsevier;* 2010 Oct 1;68(7):678–80.
21. Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry. American Medical Association;* 2010 Jul;67(7):667–73.
22. Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Liu C. After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry. American Psychiatric Publishing Arlington, VA;* 2011 Mar;168(3):253–6.
23. Teltsh O, Kanyas-Sarner K, Rigbi A, Greenbaum L, Lerer B, Kohn Y. Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012 Apr;15(3):309–19.
24. Souza RP, Ismail P, Meltzer HY, Kennedy JL. Variants in the oxytocin gene and risk for schizophrenia. *Schizophr Res. Elsevier;* 2010 Aug;121(1-3):279–80.
25. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Jul;13(6):793–8.
26. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry. Elsevier;* 2005 Jul 1;58(1):74–7.
27. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett.* 2007 Apr 24;417(1):6–9.
28. Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A, Babitz T, Chang JT, Volkmar FR, et al. Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. *Biol Psychiatry. Elsevier;* 2008 May 15;63(10):911–6.

29. Wermter A-K, Kamp-Becker I, Hesse P, Schulte-Körne G, Strauch K, Remschmidt H. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2010 Mar 5;153B(2):629–39.
30. Liu X, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, Sugiyama T, et al. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *J Hum Genet*. Nature Publishing Group; 2010 Mar;55(3):137–41.
31. Costa B, Pini S, Gabelloni P, Abelli M, Lari L, Cardini A, et al. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology*. Elsevier; 2009 Nov;34(10):1506–14.
32. Park J, Willmott M, Vetuz G, Toye C, Kirley A, Hawi Z, et al. Evidence that genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene influences social cognition in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 May 30;34(4):697–702.
33. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci*. Oxford University Press; 2008 Jun;3(2):128–34.
34. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. National Acad Sciences; 2009 Dec 15;106(50):21437–41.
35. Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, Xu J, Chu TQ, Ryu C, et al. Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. *Proc Natl Acad Sci USA*. National Acad Sciences; 2010 Sep 7;107(36):15717–21.
36. Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Rosenberger A, Grabe HJ, Schroeder W, et al. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Aug 1;33(5):860–6.
37. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
38. Strauss JS, Freeman NL, Shaikh SA, Vetró A, Kiss E, Kapornai K, et al. No association between oxytocin or prolactin gene variants and childhood-onset mood disorders. *Psychoneuroendocrinology*. Elsevier; 2010 Oct;35(9):1422–8.
39. Israel S, Lerer E, Shalev I, Uzefovsky F, Riebold M, Laiba E, et al. The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task. Zak P, editor. *PLoS ONE*. 2009;4(5):e5535.
40. Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, Wheelwright S, Hill-Cawthorne G, Allison C, et al. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and Asperger syndrome. *Autism Res*. John Wiley & Sons, Inc; 2009 Jun;2(3):157–77.

41. Davis MH. Measuring individual differences in empathy: evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology*. American Psychological Association; 1983 Jan 1;44(1):113–26.
42. Paulus C. DER SAARBRÜCKER PERSÖNLICHKEITSFRAGEBOGEN SPF(IRI) ZUR MESSUNG VON EMPATHIE: Psychometrische Evaluation der deutschen Version des Interpersonal Reactivity Index. 2009 Apr 8.
43. Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, et al. Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *J Autism Dev Disord*. Springer US; 2008 Mar;38(3):464–73.
44. Doherty RW. The Emotional Contagion Scale: A Measure of Individual Differences. *Journal of Nonverbal Behavior*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 1997;21(2):131–54.
45. Falkenberg DI. Wahrnehmung und Expression von Emotionen durch Mimik: Eine Untersuchung über emotionale Ansteckung bei Gesunden und Patienten mit Schizophrenie. Universität Tübingen; 2005.
46. Behr M, Becker M. Skalen zum Erleben von Emotionen: SEE. Hogrefe, Verlag für Psychologie; 2004. 1 p.
47. Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*. 1995 May;91(5):335–45.
48. Heaton RK. The Wisconsin Card Sorting Test manual. Odessa: Psychological Assessment Resources Inc; 1981.
49. Montag C, Heinz A, Kunz D, Gallinat J. Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophr Res*. Elsevier; 2007 May;92(1-3):85–9.
50. Tost H, Kolachana B, Hakimi S, Lemaître H, Verchinski BA, Mattay VS, et al. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci USA*. National Acad Sciences; 2010 Aug 3;107(31):13936–41.
51. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2001 Apr;81(2):629–83.
52. Averbeck BB, Bobin T, Evans S, Shergill SS. Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychol Med*. Cambridge University Press; 2012 Feb;42(2):259–66.
53. Kéri S, Kiss I, Kelemen O. Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc Neurosci*. Taylor & Francis Group; 2009;4(4):287–93.
54. Wu N, Li Z, Su Y. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J Affect Disord*. Elsevier; 2012 May;138(3):468–72.
55. Chen FS, Barth ME, Johnson SL, Gotlib IH, Johnson SC. Oxytocin Receptor (OXTR)

- Polymorphisms and Attachment in Human Infants. *Front Psychol. Frontiers*; 2011;2:200.
56. Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, Waugh CE, Gotlib IH. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*. Elsevier; 2011 Jan;36(1):144–7.
 57. Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, Schneiderman I, Gordon I, Maoz R, et al. Sensitive parenting is associated with plasma oxytocin and polymorphisms in the OXTR and CD38 genes. *Biol Psychiatry*. Elsevier; 2012 Aug 1;72(3):175–81.
 58. Kawamura Y, Liu X, Akiyama T, Shimada T, Otowa T, Sakai Y, et al. The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord*. Elsevier; 2010 Dec;127(1-3):31–7.
 59. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry*. American Psychiatric Association; 2010 Aug;167(8):899–914.
 60. Liu W, Pappas GD, Carter CS. Oxytocin receptors in brain cortical regions are reduced in haploinsufficient (+/-) reeler mice. *Neurol Res*. Maney Publishing; 2005 Jun;27(4):339–45.
 61. Rutten BPF, Mill J. Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders. *Schizophr Bull*. Oxford University Press; 2009 Nov;35(6):1045–56.
 62. Brüne M. Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer 'vulnerability' for psychopathology or “differential susceptibility?” Insights from evolution. *BMC Med*. BioMed Central Ltd; 2012;10(1):38.
 63. Kimura T, Saji F, Nishimori K, Ogita K, Nakamura H, Koyama M, et al. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *J Mol Endocrinol*. 2003 Apr;30(2):109–15.
 64. Skuse DH, Gallagher L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 2009 Jan;13(1):27–35.
 65. Harrington L, Siegert RJ, McClure J. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn Neuropsychiatry*. Taylor & Francis Group; 2005 Aug;10(4):249–86.
 66. Cohen AS, Minor KS. Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull*. Oxford University Press; 2010 Jan;36(1):143–50.
 67. Kring AM, Moran EK. Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr Bull*. Oxford University Press; 2008 Sep;34(5):819–34.
 68. Oertel V, Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Haenschel C, Grube M, Stangier U, et al. Mental imagery vividness as a trait marker across the schizophrenia spectrum. *Psychiatry Res*. Elsevier; 2009 May 15;167(1-2):1–11.
 69. Falkenberg I, Bartels M, Wild B. Keep smiling! Facial reactions to emotional stimuli and

- their relationship to emotional contagion in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. D. Steinkopff-Verlag; 2008 Jun;258(4):245–53.
70. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry*. Elsevier; 2012 Mar 15;71(6):561–7.
 71. Kéri S, Kelemen O. The role of attention and immediate memory in vulnerability to interpersonal criticism during family transactions in schizophrenia. *Br J Clin Psychol*. Blackwell Publishing Ltd; 2009 Mar;48(Pt 1):21–9.
 72. Möller H-J, Bottlender R, Gross A, Hoff P, Wittmann J, Wegner U, et al. The Kraepelinian dichotomy: preliminary results of a 15-year follow-up study on functional psychoses: focus on negative symptoms. *Schizophr Res*. 2002 Jul 1;56(1-2):87–94.
 73. Tso IF, Grove TB, Taylor SF. Emotional experience predicts social adjustment independent of neurocognition and social cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. Elsevier; 2010 Sep;122(1-3):156–63.
 74. Pinkham AE, Gur RE, Gur RC. Affect recognition deficits in schizophrenia: neural substrates and psychopharmacological implications. *Expert Rev Neurother*. Informa Healthcare London; 2007 Jul;7(7):807–16.
 75. Kucharska-Pietura K, Mortimer A, Tylec A, Czernikiewicz A. Social cognition and visual perception in schizophrenia inpatients treated with first-and second-generation antipsychotic drugs. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2012 Apr;6(1):14–20.
 76. Mizrahi R, Korostil M, Starkstein SE, Zipursky RB, Kapur S. The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychol Med*. Cambridge University Press; 2007 Apr;37(4):595–601.

