

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
am Campus Benjamin Franklin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung zur Wirkung soziodemographischer Faktoren  
und Oxytocinrezeptorpolymorphismen auf die  
Empathiefähigkeit

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Katharina Mühlhausen

aus Cuxhaven

Datum der Promotion: 09.09.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>Abstract</b>	<b>9</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1 Empathie	11
1.1.1 Die neuronalen Grundlagen der Empathie	14
1.1.2 Empathie und Geschlecht	18
1.1.3 Empathie und Alter	22
1.1.4 Empathie und Oxytocin	26
1.2 Oxytocin	28
1.2.1 Pharmakologische Daten	28
1.2.2 Der Oxytocinrezeptor	30
1.2.3 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs)	31
1.2.3.1 OXTR rs2254298	32
1.2.3.2 OXTR rs53576	34
1.2.3.3 OXTR rs2268498	35
1.3 Ziel der Untersuchung	36
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>39</b>
2.1 Datenerhebung	39
2.1.1 Patientenstichprobe	39
2.2 Versuchsplan	40
2.3 Psychometrische Testung	40
2.3.1 <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (M.I.N.I., German version 5.0.0)	40
2.3.2 Mehrfach-Wortschatz- Intelligenztest B (MWT-B)	40
2.4 Messung der Empathie	41
2.4.1 <i>Empathy Quotient</i> (EQ)	42
2.4.2 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF)	43
2.4.3 <i>Multifaceted Empathy Test</i> (MET)	45
2.4.3.1 Kognitive Empathie	46
2.4.3.2 Emotionale/Affektive Empathie	47

2.5	Genotypisierung	49
2.6	Statistische Analyse	49
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>51</b>
3.1	Stichprobe	51
3.2	Haupteffekte	53
3.2.1	Haupteffekte des Faktors Geschlecht auf EQ, SPF und MET	53
3.2.2	Haupteffekte des Faktors Alter auf EQ, SPF und MET	59
3.2.3	Haupteffekte des Faktors Genotyp auf EQ, SPF und MET	61
3.3	Interaktionseffekt	61
3.3.1	Interaktionseffekte von Geschlecht und Altersgruppe auf EQ, SPF und MET	61
3.3.2	Interaktionseffekte von Geschlecht und Genotyp auf EQ, SPF und MET	62
3.3.3	Interaktionseffekte von Altersgruppe und Genotyp auf EQ, SPF und MET	63
3.3.4	Interaktionseffekte von Geschlecht, Altersgruppe und Genotyp auf EQ, SPF und MET	66
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>67</b>
4.1	Beeinflussung der Empathie durch das Geschlecht	68
4.2	Modulation der Empathiefähigkeit durch das Alter	73
4.3	Beeinflussung der Empathie durch genetische Variationen des Oxytocinrezeptorgens OXTR <i>rs2268498</i>	78
4.4	Interaktionseffekte von Geschlecht, Alter und Genotyp	81
4.5	Zusammenfassung	86
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>90</b>
<b>6.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>111</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>112</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>115</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Cortex cingulare anterior
BA	Brodmann Areale
BLA	Basolateraler Kern der Amygdala
Bp	Basenpaare
C	Cytosin
CYIQNCPLG-NH2	Oxytocin (Aminosäuresequenz)
dmPFC	Dorsomedialer präfrontaler Cortex
DNA	Desoxyribonukleinsäure ( <i>Desoxyribonucleic acid</i> )
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4te Ausgabe (American Psychiatry Association, 1997)
EC	<i>Empathic concern</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure ( <i>ethylene diamine tetraacetic acid</i> )
EE	Explizite emotionale Empathie
EE+	Explizite emotionale Empathie für positive Items
EE-	Explizite emotionale Empathie für negative Items
EEG	Elektroenzephalographie
EMB	<i>Extreme male brain</i>
EQ	Empathiequotient, <i>Empathy Quotient</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FS	<i>Fantasy</i>
G	Guanin
5-HTTLPR	<i>Serotonin (5-HT) transporter length polymorphic</i>

	<i>region</i> ; Längenpolymorphismus in der Promotorregion des Serotonin-Transportergens
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
IE	Implizite emotionale Empathie
IE+	Implizite emotionale Empathie für positive Items
IE-	Implizite emotionale Empathie für negative Items
IQ	Intelligenzquotient
IRI	<i>Interpersonal Reactivity Index</i> (siehe auch SPF)
IU	<i>International Unit</i>
K	Kognitive Empathie
K+	Kognitive Empathie für positive Items
K-	Kognitive Empathie für negative Items
LL	Homozygote Träger der langen Allelvariante des <i>serotonin-transporter-linked-promoter-region polymorphism (5-HTTLPR)</i>
MANOVA	Multivarianzanalyse ( <i>Multi analysis of variance</i> )
MAF	<i>Minor allele frequency</i>
MALDI-TOF	Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation und Massenspektrometrie mit Flugzeitanalysator ( <i>time of flight</i> )
MEEQ	<i>Mehrabian and Epstein Empathy Questionnaire</i>
MET	<i>Multifaceted Empathy Test</i>
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
mRNA	Botenribonukleinsäure ( <i>messenger ribonucleic acid</i> )
MW	Mittelwert

MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Form-B)
OT	Oxytocin
OXR	Oxytocinrezeptor
OXTR	Oxytocinrezeptorgen
PCR	Polymerasekettenreaktion ( <i>Polymerase chain reaction</i> )
PD	<i>Personal distress</i>
PT	<i>Perspective taking</i>
rs	<i>Reference SNP identification number</i>
SD	Standardabweichung
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SPF	Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T	Thymin
ZNS	Zentralnervensystem

## Zusammenfassung

*Hintergrund:* Empathie spielt eine Schlüsselrolle für zwischenmenschliche Beziehungen und prosoziales Verhalten und ist abhängig von verschiedenen soziodemographischen sowie möglicherweise genetischen Faktoren. Dabei beeinflussen sowohl Geschlecht und Alter als auch der Neurotransmitter Oxytocin die Empathiefähigkeit. Für das Oxytocinrezeptorgen liegen verschiedene Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) vor, bei denen Assoziationen mit psychiatrischen Erkrankungen wie *autism spectrum disorder* (ASD) gefunden wurden, deren Krankheitsbild sich unter anderem durch einen Mangel an Empathie auszeichnet.

*Material und Methoden:* Die Studie untersucht die Wirkung bestimmter Faktoren auf die Empathiefähigkeit von Personen. Hierbei stehen soziodemographische Faktoren wie Geschlecht und Alter, aber auch die Rolle des Oxytocinrezeptorpolymorphismus OXTR *rs2268498* im Mittelpunkt der Betrachtung. Die Messung der Empathie erfolgt dabei anhand von Selbsteinschätzungsfragebögen wie dem Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) und dem *Empathy Quotient* (EQ) sowie dem *Multifaceted Empathy Test* (MET). Die Untersuchung erfolgte an gesunden Frauen ( $N = 88$ ) und Männern ( $N = 97$ ) im Alter von 21 bis 30 Jahren ( $M = 25,7$  Jahre) und von 31 bis 50 Jahren ( $M = 38,6$  Jahre).

*Ergebnisse:* Frauen zeigten sich sowohl bei den beiden Selbsteinschätzungsfragebögen als auch im objektiven Testverfahren empathischer als Männer. Die ältere Probandengruppe erreichte in einem Testverfahren (SPF) höhere Ergebnisse bei der Empathiefähigkeit. Bei der kognitiven Empathie war der Geschlechterunterschied innerhalb der jüngeren Gruppe besonders groß und bei der älteren Gruppe nicht vorhanden. Es konnte ein Trend für ein besseres Abschneiden weiblicher Majorallelträgerinnen bei einem Subtest des EQ beobachtet werden. Bei dem SPF *Fantasy* erreichten die männlichen Majorallelträger deutlich niedrigere Ergebniswerte.