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Eva-Maria Brockmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Montag C, Brockmann E-M, Bayerl M, Rujescu D, Müller DJ, Gallinat J. Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. *World J Biol Psychiatry*. Informa Healthcare Stockholm; 2013 Sep;14(7):500–8.

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Untersuchungen/Tests und Blutentnahmen, Literaturrecherche, statistische Auswertung in Zusammenarbeit mit den Koautoren, Erstellen von Tabellen und Graphiken, substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation.

Publikation 2:

Montag C, Brockmann E-M, Lehmann A, Müller DJ, Rujescu D, Gallinat J. Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated “empathic concern” in schizophrenia. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2012;7(12):e51882.

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Untersuchungen/Tests und Blutentnahmen, statistische Auswertung in Zusammenarbeit mit den Koautoren, Literaturrecherche, Mitwirkung bei Erstellen von Tabellen und Graphiken, substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation.

Publikation 3:

Lehmann A, Bahçesular K, Brockmann E-M, Biederbick S-E, Dziobek I, Gallinat J. Subjective experience of emotions and emotional empathy in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res.* Elsevier; 2014 Dec 30;220(3):825–33.

25 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Untersuchungen/Tests, Mitwirkung bei Erstellen von Tabellen und Graphiken, Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Ausgewählte Publikationen

Publikation 1: Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study

Montag C, Brockmann E-M, Bayerl M, Rujescu D, Müller DJ, Gallinat J. Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. World J Biol Psychiatry. Informa Healthcare Stockholm; 2013 Sep;14(7):500–8.

URL: <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2012.677547>

Impact Factor: 4,183 (5-Jahres IF 3.190)

Eigenfaktor: 0.00616

(<http://webofknowledge.com>)

Publikation 2: Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated “empathic concern” in schizophrenia.

Montag C, Brockmann E-M, Lehmann A, Müller DJ, Rujescu D, Gallinat J. Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated “empathic concern” in schizophrenia. PLoS ONE. Public Library of Science; 2012;7(12):e51882.

URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051882>

Impact Factor: 3,234 (5-Jahres IF 3,702)

Eigenfaktor: 1.53547

(<http://webofknowledge.com>)

Association between Oxytocin Receptor Gene Polymorphisms and Self-Rated 'Empathic Concern' in Schizophrenia

Christiane Montag^{1*}, Eva-Maria Brockmann¹, Anja Lehmann¹, Daniel J. Müller², Dan Rujescu^{3,4}, Jürgen Gallinat¹

1 Department of Psychiatry and Psychotherapy, Charité Campus Mitte, Charité University Medicine Berlin (Charité Universitätsmedizin Berlin), Berlin, Germany, **2** Neurogenetics Section, Centre for Addiction and Mental Health, Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, **3** Department of Psychiatry, University of Munich (Ludwig-Maximilians-Universität München), Munich, Germany, **4** Department of Psychiatry, University of Halle-Wittenberg, Halle, Germany

Abstract

The nonapeptide oxytocin (OXT) and its receptor (OXTR) have been implicated in social cognition, empathy, emotion and stress regulation in humans. Previous studies reported associations between OXT and OXTR genetic polymorphisms and risk for disorders characterized by impaired socio-emotional functioning, such as schizophrenia and autism. Here we investigate the influence of two single nucleotide polymorphisms (SNPs) within the OXTR gene on a measure of socio-emotional functioning in schizophrenic patients. OXTR SNPs that were previously investigated in other studies were genotyped in 145 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV and 145 healthy controls matched for age and gender. The Interpersonal Reactivity Index (IRI) was used to assess cognitive ('perspective taking'), affective ('empathic concern') and self-related ('personal distress') dimensions of empathy. No group differences in genotype frequencies were observed. MANCOVA revealed a significant main (F [1,282] = 10.464; $p < 0.01$) and interaction effect (genotype by diagnosis: F [1,282] = 4.329; $p < 0.05$) of OXTR SNP rs2254298(A>G) with 'empathic concern'. Within the schizophrenia group, linear regression analysis determined OXTR rs2254298 genotype, PANSS negative and general symptom score, and age of disease onset as being significantly associated with 'empathic concern'. OXTR rs2254298 significantly impacted PANSS general psychopathology scores. No associations were found for OXTR rs53576, IRI 'perspective taking' or 'personal distress' ratings. Our preliminary findings support hypotheses about an involvement of OXTR rs2254298 in emotional empathy in schizophrenic and healthy individuals, warranting independent replication.

Citation: Montag C, Brockmann E-M, Lehmann A, Müller DJ, Rujescu D, et al. (2012) Association between Oxytocin Receptor Gene Polymorphisms and Self-Rated 'Empathic Concern' in Schizophrenia. PLoS ONE 7(12): e51882. doi:10.1371/journal.pone.0051882

Editor: Andreas Reif, University of Wuerzburg, Germany

Received: June 29, 2012; **Accepted:** November 7, 2012; **Published:** December 20, 2012

Copyright: © 2012 Montag et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by Canadian Institutes of Health Research Michael Smith New Investigator Salary Prize for Research in Schizophrenia to DJM, and Ontario Mental Health Foundation New Investigator Fellowship to DJM. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. No additional external funding was received for this study.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: christiane.montag@charite.de

Introduction

Social-cognitive deficits are an important clinical feature of schizophrenia and have drawn much attention over the past decades [1] as disturbances of the 'social brain' essentially impact psychosocial proficiency [2,3] and might represent trait-markers for this disease [4]. While a large body of evidence confirms impairments of theory of mind [5–7] and of various aspects of emotion processing [8,9], research on empathy in the narrow sense has been published less frequently in schizophrenia [10,11].

Across species, a broad spectrum of social and emotional behaviors is modulated by the neurohormone oxytocin (OXT) [12–15]. OXT is produced in the hypothalamic paraventricular (PVN) and supraoptic nuclei (SON). Their magnocellular neurons mainly project to the neurohypophysis, whereas central OXT, after its axonal or somatodendritic release, can modulate functional activity in many brain regions including cortical areas, amygdala, striatum, nucleus accumbens, hippocampus, ventral tegmental area and brainstem nuclei [16–21]. Animal studies demonstrate that OXT stimulates not only reproductive behav-

iors, but also has positive effects on social recognition, affiliation and approach behavior while alleviating social stress and anxiety [12,13,18,20,22–25]. In humans, a substantial body of research indicates its regulative function for social cognition [26–28], social memory [29–31], prosocial behavior [32–34], attachment [35] and trust [36]. Specifically, OXT has been shown to dampen the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA-axis) [37,38] and to reduce amygdala activation in response to social stressors [39–42]. Of note, OXT interacts with the dopaminergic system and thus stimulates the attribution of salience to social and emotional stimuli [43–46].

Alterations of the central oxytocinergic system might play a role in the pathogenesis of disorders marked by social deficits such as schizophrenia or modulate their presentation [47]. This assumption is supported by preliminary evidence about beneficial effects of high plasma OXT levels [48–50] or intranasal OXT administration on psychotic symptoms [51–53] and also on theory of mind, social perception [52,54] or verbal memory [55] in schizophrenia. Evidence from animal studies suggests a role of

OXT as a mediator of second-generation antipsychotic action [56,57], and its ability to restore glutamatergic dysfunction induced by NMDA-receptor-antagonists [58,59].

Beside peripheral OXT concentrations, variations of the OXTR gene might contribute to explain variability of core socio-emotional processes and related phenotypes. OXTR has been discussed as a candidate gene for autism spectrum vulnerability [60–68], but until to date only few studies have investigated variations of oxytocinergic system genes in schizophrenia [69–72]. Souza et al. first reported the association of three OXT polymorphisms with the diagnosis of schizophrenia (rs4813625, rs3761248 in a case-control, and nominal over-transmission of rs2740204 in a family-based study) [70]. OXT SNP rs2740204 was shown to be related to clozapine treatment response, while OXTR variants were associated to overall symptoms (rs237885, rs237887) and improvement in positive symptoms (rs11706648, rs4686301, rs237899) [69]. Telsh et al. determined three SNPs within the OXT-AVP cluster (rs4813626, rs2740204, AVP3011589) that were associated with schizophrenia in a family-based association study [71]. Montag et al. identified OXTR SNP rs53576(A) as being linked to the disease in a case-control study of 406 schizophrenic and 406 healthy individuals; rs53576 was associated with PANSS general psychopathology, and rs237902 with negative symptoms [72].

However, this study sets out to explore potential associations of trait empathy in schizophrenic and healthy individuals with two selected OXTR SNPs - both situated in the third intron of OXTR - that were consistently linked to socio-emotional phenotypes before. Beside the single report of being associated with schizophrenia [72], OXTR rs53576 was suggested to mediate dispositional empathy [73], social stress reactivity [73–75], prosocial attitude [76], social support seeking [77] and trust [78], while OXTR rs2254298 was associated with cognitive empathy in healthy individuals [79]. OXTR rs2254298 [80,81] as well as rs53576 [82,83] were linked to attachment measures and parental sensitivity. Both OXTR SNPs were also hypothesized to be associated with unipolar depression [82] and with risk for autism spectrum disorder [60,62,63,67,84]. Moreover, our selection of SNPs was guided by recent evidence from imaging studies indicating an impact of OXTR rs2254298 [85–87] and OXTR rs53576 [88] on key oxytocinergic structures including the amygdala and the hypothalamus. Trait empathy was examined using the Interpersonal Reactivity Index [89] which covers three essential dimensions of empathic responding - the cognitive facet of empathy ('perspective taking') as well as altruistic concern ('empathic concern') and the self-directed, aversive experience of social distress ('personal distress'). We hypothesized that OXTR risk allele carriers would show deficits in self-rated empathic dimensions.

Materials and Methods

Ethics Statement

The study was approved by the local ethics committee (Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany). All subjects gave written informed consent. The study was conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. All potential participants who declined to participate or otherwise did not participate were eligible for treatment and were not disadvantaged in any other way by not participating in the study.

Only patients with an unaltered capacity to consent were included in the study. Capacity to consent was confirmed during the screening process by both the treating physician, who was not

involved in the study, and C.M. according to the criteria developed by [90].

Participants

Schizophrenic subjects (n = 145), aged between 18 and 69 years, recruited from the Department of Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, participated in the study. Diagnosis was confirmed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I; German version) [91]; symptom severity was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale [92]. Healthy control subjects (n = 145) were recruited by newspaper advertisements and screened by trained psychiatrists with a structured interview (M.I.N.I.) [93]. All together, normal controls were matched to the patients' sample according to age and gender. All participants were of European descent and not related to each other. Exclusion criteria for both groups were DSM-IV axis-I or axis-II disorders (except schizophrenia for the patient group). Controls reporting axis-I mental disorders in their first- or second degree relatives were excluded. The partial overlap of the study sample with the participants of a previous study [72] was limited by the availability of data on empathy, and only a fraction of participants could be retrieved to take part in the current project. Moreover, OXTR SNP rs2254298 had not been genotyped at the time, when [72] was prepared. EDTA blood was taken from all participants for genotyping. Clinical types of schizophrenia according to DSM-IV-TR were as follows: paranoid (n = 128), undifferentiated (n = 5), disorganized (n = 4), catatonic (n = 3), residual (n = 1), and in n = 4 schizoaffective disorder was reported.

Genotyping

DNA extraction was done with the QIAamp Blood Maxi Kit (QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook, Firma Qiagen, Hilden, Germany, 2005). DNA concentration was adjusted using the PicoGreen quantitation reagent (Invitrogen, Karlsruhe, Germany). One ng DNA was genotyped using the iPLEX assay on the MassARRAY MALDI-TOF mass spectrometer (SEQUENOM, Hamburg, Germany). Genotyping call rates in cases and controls were all >99%. Allele frequencies were similar to CEU sample frequencies (www.hapmap.org).

Interpersonal Reactivity Index

The Interpersonal Reactivity Index (IRI) [89] assesses aspects of empathic responding, which were determined by factor analysis. We used the German translation ('Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen'; SPF) [94]. For analysis, three relevant IRI-subcales were used: 'Perspective taking' refers to the tendency to spontaneously adopt the psychological point of view of others and to reason about their mental states. The 'empathic concern' scale comprises respondents' prosocial feelings of warmth, compassion and concern for others. 'Personal distress' measures self-oriented feelings of anxiety and discomfort in response to the distress of others. Construct validity, internal consistency the IRI scales [89] and its feasibility in schizophrenic patients were supported in several studies [3,11,95].

General Cognitive Function

A multiple choice vocabulary test (Mehrfachwahlwortschatztest, MWT-B) [96] was applied to estimate verbal intelligence.

Statistical Analysis

These were carried out as indicated in the results section using PASW for Windows 20.0® and code for mediation analysis available from <http://www.afhayes.com/> [97]. Statistical signifi-

cance was set at $p < 0.05$. Genotypes were tested to conform to the Hardy-Weinberg-equilibrium using HWSIM Software (<http://krunch.med.yale.edu/hwsim/>). Allelic and genotypic distributions and odds ratios (OR) between patients and controls were examined by Pearson χ^2 test on 2×2 contingency tables. Multivariate analysis of variance and linear regression analyses were performed as described in the following section. Because of the low minor allele frequency of OXTR rs2254298 AA genotype ($n = 2$ in each group) and of OXTR rs53576 AA genotype (schizophrenia: $n = 7$; controls: $n = 13$) they were combined with the heterozygotes for statistical analyses in a presumably dominant genetic model.

Results

Demographic data and disease characteristics of schizophrenic participants are given in **Table 1**. Schizophrenia patients and healthy controls differed significantly in verbal IQ and educational years. All genotype frequencies of rs2254298 and rs53576 were in accordance with the Hardy-Weinberg-equilibrium in the schizophrenic, healthy and combined samples ($p > 0.05$). As for OXTR rs2254298, A-allele frequencies were 0.11 in the schizophrenia and 0.10 in the healthy sample; for OXTR rs53576, A-allele frequencies were 0.32 in the schizophrenia and 0.29 in the healthy sample. Chi-squared tests revealed no significant differences of genotype distributions and allele frequencies for the studied SNPs between groups, and frequencies were also unrelated to gender in the overall sample (χ^2 test, $p > 0.05$). However, in the patients group, the AA- or AG-genotype of rs2254298 was significantly more common in males than in females ($\chi^2 = 5.379$, $p = 0.020$).

As for the IRI results, schizophrenia patients showed significantly lower scores for 'perspective taking' scores and higher scores for 'personal distress' than healthy individuals (**Table 2**). T-tests revealed no differences between sexes in either group (t-test for independent samples, $p > 0.05$).

OXTR Polymorphisms, IRI Dimensions of Empathy and Diagnostic Group

Schizophrenic patients carrying one or two OXTR rs2254298 A-alleles showed significantly more 'empathic concern' than those

carrying two G-alleles (**Table 3; Figure 1**). Multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was computed to determine main and interaction effects of rs2254298 and rs53576 genotypes, and diagnosis as factors, as well as the covariate verbal IQ on the three relevant IRI scores as dependent variables ('perspective taking', 'empathic concern', 'personal distress'). Homoscedasticity of samples was confirmed by Box-M and Levene tests ($p > 0.05$). Significant overall effects were detected for OXTR rs2254298, diagnostic group, and IQ; the interaction between OXTR rs2254298 genotype and diagnosis was significant (**Table 4**). Post-hoc analyses indicated higher IRI 'empathic concern' in the combined OXTR AA/AG-genotype (mean = 27.1, SD = 4.1) compared to GG (mean = 25.1, SD = 4.0). The variable diagnostic group showed significant impact on 'perspective taking' (SZ: mean = 23.1, SD = 4.7; HC: mean = 24.6, SD = 3.8) and on 'personal distress' (SZ: mean = 20.1, SD = 4.6; HC: mean = 15.8, SD = 4.3). Diagnosis showed no significant main effect on 'empathic concern', but schizophrenic patients carrying one or two A-alleles of OXTR rs2254298 showed highest 'empathic concern' compared to all the other groups. Verbal IQ was positively associated with IRI 'perspective taking'. As the introduction of gender as an additional factor would have led to small cell sizes and heterogeneity of covariance matrices, another MANCOVA was performed to determine the influence of gender, OXTR rs2254298 and diagnosis on 'empathic concern' scores, while controlling for cognition more strictly (factors: OXTR rs2254298, gender and diagnosis; covariates: verbal IQ and educational years). While females showed significantly higher values of IRI 'empathic concern' and 'personal distress', the significant impact of OXTR rs2254298 on 'empathic concern' remained, and there was no significant interaction between gender and OXTR rs2254298. (**supporting information: Table S1**).