*Schlussfolgerung:* Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Frauen eine erhöhte Empathiefähigkeit besitzen sind als Männer. Im Hinblick auf die kognitive Empathie

scheinen sich diese geschlechtsspezifischen Unterschiede mit zunehmendem Alter aufzuheben. Ältere Menschen zeigen sich dabei empathischer als jüngere. Inwieweit genetische Variationen des Oxytocinrezeptorgens bei der Empathiefähigkeit eine Rolle spielen bleibt unklar. Für den SNP OXTR *rs2268498* konnte keine Assoziation mit einer deutlich verminderten Empathiefähigkeit gefunden werden.



## **Abstract**

*Background:* Empathy as a key role factor in human relationships and prosocial behavior depends on sociodemographic factors and might depend on genetic factors as well. Gender and age have an impact on empathy as well as the neurotransmitter Oxytocin. Recent studies found an association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the oxytocin receptor gene (OXTR) and psychiatric diseases such as autism spectrum disorder (ASD) which are clinically characterized by a lack of empathy.

*Material and methods:* This study tested the effect of certain factors on the capacity of empathy. Here we tested for sociodemographic factors such as gender and age, as well as for an association with variations of the oxytocin receptor gene variation OXTR *rs2268498*. Therefore, empathy was tested by self-report questionnaires such as the Interpersonal Reactivity Index (IRI), the Empathy Quotient (EQ) and the Multifaceted Empathy Test (MET). The analysis included 88 healthy females and 97 healthy males in two age groups: one of 21 to 30 years ( $M = 25,7$  years) and one of 31 to 50 years ( $M = 38,6$  years) old.

*Results:* Females were shown to be more empathetic in both self-report questionnaires and in the objective test compared to males. The group of older participants demonstrated higher capacity for empathy compared to the younger group in one self-report questionnaire (IRI). The difference between men and women was most pronounced in cognitive empathy, but only observable in the younger group. There was a trend for higher trait empathy reactivity in female majorallele carriers in the EQ. Male majorallele carriers reached higher levels in the IRI fantasy score.

*Conclusion:* The results indicate that women tend to be more empathetic than men. However, these sex-related differences could not be shown for cognitive empathy. To which extent genetic variations of the oxytocin receptor gene play a role in abilities remains unclear. There was no association between the SNP OXTR *rs2268498* and an explicit lack of trait empathy.

## 1 Einleitung

Als Empathie wird die menschliche Fähigkeit bezeichnet, die Emotionen seines Gegenübers zu verstehen und mitzufühlen. Dabei stellt sich Empathie als ein komplexes, mehrdimensionales Phänomen dar, dem eine Vielzahl funktioneller Prozesse zugrunde liegen (Decety und Lamm, 2006; Singer, 2006; Walter, 2012). Sie ist als essentieller Grundbaustein der sozialen menschlichen Interaktionen anzusehen. Dabei wird sie durch Alter und Geschlecht sowie hormonelle und höchst wahrscheinlich genetische Faktoren beeinflusst. Wie sich diese Teilaspekte im Einzelnen auf die Empathiefähigkeit auswirken, soll in dieser Arbeit genauer untersucht werden.

Bei der Erforschung sozio-emotionaler Verhaltensweisen gewinnt die Rolle des Polypeptidhormons Oxytocin zunehmend an Bedeutung. Auch im Zusammenhang mit psychiatrischen Krankheitsbildern, die sich durch einen Mangel an Empathie auszeichnen, wie beispielsweise Autismus, steht Oxytocin immer mehr im Fokus des Forschungsinteresses (zum Beispiel Lerer et al., 2008; Guastella et al., 2010). Aus diesem Grunde wird in der vorliegenden Arbeit detailliert auf Oxytocin und seinen spezifischen Rezeptor eingegangen. Für das Gen des Oxytocinrezeptors existieren verschiedene Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphism*, SNPs), die möglicherweise unmittelbare Auswirkungen auf die individuelle Empathie und damit einhergehende Folgen für die sozialen Kompetenzen eines Individuums haben könnten. In der hier vorliegenden Studie möchten wir dabei insbesondere die drei genetischen Variationen des Oxytocinrezeptorgens (OXTR) *rs2254298*, *rs53576* und *rs2268498* und ihre Auswirkungen auf die soziale Fähigkeit Empathie näher betrachten.

Zur Untersuchung der Auswirkung von Geschlecht, Alter sowie genetischer Variationen des OXTR auf die Empathiefähigkeit wurden 541 gesunde Probanden beider Geschlechter anhand von standardisierten Selbsteinschätzungsfragebögen (*self-report questionnaires*) und einer objektiven Testbatterie am PC untersucht. Bei den standardisierten Fragebögen handelte es sich um den Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) und den *Empathy Quotient* (EQ). Bei dem objektiven Testverfahren um den *Multifaceted Empathy Test* (MET). Die dabei gewonnenen Daten wurden anschließend anhand der verschiedenen Aspekten miteinander verglichen. Das Ziel der Studie war es, neue Erkenntnisse über den Einfluss oben genannter Faktoren auf die Empathie zu gewinnen.

Was genau unter Empathie verstanden wird und welche neuronalen Strukturen ihr zugrunde liegen wird im ersten Abschnitt dieser Arbeit näher erläutert. Anschließend erfolgt eine Erklärung des methodischen Vorgehens und der angewandten Testverfahren (*Empathy Quotient*, Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen und *Multifaceted Empathy Test*). Nach einer Darstellung der Ergebnisse werden diese, sowie Stärken und Schwächen der Studie, diskutiert.