OXTR Polymorphisms, Disease Characteristics and Empathy in Schizophrenia Patients

Within the patient group, carriers of AA/AG- versus GG-genotypes of OXTR SNP rs2254298 and OXTR SNP rs53576, respectively, did not differ with respect to age, verbal IQ, educational years, age at disease onset, duration of illness, first- and second-generation antipsychotic daily dose and cumulative

Table 1. Demographic data and disease characteristics in schizophrenic patients ($n = 145$) and controls ($n = 145$); between-group comparisons.

	Schizophrenic patients	Healthy controls	Statistics
Age (mean years \pm SD)	36.9 \pm 10.6	37.2 \pm 12.0	$T = -0.244$, $p > 0.05^{2)}$
Gender (m/f)	91/54	79/66	$\chi^2 = 0.153$, $p > 0.05^{3)}$
Education (mean years \pm SD)	13.0 \pm 2.9	15.1 \pm 2.2	$T = -7.056$, $p < 0.001^{2)}$
Verbal IQ (mean years \pm SD)	103.9 \pm 13.5	108.9 \pm 13.4	$T = -3.178$, $p < 0.01^{2)}$
Age at first episode [yrs.]	26.5 \pm 8.4	-	-
Duration of illness [yrs.]	10.4 \pm 9.5	-	-
Neuroleptic dose ¹⁾	453.8 \pm 373.6	-	-
PANSS positive score	17.0 \pm 6.4	-	-
PANSS negative score	19.4 \pm 7.8	-	-
PANSS general score	35.6 \pm 10.7	-	-

¹⁾dose equivalent to [mg] Chlorpromazine;

²⁾T-test for independent samples (two-sided);

³⁾ χ^2 -Test.

Significant results are indicated in bold type.

doi:10.1371/journal.pone.0051882.t001

Table 2. Self rated dimensions of empathy (Interpersonal Reactivity Index, IRI) in schizophrenic patients (n = 145) and controls (n = 145); between-group comparisons.

	Schizophrenic patients	Healthy controls	Statistics ¹⁾
IRI 'perspective taking'	23.1±4.7	24.6±3.8	T = -3.085, p<0.01¹⁾
IRI 'empathic concern'	25.3±4.5	25.6±3.6	T = -0.609, p>0.05 ¹⁾
IRI 'personal distress'	20.1±4.5	15.8±4.2	T = -8.231, p<0.001¹⁾

¹⁾T-test for independent samples (two-sided). Significant results are indicated in bold type.
doi:10.1371/journal.pone.0051882.t002

treatment years with antipsychotics (t-test for independent samples, $p>0.05$). As for the impact of OXTR SNPs rs2254298 and rs53576 on psychopathological symptom severity, t-tests for independent samples indicated significantly higher values on the PANSS general psychopathology score in patients endowed with one or two A-alleles of rs2254298 ($T = -2.355$; $p = 0.020$) (**Figure 2**). No significant group differences were detected for the other PANSS scores and for rs53576.

To explore the association between OXTR polymorphisms and self-rated empathy, linear regression analyses were performed. Dependent variables were the three IRI scores, independent variables were OXTR rs2254298 and rs53576 polymorphisms, gender, age at first manifestation, duration of illness, PANSS positive, negative and general scores. As for IRI 'empathic concern', the model predicted 18.1% of total variance ($F[8; 136] = 4.979$, $p < 0.001$). Significant predictors of 'empathic concern' were OXTR rs2254298 genotype ($\beta = -0.307$, $p < 0.001$), age at first manifestation ($\beta = 0.197$, $p = 0.017$), PANSS negative score ($\beta = -0.414$, $p < 0.001$) and PANSS general

psychopathology score ($\beta = 0.313$, $p = 0.025$). OXTR rs53576 polymorphism, gender, duration of illness and PANSS positive score were not significant as independent predictors. The model was not significant for IRI 'perspective taking' or IRI 'personal distress' as dependent variables.

To explore possible indirect effects of OXTR rs2254298 polymorphisms on 'empathic concern' through partial mediation by PANSS general or negative scores, or age of onset of schizophrenia, mediation analysis [97] was conducted. OXTR rs2254298 significantly predicted PANSS general psychopathology scores ($\beta = -0.193$, $p = 0.020$), but it showed only a trend on PANSS negative symptoms ($\beta = -0.151$, $p = 0.070$) and no effect on age of onset of schizophrenia ($\beta = -0.037$, $p = 0.663$). Comparisons of the direct effects of OXTR rs2254298 on IRI 'empathic concern' ($\beta = -0.280$, $p < 0.001$) and β -values from simultaneous regression of IRI 'empathic concern' on OXTR rs2254298 including each of the 3 potential mediators as additional independents did not indicate mediation effects (with PANSS general psychopathology: $\beta = -0.287$, $p < 0.001$; with

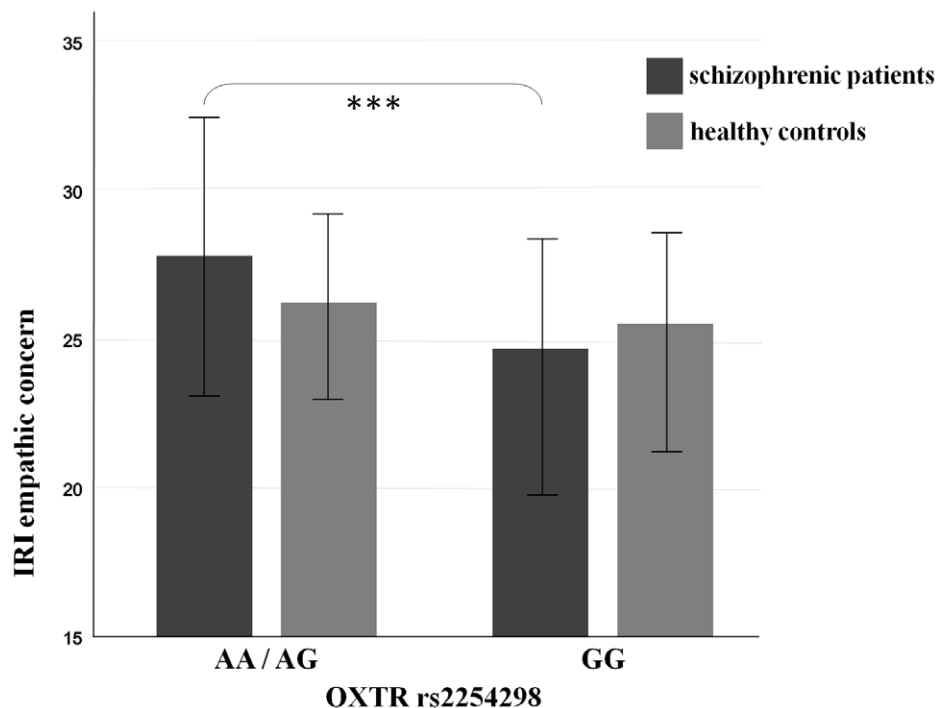


Figure 1. OXTR rs2254298 polymorphisms and IRI 'empathic concern' scores in schizophrenic patients and healthy controls. Self-rated IRI 'empathic concern' scores are significantly higher in schizophrenic patients endowed with an OXTR SNP rs2254298 AA- or AG-genotype compared to GG-genotype carriers (n = 145; mean, SD; t-test for independent samples, ***, $p < 0.001$), while no significant differences between genotypes are detected in healthy controls (n = 145; $p > 0.05$).
doi:10.1371/journal.pone.0051882.g001

Table 3. Raw data of IRI scores (mean, SD) by OXTR rs2254298 and rs53576 genotypes in schizophrenia patients (SZ, n = 145) and healthy controls (HC, n = 145).

OXTR Genotypes	IRI scores					
	'perspective taking'		'empathic concern'		'personal distress'	
	SZ	HC	SZ ¹⁾	HC	SZ	HC
rs2254298(AA/AG)	23.4±4.2	25.8±4.0	27.8±4.7	26.2±3.1	20.5±4.8	14.8±4.6
rs2254298(GG)	23.0±4.9	24.4±3.7	24.7±4.3	25.5±3.6	20.0±4.5	16.1±4.2
rs53576(AA/AG)	23.1±4.7	24.4±3.7	25.3±4.6	25.5±3.4	20.0±4.2	15.6±4.3
rs53576(GG)	23.0±4.8	24.9±3.9	25.4±4.6	25.8±3.8	20.2±5.1	16.1±4.2

¹⁾T-test for independent samples: $T = -3.493$, $p < 0.001$.

doi:10.1371/journal.pone.0051882.t003

PANSS negative: $\beta = -0.315$, $p < 0.001$; with age of onset: $\beta = -0.273$, $p < 0.001$). Moreover, no significant indirect effect could be determined by calculating Sobel's Z-values in a multiple mediator model ($p > 0.05$) [97].

Discussion

The potential relationship of allelic variations of OXTR rs2254298 and rs53576 with various psychopathological or temperamental conditions has been investigated in several studies. In this study, we compared basic empathy dimensions and two SNPs within the OXTR gene in schizophrenic patients and healthy controls. Group comparisons of the IRI empathy scores revealed significantly lower self-report 'perspective taking' and higher 'personal distress' scores in schizophrenia patients compared to controls, replicating our previous finding in a larger independent sample [95]. However, the main result is a significant main effect of OXTR rs2254298 as well as a significant interaction between diagnosis and OXTR rs2254298 on IRI 'empathic concern', with schizophrenic patients carrying an AA- or AG-genotype showing highest IRI values.

Our findings might corroborate previous research indicating a possible genetic contribution of OXTR polymorphisms a) to social cognitive functioning and empathy [73,79,98] and possibly b) to schizophrenia risk and psychopathology [69–72]. Of note, frequencies of both OXTR polymorphisms did not differ between schizophrenic patients and controls in this small sample, thus partially contradicting the findings of [72]. While the negative finding with respect to OXTR rs53576 might be attributed to lower statistical power, OXTR rs2254298 was neither targeted in previous studies of schizophrenic individuals [69,70,72] nor identified as associated with the disease in a large Arab-Israeli pedigree study [71]. For this reason, no final statement can be made about a possible contribution of OXTR rs2254298 polymorphisms to schizophrenia vulnerability so far.

Regarding a broader spectrum of disorders of social cognition, preliminary evidence points to an involvement of OXTR rs2254298, whose A-allele was considered a risk for autism spectrum disorder in Chinese Han families [60] and in a Japanese case-control study [63]. Interestingly, studies in European and Israeli samples rather identified the rs2254298 G-allele as the risk variant [62,84] though three family-based studies did not report significant direct associations of SNP rs2254298 with autism [63,67,84]. Of note, IRI results in patients with Asperger syndrome rather suggest difficulties at 'perspective taking' and the inference of epistemological mental states and not primarily involve trait interpersonal warmth and sympathy [99]; also for this reason our finding cannot be held indicative of a shared

vulnerability between the two disease entities. In contrast, it can be speculated that OXTR polymorphisms might differentially modulate behavioral domains in various disorders in interaction with additional specific pathogenetic factors, genetic variants or medication. This might also explain why the empathy-related phenotype in our study was differentially expressed across genotypes in both experimental groups.

Notably, OXTR rs2254298 showed an association only with the IRI 'empathic concern' subscale and not with cognitive empathy (IRI 'perspective taking') or self-centered aversive arousal in socio-emotional contexts (IRI 'personal distress') that both differed significantly between schizophrenic patients and controls. The impact of OXTR polymorphisms on prosocial attitudes in schizophrenia extends reports of an influence of peripheral OXT levels on prosocial symptom scores [48], emotion recognition [49,54,100], social cognition [52] and trust [101] in schizophrenia. In partial contrast to our result, recent evidence from a sample of healthy Chinese individuals indicated an association of OXTR rs2254298 with scores of cognitive empathy, but not with the emotional subscales of the IRI - similar to our study, no associations were detected for rs53576 [79]. However, studies cannot easily be compared due to their different ethnic and cultural backgrounds, and discrepancies between Caucasian and Asian samples as for rs2254298 were reported by several authors [60,62,80]. Investigating OXTR SNP rs53576, Rodrigues et al. [73] used a composite measure of all other-oriented, cognitive and emotional IRI scales and observed significantly higher values in healthy GG-carriers. Also Krueger et al. [78] reported higher IRI dispositional empathy and interpersonal trust in 108 healthy men carrying rs53576(GG). Using the same questionnaire, our result substantiates a possible influence of OXTR rs2254298(A>GG), but not OXTR rs53576, on emotional empathy also in schizophrenia.

Although evidence is still conflicting with regard to directionality [80–82], the association of OXTR rs2254298(A>GG) with 'empathic concern' is consistent with studies of other patient populations indicating respective links with measures of emotional vulnerability [102,103]. Also, the OXTR rs2254298 GG-genotype seemed to be protective with respect to depressive and anxious symptoms in adolescent girls whose mothers had suffered from depression [104]. In contrast, Feldman et al. [81] reported that parents homozygous for the rs2254298 GG-genotype had lower plasma OXT compared with A allele carriers, and the frequency of parental touch correlated positively with plasma OXT. Recent genetic imaging studies reported an association of OXTR rs2254298(A) with larger bilateral amygdala volumes in healthy Japanese [85] and healthy female adolescents [86]. Tost et al. [87]

Table 4. MANCOVA of 3 IRI scores in schizophrenia patients (SZ, n = 145) and healthy controls (HC, n = 145); factors: OXTR rs2254298 (GG vs. A carriers), OXTR rs53576 (GG vs. A carriers) and diagnosis, covariate: verbal IQ.

	OXTR s2254298	OXTR s53576	Diagnosis	OXTR s2254298 x Diagnosis	OXTR rs53576 x Diagnosis	rs2254298 x rs53576	Verbal IQ
MANCOVA F [3,280] (Effect size)	3.681* ($p, \eta^2 = 0.038$)	0.536 ($p, \eta^2 = 0.006$)	20.473*** ($p, \eta^2 = 0.180$)	3.018* ($p, \eta^2 = 0.031$)	0.199 ($p, \eta^2 = 0.002$)	0.437 ($p, \eta^2 = 0.005$)	3.746* ($p, \eta^2 = 0.039$)
Post hoc ANOVA F [1,282]							
IRI 'perspective taking' ($R^2_{adj} = 0.057$)	2.388	0.119	6.218*	0.595	0.151	0.208	14.263***
IRI 'empathic concern' ($R^2_{adj} = 0.036$)	10.464**	0.042	0.651	4.329*	0.291	0.156	1.548
IRI 'personal distress' ($R^2_{adj} = 0.182$)	0.453	1.481	53.697***	2.197	0.280	1.051	0.094

Significant results are indicated in bold type (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).
doi:10.1371/journal.pone.0051882.t004

detected a significant decrease in hypothalamus - but not amygdala - gray matter by voxel-based morphometry, a deficient deactivation of the dACG during emotion processing in Caucasian rs2254298 A-carriers, and a relative decoupling of hypothalamus functional connectivity from dACG and amygdala in male A-allele carriers. While ethnical and methodological aspects of these findings are still discussed [105], results do not contradict a putative link between OXTR rs2254298(A) and a relatively higher emotional reactivity as seen in our study. In schizophrenia, oxytocinergic input may interact with structural [106,107] and functional abnormalities of the amygdala [108] and its interconnections with dopaminergic structures and prefrontal cortex - and thus contribute to aberrant emotional salience attribution and alterations of social reward circuitry. Variations in the OXT system may therefore partly explain psychotic core symptoms together with specific socio-emotional deficits in schizophrenia [44,69].

The fact that OXTR rs2254298 specifically impacted other-oriented feelings, but not self-oriented distress, does at first glance not comply with evidence regarding the mitigating role of OXT in emotion regulation per se through its effect on HPA activation [14]. However, it can be hypothesized that the ability to form social bonds and to interpersonally exchange support represents a focal point for OXT-mediated stress regulation. For instance, though previous research confirmed lower stress reactivity in healthy OXTR rs53576(GG) individuals compared to A-allele carriers [73], other studies administering OXT during stressful experimental situations suggested an interaction between OXT-mediated stress reduction and the presence of social support [38]. This effect was found to be more prominent in individuals with the rs53576(GG) genotype [74]. Moreover, OXT administration in females in a crucial interpersonal situation - namely during the exposure to infant laughter and crying - increased functional connectivity between the amygdala and neural networks subserving emotion regulation, thus probably reducing negative emotional arousal and aversion [109,110].