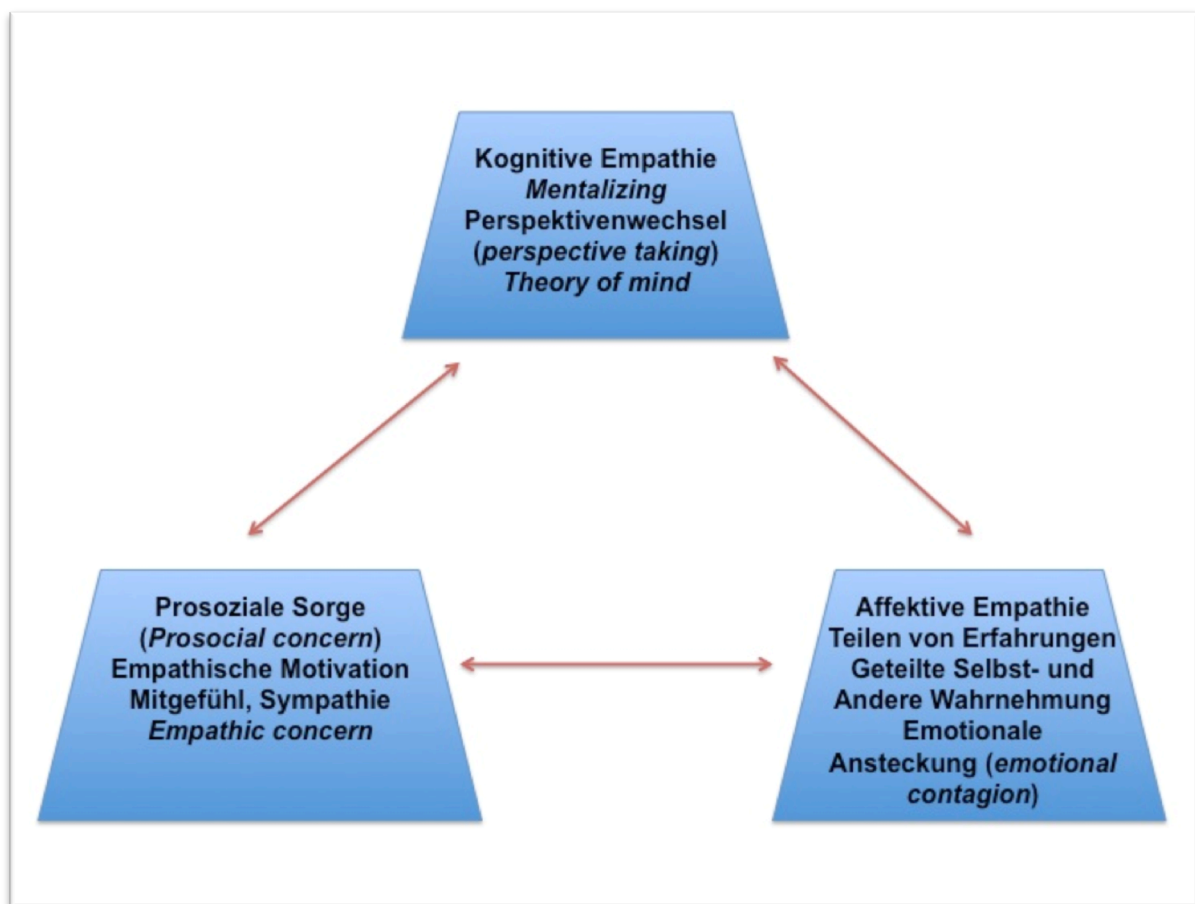
## 1.1 Empathie

Der Begriff Empathie wurde erstmals 1909 von Edward Bradford Titchener verwendet und leitet sich von der Übersetzung des deutschen Wortes „Einfühlung“ (*empathia*) ins Altgriechische ab. Es existiert bisher keine einheitliche Definition dieses Begriffes. Dennoch soll im Zuge dieser Arbeit eine plausible Rekonstruktion der Bedeutung von „Empathie“ anhand von wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Thema erfolgen.

Empathie beschreibt gemeinhin die Fähigkeit, den seelischen und emotionalen Zustand unseres menschlichen Gegenübers zu begreifen (Cohen und Strayer, 1996). Sie stellt somit eine Grundlage für den Menschen als soziales Wesen dar. So ermöglicht Empathie uns nicht nur miteinander zu kommunizieren und zu agieren, sondern darüber hinaus die Intentionen, Handlungen und Gefühle unserer Mitmenschen intuitiv zu verstehen und sogar selber zu erleben. Dabei umfasst Empathie ein weites Spektrum an Emotionen, sowohl negative als auch positive, wie Scham, Schuld, Traurigkeit, Angst, Freude, Liebe und Frohsinn (Singer, 2006). Darüber hinaus wirkt Empathie als ein Motivator für uneigennütziges und soziales Verhalten und hindert uns daran, anderen Menschen Leid zuzufügen. Somit bildet Empathie die Voraussetzung für altruistisch motiviertes Verhalten (Miller und Eisenberg, 1988). Demgegenüber charakterisiert die Abwesenheit von Empathie einen Psychopathen, der anderen Menschen Leid zufügt, ohne dabei Schuld oder gar Reue zu verspüren (Blair, 2003). Folglich kommt der Empathie ein hoher Stellenwert bei der Entstehung und Erhaltung zwischenmenschlicher Beziehungen zu, wie zum Beispiel bei der Mutter-Kind-Beziehung, bei Partner- und Freundschaften.

Heutzutage wird Empathie als ein mehrdimensionales Modell verstanden, welches zwei grundlegende Aspekte beinhaltet: die emotionale oder auch affektive und die kognitive Empathie (Preston und de Waal, 2002; Singer, 2006; Adolphs, 2009). Die affektive

Empathie beschreibt die eigenen Emotionen des Subjektes (beispielsweise Mitgefühl) gegenüber dem Befinden eines anderen (beispielsweise Traurigkeit oder Schmerz). Dabei muss nicht zwangsläufig ein Verständnis oder das Wissen für den Grund dieser Emotionen des Gegenübers vorliegen. Die kognitive Empathie hingegen ist die Fähigkeit zum interpersonellen Perspektivenwechsel und ein auf diese Weise erlangtes Verständnis eines Subjekts für die Gefühle seines Gegenübers. Es wird daher auch als *mentalizing* bezeichnet (Decety und Jackson 2004; Rogers et al. 2007; Blair 2005). Einige Autoren benutzen „kognitive Empathie“ synonym zum Konzept der *Theory of Mind* (ToM), dem Verstehen mentaler Zustände (Lawrence et al., 2004; Blair, 2005) (siehe *Abbildung 1*).



**Abbildung 1:** Die drei Hauptdimensionen der Empathie. (Seit Jahrzehnten hat sich die Verhaltensforschung mit Untersuchungen der Prozesse und den dazu entwickelten Theorien über die Natur zwischenmenschlicher Beziehungen beschäftigt. Dabei standen vor allem die beiden empathischen Dimensionen der affektiven und kognitiven Empathie im Vordergrund.) Affektive Empathie: Tendenz, die Emotionen

anderer zu teilen, darauf zu reagieren oder sie gar einzunehmen. Kognitive Empathie: Fähigkeit der expliziten Ursachenfindung und Schlussfolgerungen bezüglich des mentalen Status des Gegenübers (*Mentalizing*). Prosoziale Motivation: anderen helfen, als ein Ergebnis der beiden oben genannten empathischen Dimensionen. Alle diese Dimensionen der Empathie wurden schon mit anderen Termini belegt, von denen einige hier aufgelistet sind (nach Zaki und Ochsner, 2012).

Darüber hinaus sieht Decety (2010) noch eine zusätzliche dritte Dimension der Empathiefähigkeit: das Vermögen, eigene Emotionen zu regulieren (*emotion regulation*). Diese Dimension beschreibt die Regulation der Wahrnehmung von Empathie in Abhängigkeit von persönlichen Motiven sowie eigenen Absichten und Einstellungen (Decety, 2010). Es konnte gezeigt werden, dass Menschen mit einer besseren Fähigkeit zur Regulation von Emotionen empathischer und moralisch erwünschter handeln (Eisenberg et al., 1997).

Zusammenfassend lässt sich eine weitgehende Übereinstimmung bezüglich drei primärer Komponenten von Empathie finden: (1) Die unmittelbare emotionale Reaktion auf eine andere Person, die meistens, jedoch nicht zwangsläufig, den Gefühlen der anderen Person entsprechen. (2) Die kognitive Fähigkeit, sich in die Perspektive der anderen Person hineinzusetzen. Und (3) die Differenzierung zwischen dem Selbst und dem Gegenüber. Also ein Bewusstsein dafür, dass die eigenen Emotionen auf die Gefühle der anderen Person zurückzuführen sind, sich jedoch nicht mit ihnen gleichsetzen lassen (zum Beispiel Decety und Jackson, 2004; Eisenberg, 2000).