Schizophrenic patients carrying an A-allele of OXTR rs2254298 showed significantly higher scores of PANSS general psychopathology, but not of positive or negative symptoms. Although the group of A-carriers comprised comparably more males, patients showed higher scores of 'empathic concern'. Linear regression analysis identified not gender, but OXTR rs2254298(A), late age of onset of schizophrenia, low PANSS negative, and high PANSS general psychopathology scores as predictors of high self-rated 'empathic concern'. OXTR rs2254298(A) significantly predicted PANSS general scores. Although mediation analysis in our sample did not confirm significant indirect effects, OXTR rs2254298 A-carriers might represent the more "affective" pole of our schizophrenia sample, with PANSS general scores reflecting the predominance of affective, anxious and psychomotor symptoms. This explanation might be in accord with reports of OXTR rs2254298 impacting the risk for affective disorders [102–104]. On the other hand, no significant impact of OXTR polymorphisms was detectable on schizophrenic core symptoms measured with the PANSS positive and negative subscales. While this also could be attributed to insufficient statistical power, results stand in partial contrast to the positive accounts of a therapeutic OXT administration on schizophrenic core - in particular, positive - symptoms [51,52,111]. Our results might support the view that the oxytocinergic system exerts its effects on schizophrenic psychopathology by impacting lower-level dispositions, such as anxiety, social motivation and perceptual selectivity [112,113] and not by a selective influence on social cognition and related core symptoms

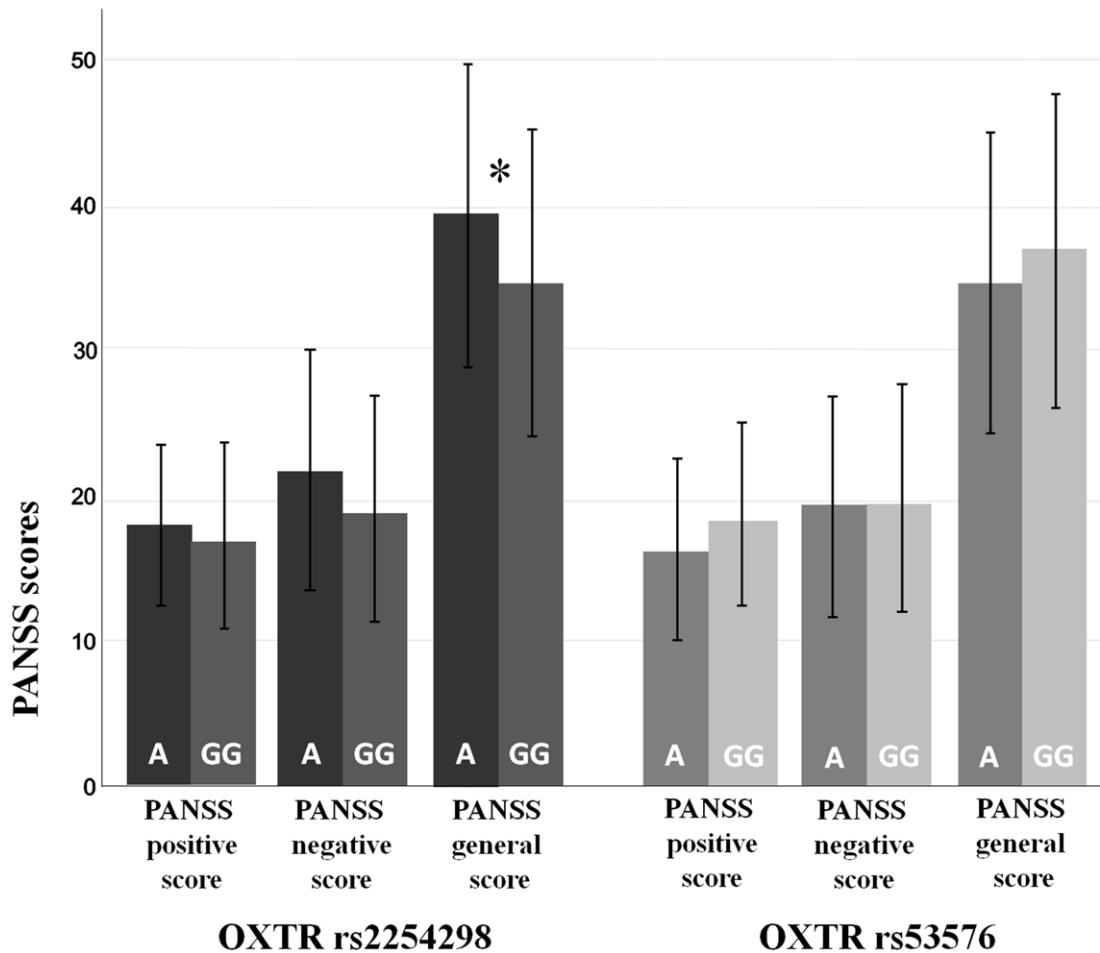


Figure 2. OXTR rs2254298 and rs53576 polymorphisms and PANSS positive, negative and general psychopathology scores in schizophrenic patients. Schizophrenic patients carrying AA- or AG-genotypes of OXTR rs2254298 show significantly higher PANSS general psychopathology scores than GG-carriers ($n=145$; mean, SD; t-test for independent samples, *: $p<0.05$). doi:10.1371/journal.pone.0051882.g002

like delusions or ideas of reference [114]. Moreover, future research might elucidate the functional interplay of OXTR polymorphisms and the short-term regulation of peripheral and central OXT levels during socio-emotional processing and its importance for social dysfunction [115].

Several limitations of the study should be noted. OXTR SNPs were selected on the basis of previous publications. As their functional significance including the existence of influential loci in linkage disequilibrium, as well as regulation and physiology of the cerebral OXT receptor are still not known, genetic associations must not suggest causality. As large effects of genetic variations cannot be expected in complex phenotypes, the limited number of SNPs restricts the validity of our result, while important confounding mechanisms like epistatic factors, polymorphisms of other candidate genes, epigenetic regulation and gene-environment interactions [77,98,116] had to be ignored. Low case numbers prevented a detailed comparison of male and female subsamples, although earlier research indicates pronounced sexual dimorphisms in the OXT system [12,48,88,103,117] and its genetic variations [71,72,118]. Also, peripheral OXT levels were not measured, which could have strengthened our result, as preliminary evidence points to a complex relationship of genetic markers, OXT plasma and CSF levels as well as socio-emotional behaviors [17,81].

Also the categorical approach to schizophrenia does not give consideration to this highly heterogeneous disease entity [119]. Ratings of empathy, psychopathology and also peripheral or central OXT levels might be confounded by medication [50,56,57], and a dysfunctional interplay of OXT with neurotransmitters like dopamine [44,46] or serotonin [83] may disturb feedback regulation between OXT secretion and social context [101] and prevent the detection of subtle effects of OXTR genetic polymorphisms on behavioral measures.

Finally, we used a single self-rating instrument, although of proven validity in schizophrenia [11], to assess empathic dimensions. Our results therefore have to be regarded with caution because of their preliminary nature. In conclusion, we give tentative evidence on the involvement of OXTR genetic variants in empathic functioning in schizophrenia. With respect to the high clinical relevance of social cognition in this disorder [2] and the possible role of OXT as a new pharmacological agent [111] we suggest that an independent substantiation of our results is warranted.

Supporting Information

Table S1 MANCOVA of 3 IRI scores in schizophrenia patients (SZ, $n=145$) and healthy controls (HC, $n=145$);

factors: OXTR rs2254298 (GG vs. A carriers), gender and diagnosis, covariate: verbal IQ and educational years.
(DOCX)

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CM JG DJM. Performed the experiments: CM EMB AL DR. Analyzed the data: CM EMB DJM AL. Contributed reagents/materials/analysis tools: DR. Wrote the paper: CM EMB JG DJM AL.