In den letzten Jahren haben wissenschaftliche Arbeiten gezeigt, dass Empathie weniger eine erlernte Verhaltensweise als vielmehr eine instinktive Nachahmung darstellt, die auf bestimmten neuronalen Mechanismen basiert. Dabei ermöglicht sie ein gleichartiges propriozeptives Gefühlsempfinden des Subjekts mit seinem Gegenüber ohne direkte emotionale oder sensorische Stimulation. Im folgenden Abschnitt soll genauer auf die neurophysiologischen Grundlagen der Empathie eingegangen werden. Dabei soll erörtert werden, welche neuronalen Strukturen in den Prozess der Empathieentstehung involviert sind.

### 1.1.1 Die neuronalen Grundlagen der Empathie

Den von uns erlebten Emotionen (beispielsweise Angst und Freude) liegen bestimmte neuronale Strukturen und deren spezifische Aktivitäten zugrunde. Dass wir darüber hinaus die Emotionen und physischen Erlebnisse (zum Beispiel Schmerz und Berührung) unseres Gegenübers verstehen und sogar mitfühlen können, hängt nicht zuletzt von der Aktivität sogenannter Spiegelneurone (*mirror neurons*) ab (Preston und de Waal, 2002; Decety und Jackson, 2004). Diese neuronalen Funktionseinheiten spielen neben anderen neuronalen Strukturen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung sozialen Verhaltens (Carr et al., 2003).

Die Spiegelneurone wurden erstmals im Jahre 1992 von Di Pellegrino et al. beschrieben. Bei der Primatenart der Makaken zeigte sich, dass Neuronen im F5c-Feld des Großhirnes nicht nur dann reagierten, wenn zielmotorische Hand-Objekt-Interaktionen von den Versuchsaffen selbst durchgeführt wurden, sondern auch, wenn sie solche Interaktionen bei anderen Affen oder anatomisch ähnlichen Individuen beobachteten. Diese ersten Forschungsergebnisse sind als emotionsneutrale Testungen anzusehen, bei denen die Untersuchungen der kortikalen Mechanismen und synaptischen Schaltungen im Vordergrund standen (Di Pellegrino et al., 1992; Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al. 1996a; 1996b). Der erste direkte Nachweis von Spiegelneuronen im menschlichen Gehirn gelang acht Jahre später (Mukamel et al., 2010). Es kann von einem Zusammenhang des Spiegelneuronensystems, das sich durch *action recognition* (Wiedererkennung von Handlungen), dem Lernen durch Beobachten und Imitation auszeichnet, ausgegangen werden (Rizzolatti und Craighero, 2004). Vor allem in den letzten Jahren untersuchten Studien anhand von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) am Beispiel der empathischen Schmerzwahrnehmung die neuronalen Grundlagen der Empathie (zum Beispiel Jackson et al., 2006a; Singer et al., 2004).

Bei der Verarbeitung von negativen Emotionen (wie Schmerz, Trauer, Ekel) sind die Inselrindenregion und der Cortex cingulare anterior (ACC; ein Anteil des präfrontalen Cortex) beteiligt (Phan et al., 2002). Dementsprechend zeigte sich in der Versuchsanordnung von Singer et al. (2004) eine Aktivierung der Inselrinde und des ACC, wenn ein Proband einem Schmerzreiz ausgesetzt wurde. Darüber hinaus wurde auch eine entsprechende Aktivität dieser Hirnregionen gefunden, wenn der Proband eine ihm nahestehende Person beobachtete, während sie Schmerzen empfand.

Demgegenüber stand die nur durch direkten Schmerzreiz auslösbare Aktivierung der primären und sekundären sensorischen Hirnrinde. Diese spezifischen Regionen sind vor allem bei der objektiven Schmerzverarbeitung (Lokalisation, Intensität) involviert (Singer et al., 2004). Hingegen sind die Inselrindenregion und der ACC an der emotionalen Schmerzverarbeitung beteiligt, die subjektiv den Schmerz beurteilt und die Reaktion auf Schmerz beeinflusst (Craig, 2002). Nicht nur Schmerzempfindungen, sondern auch andere negative Emotionen, wie etwa Ekel, führten sowohl beim eigenen Erleben als auch bei dessen Beobachtung bei anderen zu einer Aktivierung der Inselrindenregion (Wicker et al., 2003). Sowohl diese als auch die spezifische Aktivierung des ACC variierte in ihrer Stärke während der empathischen Schmerzwahrnehmung. Dabei korrelierte die Aktivität mit der subjektiven Empathiefähigkeit (Singer et al., 2004).

Es reicht die bloße Vorstellung einer schmerzhaften Situation zur Aktivierung der Inselrindenregion und des ACC aus. Dabei ist die Aktivität unabhängig davon, ob bei dieser Vorstellung die eigene oder eine andere Person betroffen ist (Jackson et al., 2006a). Allerdings zeigten Jackson et al. (2006b), dass trotz der topographischen Ähnlichkeit, abhängig davon, ob eine Person Schmerzen selbst erfährt oder jemanden dabei beobachtet, wie er Schmerzen erfährt, nicht exakt identische Bereiche in der Inselrinde aktiviert werden. So könnte dieser neuronale Unterschied als die Basis der Differenzierung zwischen der eigenen Wahrnehmung und den Gefühlen des Gegenübers verstanden werden und stellt somit eine wichtige neuronale Grundlage für die Entwicklung von Empathie dar (Decety und Jackson, 2004).

Auch für die Unterscheidung zwischen affektiver und kognitiver Empathie fanden sich neuronale Korrelate. Dabei scheint die affektive Empathie mit einer erhöhten Aktivität in frontoparietalen, temporalen und subkortikalen Bereichen einherzugehen, die klassischerweise mit Bewegung, Somatosensorik und Emotionen assoziiert sind. Demgegenüber sind cinguläre, präfrontale und temporale Areale oftmals während Aufgaben aktiviert, die die Fähigkeit zur kognitiven Empathie erfordern. Diese neuronalen Systeme sind auch bei anderen kognitiven Prozessen involviert, wie etwa der Kontrolle und der Entscheidungsfindung (Zaki und Ochsner, 2012).

Die paarig angelegte und im jeweiligen Temporallappen lokalisierte Amygdala (Mandelkern) scheint wesentlich bei der Verarbeitung negativ belegter Emotionen wie Angst und bei der Beurteilung von möglichen Gefahren beteiligt zu sein (LeDoux, 2000). Zudem zeigten Humanstudien, dass der Amygdala auch bei der Wahrnehmung

und Erkennung emotionaler Gesichtsausdrücke eine wichtige Funktion zukommt (Adolphs et al., 1994; Rasia-Filho et al., 2000). So wiesen Patienten mit einem Urbach-Wiethe-Syndrom, einer sehr seltenen, angeborenen Erkrankung, bei der es durch Mutationen des *extracellular matrix protein 1*- Gens zu einer beidseitigen pathologischen Veränderung der Amygdala kommt (Hamada et al. 2002), kaum kognitive Einschränkungen auf. Dies jedoch bei gleichzeitig deutlicher Beeinträchtigung der Beurteilung emotionaler Gesichtsausdrücke sowie dem Erinnern positiver oder negativer Bilder (Siebert et al., 2003). Untersuchungen an zwei Patienten mit lokalisiertem Urbach-Wiethe-Syndrom im Bereich des basolateralen Kerns der Amygdala (BLA) zeigten, dass die bidirektionale Verarbeitung von Emotionen von der Unversehrtheit der Amygdala abhängig zu sein scheint. Bei beiden Patienten war weder eine retrograde noch eine anterograde Emotionsausbildung möglich (Hurlemann et al., 2007). Es ließ sich zudem bei vollständigen amygdalären Läsionen ein deutlich reduzierter Augenkontakt während der Konversation mit anderen Menschen feststellen (Spezio et al., 2007). Bei Studien mittels fMRT zeigten Probanden, die sich selbst in einer unangenehmen Situation vorstellen sollten, eine starke Amygdalaaktivierung. Sollten sie sich jedoch jemand anderen in dieser Situation vorstellen, war die Amygdalaaktivierung vermindert (Lamm et al., 2007). Diese neuen Erkenntnisse über die Auswirkung sozialer Faktoren auf die Amygdala bekräftigen die Hypothese, dass dieser auch bei der Pathologie autistischer Erkrankungen eine Bedeutung zukommt (Baron-Cohen et al., 2000).

Eine weitere wichtige Rolle bei der Unterscheidung zwischen Selbstwahrnehmung und Reizen aus der Umgebung spielt der temporoparietale Übergang (Blakemore und Frith, 2003). So kann ein Schaden in dieser Region zu verschiedenen Selbstwahrnehmungsstörungen wie Anosognosie, Asomatognosie oder Somatoparaphrenie führen (Berlucchi und Aglioti, 1997). In bildgebenden Studien an gesunden Probanden zeigte sich eine Aktivierung des rechten temporoparietalen Übergangs bei der subjektiven Vorstellung davon, wie sich jemand anderes in einer bestimmten sozialen Situation (Ruby und Decety, 2004) oder unter einem bestimmten Schmerzreiz fühlt (Jackson et al., 2006a). Diese Aktivierung fand jedoch nicht bei der Vorstellung der eigenen Person in der entsprechenden Situation statt.

Empathie wird im Laufe des Lebens durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Dabei spielen Geschlecht, Alter, persönliche Erfahrungen, eigene Stimmung und Bindungsverhalten (Mutter-Kind-Beziehung, Partnerschaft etc.) eine Rolle und wirken



sich auf das Maß an Empathie aus, welches wir einer Person entgegenbringen (de Vignemont und Singer, 2006). Singer et al. (2006) demonstrierten, wie die Einstellung einer Person zu einer anderen die Empathie beeinflusst und brachten Hinweise dafür, welche neuronalen Strukturen hierbei involviert sein könnten. Sie zeigten, dass sowohl Männer als auch Frauen eine erhöhte empathieassoziierte Aktivität in der Inselrinde und dem ACC aufwiesen, sofern sie eine Person, die sie als fair beurteilten, dabei beobachteten, wie sie einem Schmerzreiz ausgesetzt wurde. Wenn jedoch Männer eine Person beobachteten, die sie für unfair hielten, zeigten sie eine verminderte Aktivierung in ebendiesen Arealen und eine erhöhte Aktivierung in Gebieten, die mit dem Belohnungssystem (Nucleus accumbens, Striatum ventrale) assoziiert sind (Singer et al., 2006). Weitergehend konnte gezeigt werden, dass die Vorstellung, sich selbst in einer angenehmeren Situation zu befinden, zu einem erhöhten empathischen Empfinden gegenüber anderen führt, die sich in einer schlechteren Situation befinden. Umgekehrt zeigten Probanden, die sich in einer ebenso unangenehmen Situation wie ihr Gegenüber befanden, eine verminderte Empathie (Batson et al., 2003). Zudem fanden Lamm et al. (2007) eine weniger starke Aktivierung von Gehirnarealen, die mit der empathischen Schmerzverarbeitung assoziiert sind, wenn die Probanden davon ausgingen, dass die einer anderen Person zugefügten Schmerzen einer erfolgreichen therapeutischen Behandlung dienen (Lamm et al., 2007).

Der Empathie liegt folglich ein Zusammenspiel verschiedener Hirnregionen zugrunde. Einen wichtigen Beitrag leisten unter anderem Spiegelneurone, die das Erkennen und Nachempfinden von Handlungen sowie deren Imitation ermöglichen, indem sie sowohl wenn eine Person eine bestimmte Tätigkeit selbst ausführt, als auch wenn sie das Ausführen dieser Tätigkeit bei einer anderen Person beobachtet, gleichartig aktiviert werden. Weitere wichtige Strukturen finden sich im Cortex präfrontalis, einem Teil des Frontallappens. Hierbei sind insbesondere der ACC und die Inselrindenregionen zu nennen, die negative Emotionen sowie Schmerzen vermitteln. Dabei reicht für die Aktivierung der Inselrindenregion lediglich die Imagination von Schmerzen aus. Abhängig davon, ob es sich dabei um die eigene oder eine andere Person handelt, ist die Aktivität zwar ähnlich hoch, jedoch unterschiedlich lokalisiert. Auch für die Existenz beider Dimensionen der Empathie finden sich neurologische Korrelate. So findet bei der affektiven Empathie eine Aktivierung von Hirnarealen statt, die auch für die emotionale Verarbeitung relevant sind, während bei der kognitiven Empathie analytisch-rationale Hirnareale involviert sind. Der Amygdala kommt eine wichtige Funktion beim Erkennen

emotionaler Informationen anhand von Gesichtsausdrücken sowie bei der Bewertung negativ belegter Emotionen zu. Befindet sich eine Person selber in einer negativen Situation, so ist die Amygdalaaktivität höher als bei der Vorstellung oder dem Beobachten einer anderen Person in einer misslichen Lage. Demgegenüber ist der temporoparietale Übergang nur bei der Vorstellung anderer Personen in unangenehmen Situationen aktiviert. So liegen den empathischen Empfindungen bestimmte Strukturen zugrunde, deren unterschiedliche Aktivierung von der Art der Empathie, der betroffenen Person und nicht zuletzt der untersuchten Person selbst abhängig ist.

### **1.1.2 Empathie und Geschlecht**

Gemeinhin gelten Frauen als empathischer und emotionaler als Männer. Männer hingegen sollen pragmatischer handeln. Inwiefern es sich bei diesen Auffassungen um Sozialisationseffekte, also gesellschaftlich erwartete und sich selbst erfüllende soziale Rollen, oder biologische Gegebenheiten handelt, wird bis heute diskutiert (Preston und De Waal, 2002; Christov-Moore et al., 2014).

Aus evolutionsbiologischer Sicht kann der Nutzen der Empathie in zwei Kategorien unterteilt werden: (1) die Förderung prosozialen, kooperativen Verhaltens und (2) das Verstehen und Voraussehen des Verhaltens von anderen (Smith 2006). Diese beiden Gesichtspunkte sind dabei über das individuelle Geschlecht hinweg für jedes Lebewesen, das ein Leben in sozialen Netzwerken führt, von essentieller Bedeutung.

Anhand verschiedener Methoden, wie beispielsweise der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) oder der Elektroenzephalographie (EEG), konnten geschlechtsspezifische Unterschiede bei affektiven und kognitiven Komponenten der Empathie näher erforscht werden. Frauen zeigten im Vergleich zu Männern eine höhere Empfindlichkeit und eine erhöhte Aktivität von Spiegelneuronen wenn jemand anderes Schmerzen erlitt (Singer et al., 2006). Dies spricht für eine stärkere affektive Empathie. Zudem schnitten Frauen besser beim Erkennen von Emotionen anderer ab (Goos und Silverman, 2002; Hall und Matsumoto, 2004). Im Vergleich zu Männern scheinen Frauen mehr emotionale Areale des Gehirns während sozialer Denkprozesse einzusetzen (Yang et al., 2009). Eine neuere fMRT-Studie stellte geschlechtsabhängige Unterschiede im Cortex frontalis inferior fest. Dies führte zur Hypothese der Existenz

geschlechtsspezifischer Unterschiede des Spiegelneuronensystems (Schulte-Rüther et al., 2008). Darüber hinaus zeigten Frauen im Vergleich vermehrt prosoziale und altruistische Verhaltensweisen (für ein Review siehe Christov-Moore et al., 2014). So stellt sich die Frage, ob eine hohe affektive Empathie möglicherweise zu einem vermehrten prosozialem Verhalten führt. Auf der anderen Seite zeigten Männer bezüglich der kognitiven Empathie utilitaristischeres Verhalten und eine erhöhte Beanspruchung von neuronalen Arealen, die in kognitive Kontroll- und Denkprozesse involviert sind (ebenda).