References

- Ochsner KN (2008) The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 64: 48–61.
- Brüne M, Abdel-Hamid M, Lehmkaemper C, Sonntag C (2007) Mental state attribution, neurocognitive functioning, and psychopathology: what predicts poor social competence in schizophrenia best? *Schizophr Res* 92: 151–159.
- Smith MJ, Horan WP, Karpouzian TM, Abram SV, Cobia DJ, et al. (2012) Self-reported empathy deficits are uniquely associated with poor functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 137(1–3): 196–202.
- Bora E, Yücel M, Pantelis C (2009) Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 120: 253–264.
- Brüne M (2005) “Theory of mind” in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull* 31: 21–42.
- Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, van Engeland H (2007) Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 191: 5–13.
- Montag C, Dziobek I, Richter IS, Neuhaus K, Lehmann A, et al. (2011) Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: Evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Res* 186(2–3): 203–209.
- Cohen AS, Minor KS (2010) Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 36: 143–150.
- Chan RC, Li H, Cheung EF, Gong QY (2010) Impaired facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 178: 381–390.
- Dernl B, Finkelmeyer A, Toygar TK, Hülsmann A, Schneider F, et al. (2009) Generalized deficit in all core components of empathy in schizophrenia. *Schizophr Res* 108: 197–206.
- Achim AM, Ouellet R, Roy MA, Jackson PL (2011) Assessment of empathy in first-episode psychosis and meta-analytic comparison with previous studies in schizophrenia. *Psychiatry Res* 190: 3–8.
- Neumann ID (2008) Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J Neuroendocrinol* 20: 858–865.
- Lim MM, Young LJ (2006) Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm Behav* 50: 506–517.
- Bartz JA, Hollander E (2006) The neuroscience of affiliation: forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior. *Horm Behav* 50: 518–528.
- Heinrichs M, Domes G (2008) Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans. *Prog Brain Res* 170: 337–350.
- Gimpl G, Fahrenholz F (2001) The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81: 629–683.
- Landgraf R, Neumann ID (2004) Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front Neuroendocrinol* 25: 150–176.
- Huber D, Veinante P, Stoop R (2005) Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 308: 245–248.
- Veenema AH, Neumann ID (2008) Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. *Prog Brain Res* 170: 261–276.
- Ross HE, Cole CD, Smith Y, Neumann ID, Landgraf R, et al. (2009) Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles. *Neuroscience* 162: 892–903.
- Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, Eliava M, Khurlev S, et al. (2012) Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron* 73: 553–566.
- Donaldson ZR, Young LJ (2008) Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* 322: 900–904.
- Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, Young LJ (2001) Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J Neurosci* 21: 8278–8285.
- Bale TL, Davis AM, Auger AP, Dorsa DM, McCarthy MM (2001) CNS region-specific oxytocin receptor expression: importance in regulation of anxiety and sex behavior. *J Neurosci* 21: 2546–2552.
- Campbell P, Ophir AG, Phelps SM (2009) Central vasopressin and oxytocin receptor distributions in two species of singing mice. *J Comp Neurol* 516: 321–333.
- Kéri S, Benedek G (2009) Oxytocin enhances the perception of biological motion in humans. *Cogn Affect Behav Neurosci* 9: 237–241.
- Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC (2007) Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry* 61: 731–733.
- Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Hollander E, Ludwig NN, et al. (2010) Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychol Sci* 21: 1426–1428.
- Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schachinger H (2008) Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology* 33: 368–374.
- Guastella AJ, Mitchell PB, Mathews F (2008) Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 64: 256–258.
- Bartz JA, Zaki J, Ochsner KN, Bolger N, Kolvzon A, et al. (2010) Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 21371–21375.
- Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S (2007) Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS One* 2: e1128. 10.1371/journal.pone.0001128 [doi].
- Macdonald K, Macdonald TM (2010) The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv Rev Psychiatry* 18: 1–21.
- Striepens N, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R (2011) Prosocial effects of oxytocin and clinical evidence for its therapeutic potential. *Front Neuroendocrinol* 32: 426–450.
- Buchheim A, Heinrichs M, George C, Pokorny D, Koops E, et al. (2009) Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology* 34: 1417–1422.
- Kéri S, Kiss I (2011) Oxytocin response in a trust game and habituation of arousal. *Physiol Behav* 102: 221–224.
- Neumann ID (2002) Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Prog Brain Res* 139: 147–162.
- Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C, Ehler U (2003) Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 54: 1389–1398.
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, et al. (2005) Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 25: 11489–11493.
- Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus DF, et al. (2007) Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 62: 1187–1190.
- Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E (2008) Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron* 58: 639–650.
- Petrovic P, Kalisch R, Singer T, Dolan RJ (2008) Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J Neurosci* 28: 6607–6615.
- Baskerville TA, Douglas AJ (2010) Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS Neurosci Ther* 16: e92–123.
- Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF (2011) Oxytocin, Dopamine, and the Amygdala: A Neurofunctional Model of Social Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 37(5): 1077–1087.
- Skuse DH, Gallagher L (2011) Genetic influences on social cognition. *Pediatr Res* 69: 85R–91R.
- Skuse DH, Gallagher L (2009) Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn Sci* 13: 27–35.
- Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI (2007) Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: Reversal by oxytocin. *Brain Res* 1156: 152–167.
- Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, et al. (2010) Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res* 124: 13–21.
- Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Jamadar R, Pournajafi-Nazarloo H, et al. (2011) Sex-specific associations between peripheral oxytocin and emotion perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 130: 266–270.
- Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Ota M, et al. (2012) Negative correlation between cerebrospinal fluid oxytocin levels and negative symptoms of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 139: 201–206.
- Feifel D, Macdonald K, Nguyen A, Cobb P, Warlan H, et al. (2010) Adjunctive intranasal oxytocin reduces symptoms in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 68: 678–680.
- Pedersen CA, Gibson CM, Rau SW, Salimi K, Smedley KL, et al. (2011) Intranasal oxytocin reduces psychotic symptoms and improves Theory of Mind and social perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 132: 50–53.
- Bujanow W (1974) Letter: Is oxytocin an anti-schizophrenic hormone? *Can Psychiatr Assoc J* 19: 323.
- Averbeck BB, Bobin T, Evans S, Shergill SS (2011) Emotion recognition and oxytocin in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1–8.
- Feifel D, Macdonald K, Cobb P, Minassian A (2012) Adjunctive intranasal oxytocin improves verbal memory in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 139: 207–210.
- Uvnäs-Moberg K, Alster P, Svensson TH (1992) Amperozide and clozapine but not haloperidol or raclopride increase the secretion of oxytocin in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 109: 473–476.