Auch in der neurobiologischen Literatur herrscht die Vorstellung von zwei verschiedenen neuronalen Schaltkreisen, die mindestens zwei Formen von Empathie vermitteln. Die affektive Empathie ist dabei im Vergleich zur kognitiven Empathie unwillkürlicher und entspricht eher einem direkten Automatismus. Ihr liegen wichtige neuronale Strukturen wie das Spiegelneuronen- und das limbische System, die Insula anterior und der Cortex cingulare anterior (ACC) zugrunde. Durch die neuronale Stimulation ist es Individuen möglich, die Emotionen anderer mitzufühlen. Im Gegensatz dazu beinhaltet die kognitive Empathie Aspekte wie das Einnehmen der Perspektive anderer (*perspective taking* oder auch *mentalizing*). In diesen neuronalen Verarbeitungsweg involviert sind cinguläre, präfrontale und temporale Areale wie der Cortex präfrontale ventromediale, der temporoparietale Übergang, der mediale Temporallappen und die Brodmann Areale 10 und 12 (Zaki und Ochsner, 2012). Psychologische und verhaltensforschende Studien unterstützen dabei die Annahme, dass die der emotionalen Empathiefähigkeit zugrunde liegenden neuronalen Netzwerke bei Frauen differenzierter sind als bei Männern. Im Vergleich dazu gibt es nur wenige Studien, in denen die neuronalen Abläufe von kognitiver Empathie bei den Geschlechtern vergleichend untersucht werden. Das Team von Wissenschaftlern um Christov-Moore geht bei den für die kognitive Empathie wichtigen neuronalen Systemen von nicht allzu deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschieden aus, wie es hingegen bei den für die affektive Empathie vermittelten Strukturen der Fall zu sein scheint (Christov-Moore et al., 2014).

Tatsächlich zeigte sich in der Übersichtsarbeit von Christov-Moore et al. (2014), dass Männer altersübergreifend, also auch schon während der Kindheit, eine größere Kontrolle über empathische Empfindungen zu haben scheinen als Frauen. Obwohl Männer die Fähigkeit zur Empathie besitzen, zeigen sie dies weniger unwillkürlich und automatisch. Auch der jeweilige Kontext, in dem Männer und Frauen auf unter-

schiedliche Weise Empathie zeigen, hat Einfluss auf die Empfindung. So sind beispielsweise Männer, nicht jedoch Frauen, empathischer gegenüber Frauen und hilfsbedürftigen Menschen. Demgegenüber machen Frauen kaum Unterschiede gegenüber wem sie sich empathisch verhalten (Olweus und Endresen, 1998). Es könnte daher möglich sein, dass diese geschlechtsspezifischen Unterschiede aus evolutionsspezifischen Grundlagen resultieren. So kommt Frauen die Rolle der ersten fürsorglichen Bezugsperson zu. Dies könnte Grund für eine stärkere Verknüpfung emotionaler und kognitiver Empathie bei Frauen sein (Smith, 2006). Für Männer könnte eine erhöhte Empathie, insbesondere gegenüber Frauen, zu erhöhten Chancen bei der Reproduktion geführt haben (Li et al., 2002), während eine verminderte affektive Empathie gegenüber Männern möglicherweise ein Anpassungsverhalten darstellt, welches dem vorwiegend männlichen Konkurrenzkampf erwuchs (Galinsky et al., 2008).

Ein weiterer wichtiger Aspekt geschlechtsabhängiger Unterschiede der Empathiefähigkeit sind die verschiedenen hohen Prävalenzen von psychiatrischen Erkrankungen, die auch klinisch mit deutlichen Unterschieden des Empathievermögens assoziiert sind. So sind beispielsweise bei autistischen Krankheitsbildern, Aufmerksamkeits-Defizit-Syndromen und Hyperaktivitäts-Störungen überwiegend Männer betroffen, während die Prävalenz von unipolaren Depressionen, Angststörungen und Anorexia nervosa bei Frauen höher ist (Christov-Moore et al., 2014). Bei einem Zusammenhang der jeweiligen Erkrankungen mit der Empathie zeigte sich bei der *major depression disorder* (unipolare Depressionserkrankung) eine verminderte Fähigkeiten zur affektiven und kognitiven Empathie (Cusi et al., 2011; Schreier et al., 2013). Besonders hoch war dabei das empathische Leid (*personal distress*), eine Subform der affektiven Empathie (Thoma et al., 2011; Schreier et al., 2013). Die Anzahl der Depressions-Episoden korrelierte mit deutlich reduzierter kognitiver Empathie (Cusi et al., 2011). Bei *autism spectrum disorder* zeigte sich eine deutlich verminderte Fähigkeit zur affektiven Empathie, während die kognitiven Empathie vor allem bei negativen Stimuli vermindert zu sein scheint (Mazza et al., 2014). Eine andere Studie berichtet von einer allgemein verminderten Empathiefähigkeit bei diesem Krankheitsbild (Baron-Cohen und Wheelwright, 2004).

Wie eingangs erwähnt, haben auch geschlechtsspezifische Stereotypen und Strategien Auswirkungen auf die individuelle Empathie. So beschrieben bereits 1983 Eisenberg und Lennon in einer Übersichtsarbeit unterschiedliche empathische Fähigkeiten bei

Männern und Frauen, deren Ausprägungen stark von der Art der Messung abhängig waren (Eisenberg und Lennon, 1983). Besonders deutliche Unterschiede zugunsten der Frauen ließen sich in Studien erkennen, in denen die Teilnehmer dazu angehalten waren, sich selber als entsprechend „empathisch“ oder „mitfühlend“ einzuschätzen beziehungsweise ein derartiges Verhalten zeigen sollten. Weniger starke Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich jedoch, wenn die Probanden lediglich die Anweisung erhielten, ihre eigene emotionale Reaktion in hypothetischen Situationen darzulegen. Darüber hinaus ließen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen, wenn die empathischen Reaktionen anhand von physiologischen Messwerten (Hautleitfähigkeit und Puls) und/oder Messungen anhand von Gesichtsausdrücken und Gesten beurteilt wurden. Weiterhin zeigte sich eine positive Korrelation der Selbstbeurteilung der eigenen Weiblichkeit von Probanden beider Geschlechter mit der Selbsteinschätzung der Empathie, wohingegen die Selbstbeurteilung der Männlichkeit negativ mit Empathiescores korrelierte. So kann davon ausgegangen werden, dass ein wichtiger geschlechtsabhängiger Unterschied darin besteht, wie empathisch jeder Einzelne vor dem Hintergrund sozialer Stereotypen wirken möchte. Kulturelle und soziale Einflüsse treten dabei deutlich zum Vorschein: dem gegenwärtigen Rollenbild entsprechend geben sich Frauen empathischer als Männer (Eisenberg und Lennon, 1983; Derntl et al., 2009).

Doch zeigen darüber hinaus auch Meta-Analysen anhand objektiver Messungen der Empathie geschlechtsspezifische Unterschiede mit ähnlichen Ergebnissen (zum Beispiel O'Brien et al. 2013; Thompson und Voyer 2014). Weiterhin fanden sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei Untersuchungen primitiver Vorstufen der Empathie in der frühen Kindheit (Alexander und Wilcox 2012; McClure 2000). Bei diesen sogenannten rudimentären Formen der Empathie handelt es sich unter anderem um das Weinen aufgrund des Weinens eines anderen, auch als reflexivartiges Weinen (*reflexive crying*) bezeichnet, um die sogenannte neonatale Imitation (die Imitation Neugeborener von Mimik, welche Angst, Trauer und Überraschung ausdrückt), um soziale Bezugsformen wie das Anblicken eines Elternteiles zum Beziehen von Informationen in unklaren Situationen sowie um ein generelles soziales Interesse und eine generelle soziale Empfindlichkeit. Es ergaben sich für derartige Verhaltensformen bei Mädchen höhere Ergebniswerte als bei Knaben (Alexander und Wilcox, 2012; McClure, 2000). Bei diesen Ergebnissen ist aufgrund der kindlichen kognitiven Fähigkeiten von einer weitestgehend unvoreingenommenen Reaktion auszugehen. Ein

Handeln gemäß sozialer Erwartungen und Erwünschtheit als singuläre Gründe für die geschlechtsspezifischen Unterschiede sind daher unwahrscheinlich. Darüber hinaus zeigen auch Untersuchungen an anderen sozial agierenden Lebewesen wie Nagetieren oder anderen Primaten geschlechtsspezifische Unterschiede bei evolutionsbiologischen Vorstufen der Empathie. Die dabei untersuchten Verhaltensweisen können als ursprünglicher, da keinen kulturellen Strukturen und Erwartungen unterworfen, angesehen werden. Als solche ursprünglichen empathischen Eigenschaften gelten etwa das emotionale Mitgefühl mit Artgenossen, das Nachahmen von Gesichtsausdrücken, das ansteckende Gähnen, die Empfindlichkeit für Schmerzen und Stress anderer Artgenossen sowie Trost und gemeinhin prosoziales Verhalten. In einigen Studien wiesen die weiblichen Tiere im Vergleich zu ihren männlichen Artgenossen eine signifikant höhere Empathiefähigkeit auf (zum Beispiel Preston und De Waal, 2002; Demuru und Palagi, 2012; Langford et al., 2010).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl tierexperimentelle als auch Humanstudien auf die Existenz geschlechtsspezifischer Empathieunterschiede hindeuten, deren Ursprünge höchst wahrscheinlich phylogenetischer und ontogenetischer Art und kein bloßes Produkt der Sozialisation sind. Weiterhin ist von neuronal bedingten geschlechterabhängigen Unterschieden bei der Empathiefähigkeit allgemein und der affektiven Empathie im Speziellen auszugehen. Dies sollte jedoch immer vor dem kulturellen Hintergrund sozialer Stereotypen und Rollenerwartungen sowie interindividuellen Unterschieden betrachtet werden. Inwiefern diese Unterschiede sich weiterhin im Laufe des Lebens entwickeln, soll im nächsten Abschnitt näher erörtert werden.

### **1.1.3 Empathie und Alter**

Empathie ist ein wichtiger Faktor sozialer und emotionaler Prozesse und zwischenmenschlicher Interaktionen. Die Modulation der Empathie durch genetische und neurobiologische Mechanismen im Zusammenhang mit dem Alter ist bisher jedoch wenig erforscht worden (Nielsen und Mather, 2011). Dabei ist jeder Mensch von Beginn seines Lebens an stetig mit sozio-emotionalen Stimuli konfrontiert. Um erfolgreiche soziale Beziehungen zu führen und negative Konsequenzen wie soziale Isolation zu vermeiden (Norman et al., 2011), lernen wir schnell und exakt Zusammenhänge und

Intentionen zu verstehen, zu erwidern und zu erinnern (Baron-Cohen et al., 2000; Adolphs, 2003).

In der Literatur zu den Veränderungen von Empathie im Alter finden sich verschiedene Hypothesen: so sollen sich einige Fähigkeiten, wie etwa die Emotionsregulation oder das Lösen von emotionalen Problemen, mit dem Alter verbessern, wohingegen andere Fähigkeiten, wie das Erkennen von Emotionen, abnehmen sollen (Blanchard-Fields et al., 2007; Scheibe und Carstensen, 2010). Besonders bei der Emotionsregulation zeigten ältere Menschen bessere Fähigkeiten (Blanchard-Fields et al., 2007) und ein höheres Selbstvertrauen in die eigenen Fähigkeiten als jüngere Probanden (Kessler und Staudinger, 2009). Die Mehrheit der älteren Erwachsenen zeigte sich sowohl in Querschnittsstudien (Carstensen et al., 2000) als auch in Längsstudien (Carstensen et al., 2011) ausgeglichener und emotional stabiler. Weiterhin gelang es älteren Menschen besser, die Darstellung von speziell negativen Emotionen in Sprache und Mimik zu erkennen (Kunzmann et al., 2005; Philips et al., 2008). Wurde bei einer Empathiemessung der Testablauf mit einem Prolog begonnen, der durch seinen Inhalt eine empathische Empfindung bei den Teilnehmern auslösen sollte, so zeigten die älteren Erwachsenen ein höheres prosoziales Verhalten als die jüngere Vergleichsgruppe. Dabei war eine positive Korrelation zwischen der individuellen Empathie und dem prosozialem Verhalten bei den Älteren, nicht jedoch bei den Jüngeren, messbar (Beadle et al., 2014).

Im Kontrast zu diesen Ergebnissen, die eine Verbesserung der Emotionserkennung im Alter nahelegen, stehen die Ergebnisse anderer Studien, die eine Abnahme einiger sozio-emotionaler Fähigkeiten bei älteren Erwachsene zeigten. So wurden bei älteren Menschen vermehrt Schwierigkeiten beim korrekten Erkennen von sozialen und emotionalen Schlüsselreizen festgestellt. Als Beispiele hierfür können sowohl lexikalische Gefühlsbegriffe, Stimmen, Körper und Situationskontexte als auch Gesichtsausdrücke genannt werden. Auffällig war hier ein schlechteres Erkennen insbesondere negativer Stimuli wie Ärger und Traurigkeit, nicht jedoch beim Erkennen von Freude (Ruffman et al., 2008; Ebner und Johnson, 2010). Dies steht im Widerspruch zu dem eingangs beschriebenen besseren Erkennen gerade negativ belegter Emotionen (Kunzmann et al., 2005; Philips et al., 2008). Weiterhin zeigten ältere Erwachsene vermehrt Probleme beim Erinnern von emotionalen Informationen (Scheibe und Carstensen, 2010). Unter Berücksichtigung der altersabhängigen Veränderung von Gedächtnisleistungen zeigte sich bei der Mehrheit der älteren