57. Kiss A, Bundzikova J, Pirnik Z, Mikkelsen JD (2010) Different antipsychotics elicit different effects on magnocellular oxytocinergic and vasopressinergic neurons as revealed by Fos immunohistochemistry. *J Neurosci Res* 88: 677–685.
58. Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI (2005) Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology* 30: 1883–1894.
59. Feifel D, Reza T (1999) Oxytocin modulates psychotomimetic-induced deficits in sensorimotor gating. *Psychopharmacology (Berl)* 141: 93–98.
60. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, et al. (2005) Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry* 58: 74–77.
61. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, et al. (2009) Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med* 7: 62.
62. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, et al. (2007) Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett* 417: 6–9.
63. Liu X, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, et al. (2010) Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *J Hum Genet* 55: 137–141.
64. Ylisaukko-oja T, Alarcon M, Cantor RM, Auranen M, Vanhala R, et al. (2006) Search for autism loci by combined analysis of Autism Genetic Resource Exchange and Finnish families. *Ann Neurol* 59: 145–155.
65. Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A, Babitz T, Chang JT, et al. (2008) Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. *Biol Psychiatry* 63: 911–916.
66. Tansey KE, Brookes KJ, Hill MJ, Cochrane LE, Gill M, et al. (2010) Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: genetic and molecular studies. *Neurosci Lett* 474: 163–167.
67. Wermter AK, Kamp-Becker I, Hesse P, Schulte-Körne G, Strauch K, et al. (2010) Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B: 629–639.
68. Campbell DB, Datta D, Jones ST, Batey LE, Sutcliffe JS, et al. (2011) Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord* 3(2): 101–112.
69. Souza RP, de L, V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL (2010) Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 793–798.
70. Souza RP, Ismail P, Meltzer HY, Kennedy JL (2010) Variants in the oxytocin gene and risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 121: 279–280.
71. Teltsh O, Kanyas-Sarner K, Rigbi A, Greenbaum L, et al. (2011) Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree. *Int J Neuropsychopharmacol* 1–11.
72. Montag C, Brockmann EM, Bayerl M, Rujescu D, Müller DJ, et al. (2012) Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: A case-control study. *World J Biol Psychiatry*. 10.3109/15622975.2012.677547 [doi].
73. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D (2009) Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 21437–21441.
74. Chen FS, Kumsta R, von Dawans B, Monakhov M, Ebstein RP, et al. (2011) Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 19937–19942.
75. Norman GJ, Hawkey L, Luhmann M, Ball AB, Cole SW, et al. (2012) Variation in the oxytocin receptor gene influences neurocardiac reactivity to social stress and HPA function: a population based study. *Horm Behav* 61: 134–139. S0018-506X(11)00271-6 [pii];10.1016/j.yhbeh.2011.11.006 [doi].
76. Kogan A, Saslow LR, Impett EA, Oveis C, Keltner D, et al. (2011) Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: 19189–19192.
77. Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, Xu J, Chu TQ, et al. (2010) Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 15717–15721.
78. Krueger F, Parasuraman R, Iyengar V, Thornburg M, Weel J, et al. (2012) Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Front Hum Neurosci* 6: 4. 10.3389/fnhum.2012.00004 [doi].
79. Wu N, Li Z, Su Y (2012) The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J Affect Disord*. S0165-0327(12)00016-X [pii];10.1016/j.jad.2012.01.009 [doi].
80. Chen FS, Barth ME, Johnson SL, Gotlib IH, Johnson SC (2011) Oxytocin Receptor (OXTR) Polymorphisms and Attachment in Human Infants. *Frontiers in Psychology* 2: 200.
81. Feldman R, Zagoory-Sharon O, Weisman O, Schneiderman I, Gordon I, et al. (2012) Sensitive Parenting is Associated with Plasma Oxytocin and Polymorphisms in the OXTR and CD38 Genes. *Biol Psychiatry*. S0006-3223(12)00003-0 [pii];10.1016/j.biopsych.2011.12.025 [doi].
82. Costa B, Pini S, Gabelloni P, Abelli M, Lari L, et al. (2009) Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology* 34: 1506–1514.
83. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH (2008) Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci* 3: 128–134.
84. Lerer E, Levi S, Salomon S, Darvasi A, Yirmiya N, et al. (2008) Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Mol Psychiatry* 13: 980–988.
85. Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, et al. (2010) Association between the oxytocin receptor gene and amygdala volume in healthy adults. *Biol Psychiatry* 68: 1066–1072.
86. Furman DJ, Chen MC, Gotlib IH (2011) Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology* 36: 891–897.
87. Tost H, Kolachana B, Verchinski BA, Bilek E, Goldman AL, et al. (2011) Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults. *Biol Psychiatry* 70: e37–e39.
88. Tost H, Kolachana B, Hakimi S, Lemaitre H, Verchinski BA, et al. (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: 13936–13941.
89. Davis MH (1983) Measuring Individual Differences in Empathy: Evidence for a Multidimensional Approach. *Journal of Personality and Social Psychology* 44: 113–126.
90. Helmchen H, Lauter H (1995) [Ethical problems in biomedical research with cognitively impaired elderly patients]. *Nervenarzt* 66: 231–238.
91. Wittchen HU, Fydrich T, Zaudig M (1997) SKID-I und SCID-II. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen, Germany : Hogrefe, Verlag für Psychologie.
92. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261–276.
93. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, et al. (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20: 22–33.
94. Paulus C. (1992) Empathic, Kompetenz und Altruismus. Available: www.unisaarland.de/fak5/czw/abteil/motiv/paper/empathie.htm.
95. Montag C, Heinz A, Kunz D, Gallinat J (2007) Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophr Res* 92: 85–89.
96. Lehrl S, Triebig G, Fischer B (1995) Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand* 91: 335–345.
97. Preacher KJ, Hayes AF (2008) Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods* 40: 879–891.
98. Brüne M (2012) Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer “vulnerability” for psychopathology or “differential susceptibility”? Insights from evolution. *BMC Med* 10: 38.
99. Rogers K, Dziobek I, Hassenstab J, Wolf OT, Convit A (2007) Who cares? Revisiting empathy in Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 37: 709–715.
100. Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter CS (2008) Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophr Res* 98: 247–255.
101. Kéri S, Kiss I, Kelemen O (2009) Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc Neurosci* 4: 287–293.
102. Kawamura Y, Liu X, Akiyama T, Shimada T, Otowa T, et al. (2010) The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 127: 31–37.
103. Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Rosenberger A, Grabe HJ, et al. (2009) Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 860–866.
104. Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, Waugh CE, Gotlib IH (2011) Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology* 36: 144–147.
105. Yamasue H, Suga M, Yahata N, Inoue H, Tochigi M, et al. (2011) Reply to: Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults. *Biol Psychiatry* 70: e41–e42.
106. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, et al. (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 16–25.
107. Tomasino B, Bellani M, Perlini C, Rambaldelli G, Cerini R, et al. (2011) Altered microstructure integrity of the amygdala in schizophrenia: a bimodal MRI and DWI study. *Psychol Med* 41: 301–311.
108. Derntl B, Finkelmeyer A, Voss B, Eickhoff SB, Kellermann T, et al. (2012) Neural correlates of the core facets of empathy in schizophrenia. *Schizophr Res* 136: 70–81.
109. Riem MM, van Ijzendoorn MH, Tops M, Boksem MA, Rombouts SA, et al. (2012) No Laughing Matter: Intranasal Oxytocin Administration Changes Functional Brain Connectivity during Exposure to Infant Laughter. *Neuropsychopharmacology* 37(5): 1257–1266.
110. Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, Tops M, Boksem MA, et al. (2011) Oxytocin Modulates Amygdala, Insula, and Inferior Frontal Gyrus

- Responses to Infant Crying: A Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 70(3): 291–297.
111. Macdonald K, Feifel D (2012) Oxytocin in schizophrenia: a review of evidence for its therapeutic effects. *Acta Neuropsychiatr* 24: 130–146.
 112. Churchland PS, Winkielman P (2012) Modulating social behavior with oxytocin: How does it work? What does it mean? *Horm Behav* 61(3): 392–399.
 113. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN (2011) Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends Cogn Sci* 15: 301–309.
 114. Frith CD (2004) Schizophrenia and theory of mind. *Psychol Med* 34: 385–389.
 115. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M (2011) Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 12: 524–538.
 116. Kimura T, Saji F, Nishimori K, Ogita K, Nakamura H, et al. (2003) Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *J Mol Endocrinol* 30: 109–115.
 117. Carter CS (2007) Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? *Behav Brain Res* 176: 170–186.
 118. Murakami G, Hunter RG, Fontaine C, Ribeiro A, Pfaff D (2011) Relationships among estrogen receptor, oxytocin and vasopressin gene expression and social interaction in male mice. *Eur J Neurosci* 34: 469–477.
 119. Goldman MB, Gomes AM, Carter CS, Lee R (2011) Divergent effects of two different doses of intranasal oxytocin on facial affect discrimination in schizophrenic patients with and without polydipsia. *Psychopharmacology (Berl)* 216(1): 101–110.

Publikation 3: Subjective experience of emotions and emotional empathy in paranoid schizophrenia.

Lehmann A, Bahçesular K, Brockmann E-M, Biederbick S-E, Dziobek I, Gallinat J. Subjective experience of emotions and emotional empathy in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res.* Elsevier; 2014 Dec 30;220(3):825–33.

URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.009>

Impact Factor: 2.467 (5-Jahres IF 2,947)

Eigenfaktor: 0.02733

(<http://webofknowledge.com>)

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. Montag C, Brockmann E-M, Bayerl M, Rujescu D, Müller DJ, Gallinat J. Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. *World J Biol Psychiatry*. Informa Healthcare Stockholm; 2013 Sep;14(7):500–8.
2. Montag C, Brockmann E-M, Lehmann A, Müller DJ, Rujescu D, Gallinat J. Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and self-rated “empathic concern” in schizophrenia. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2012;7(12):e51882.
3. Lehmann A, Bahçesular K, Brockmann E-M, Biederbick S-E, Dziobek I, Gallinat J. Subjective experience of emotions and emotional empathy in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res*. Elsevier; 2014 Dec 30;220(3):825–33.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eva-Maria Brockmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Empathie und Polymorphismen im Oxytocin- und Oxytocinrezeptor-Gen bei Patienten mit Schizophrenie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

12.08.2015

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen bedanken die mich während meiner Promotionszeit unterstützt und begleitet haben.

Ich danke Prof. Dr. Heinz und Prof. Dr. Gallinat für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Montag für ihre geduldige, zuverlässige, ausdauernde und engagierte Unterstützung und fachliche Betreuung, durch die ich vieles gelernt habe und ohne welche diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere Katja Bahçesular für die gegenseitige Motivation und Ermutigung und die angenehme Zusammenarbeit.

Ich danke allen Mitarbeitern der Psychiatrischen Tagesklinik Wedding für ihre Offenheit, Geduld und die freundliche Zusammenarbeit.

Ich danke allen, die sich bereit erklärt haben, als Probanden an den durchgeführten Studien teilzunehmen.

Ich möchte zudem allen Freunden und besonders meiner Schwester danken, die mich stets ermutigt und motiviert haben, die sich Zeit genommen haben diese Arbeit gegenzulesen und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Ich danke meinen Eltern und Großeltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben, für ihre Unterstützung in jedem Bereich, für die Zeit und Geduld die sie in mich investiert haben und ihre stetige Ermutigung diese Arbeit abzuschließen.

Ganz besonders danke ich meinem Ehemann Arne Brockmann der mir mit seiner liebevollen, geduldigen und hilfsbereiten Art immer zur Seite steht.

Ich danke Gott für seine Treue.