Menschen eine verminderte Fähigkeit zur Erinnerung kritischer sozio-emotionaler Schlüsselreize inklusive Namen (Verhaeghen und Salthouse, 1997) und Gesichtern (Ebner und Johnson, 2009). Aktuelle fMRT-Studien deuten darauf hin, dass die genannten Schwierigkeiten mit einer vermehrten Aktivität des dorsomedialen präfrontalen Cortex (dmPFC) während der Betrachtung und Deutung von emotionalen Gesichtsausdrücken, insbesondere bei wütender Mimik, assoziiert sein könnten (Ebner et al., 2012). Der dmPFC ist bei der Verarbeitung komplexer Prozesse sowie an der Motivation beteiligt und trägt somit zur Einleitung einer Handlung bei. Kognitive und emotionale Kontrollen werden wahrscheinlich durch ihn gesteuert (Amodio und Frith, 2006). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich ältere Menschen im Gegensatz zu jüngeren Erwachsenen eher vermeidungs- als annährungsorientiert verhalten (Ebner et al., 2006). Einige Untersuchungen zeigten, dass ältere Menschen positive visuelle Stimuli länger betrachteten als negative (Isaacowitz et al., 2006) und beim Betrachten von Gesichtern weniger lang die Augenregion und länger die Mundregion fixierten (Firestone et al., 2007). Diese altersabhängigen Unterschiede bei den Betrachtungs- und Verarbeitungsmustern von Gesichtern könnten auch mit den unterschiedlichen sozio-emotionalen Informationen, die von Augen- und Mundregion vermittelt werden, in Zusammenhang stehen. So sind zum Beispiel Wut, Angst und Trauer eher anhand der Augenregion zu erkennen, während Freude und Ekel eher durch die Mimik der Mundregion wiedergespiegelt wird (Ebner et al., 2011). Es fanden sich zudem Veränderungen des menschlichen Gehirns, die eine Erklärung für altersabhängige Veränderungen sozio-emotionaler Funktionen liefern könnten, wie zum Beispiel in der Amygdala, dem präfrontalen Cortex (PFC), der Insula und dem Gyrus fusiformis (Ebner et al., 2012; Ruffman et al., 2008; Samanez-Larkin und Carstensen, 2011). So findet sich beispielsweise eine altersabhängige Verringerung der Amygdalaaktivität während der Betrachtung und Wahrnehmung emotionaler Stimuli (insbesondere negativer Stimuli) begleitet von einer altersabhängig erhöhten Aktivität in einigen Regionen des lateralen PFC und des medialen PFC (Ebner et al., 2013).

Die Frage nach altersabhängigen Unterschieden bei der neuronalen Verarbeitung sozio-emotionaler Reize kann nicht allein durch neurokognitive oder durch auf visuelle Wahrnehmung beruhende Veränderungen erklärt werden (Samanez-Larkin und Carstensen, 2011). Die beschriebenen Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Menschen könnten vielmehr mit altersabhängigen Veränderungen neuroendokriner Funktionen in Zusammenhang stehen. Insbesondere Oxytocin (OT) mit seiner



wichtigen Rolle in sozio-emotionalen Prozessen ist daher ein vielversprechender Kandidat für die weitere wissenschaftliche Forschung auf diesem Gebiet (zum Beispiel Insel und Fernald, 2004; Donaldson und Young, 2008; Norman et al., 2011). Jedoch ist gerade über die altersabhängigen Veränderungen des OT-Systems, insbesondere im Kontext sozio-emotionaler Alterungsprozesse, wenig bekannt (Huffmeijer et al., 2012). Bisher gab es zu altersabhängigen Unterschieden im OT-System nur wenige, fast ausschließlich an Ratten durchgeführte Studien. In einer Übersichtsarbeit stellten Ebner et al. (2013) diese Studien gegenüber. Dabei fanden manche Studien keinen Effekt von Alter auf das OT-System, wohingegen andere von altersabhängigen Unterschieden berichten. Einige Studien fanden vergleichbar hohe OT-Konzentrationen bei jüngeren und älteren Probanden im peripheren endokrinen System. Die altersabhängigen Unterschiede der OT-Konzentration fanden sich hingegen bei der zentralen OT-Konzentration. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte von einer Auswirkung des Alterungsprozesses auf die OT- Ausschüttung im zentralen Nervensystem, nicht jedoch auf die im neurohypophysalen (peripheren) System stattfindende OT-Ausschüttung, ausgegangen werden (Ebner et al., 2013).

Basierend auf den beschriebenen Überlegungen zu den Veränderungen sozio-emotionaler Kompetenzen wie der Empathie vor dem Hintergrund seiner endokrinen Vermittlung und der genetischen Variabilität jedes Individuums haben Ebner et al. (2013) ein altersabhängiges genetisches, neurobiologisches Sozialverhaltenmodell von OT (*Age-Related Genetic, Neurobiological, Sociobehavioral Model of Oxytocin*, kurz AGeNeS-OT-Modell) aufgestellt. Ziel des Modells ist die Strukturierung und weitere Erforschung von altersabhängigen genetischen, neuronalen und sozio-kognitiven Prozessen, die mit OT in Zusammenhang stehen. Dabei sollen die eng miteinander verzahnten und nicht aus ihrem Kontext herausgelöst zu betrachtenden Faktoren veranschaulicht und dargestellt werden (Ebner et al., 2013).

In der Gesamtheit lässt sich also eine Verbesserung von empathischen Kompetenzen wie der Emotionsregulation und dem Lösen emotionaler Probleme bei älteren Menschen feststellen. Überdies geben ältere Menschen an, ausgeglichener und emotional stabiler zu sein. Doch zeigen sich vermehrt Schwierigkeiten beim Erkennen von Emotionen anhand von Wörtern, Gesichtern, Körpersprache und Stimmen. Dabei scheinen die altersabhängigen Schwierigkeiten bei der Emotionserkennung von der Wertigkeit der emotionalen Stimuli abhängig zu sein. Während des Prozesses der Emotionserkennung ließen sich zudem Unterschiede in der Länge der Betrachtung und

den betrachteten Gesichtsregionen zwischen den Altersgruppen finden. Zudem unterschieden sich die Aktivitätsmuster der an der Verarbeitung beteiligten neuronalen Strukturen. OT könnte im Zusammenspiel von Genetik und Sozialverhalten eine wichtige Rolle für die altersabhängigen Empathieunterschiede zukommen und steht im Fokus des von den Wissenschaftlern Ebner et al. (2013) formulierten AGeNeS-OT-Modells. Auch in der vorliegenden Arbeit soll der Effekt des Alters auf die individuelle Empathiefähigkeit sowie ihre mögliche Interaktion mit genetischen Variationen des Oxytocinrezeptorgens näher untersucht werden.

#### **1.1.4 Empathie und Oxytocin**

Die Rolle des Hypophysenhormons Oxytocin (OT) für das Sozialverhalten des Menschen gewinnt in der wissenschaftlichen Betrachtung zunehmend an Bedeutung. Verschiedene Tierstudien konnten in der Vergangenheit die vielfältigen Effekte von OT auf soziale Interaktionen zeigen (Winslow et al., 1993; Dluzen et al., 1998). Darüber hinaus tragen Humanstudien zunehmend dazu bei, die Rolle des OTs für menschliches prosoziales Verhalten zu entschlüsseln (Kosfeld et al., 2005; Zak et al., 2007; Baumgartner et al., 2008; Singer et al., 2008).

So zeigten sich ein positiver Einfluss der Konzentrationen endogenen OTs auf die Mutter-Kind-Bindung (Feldman et al., 2007), das Vertrauen (Kosfeld et al., 2005; Declerck et al. 2014) und die Großzügigkeit (Zak et al., 2007). Die intranasale Gabe von OT scheint die Fähigkeit, jemandem zu vertrauen, zu steigern (Kosfeld et al., 2005). Unter Einfluss von OT kommt es zu einer verbesserten Fähigkeit, Rückschlüsse auf den seelischen Zustand anderer Menschen durch die Interpretation von Gesichtsausdrücken zu ziehen (für ein Review siehe Van Ijzendoorn und Bakermans-Kranenburg, 2012) und zur Förderung der konstruktiven Kommunikation bei Liebespaaren (Ditzen, et al., 2009). Auch eine stressreduzierende und angstlösende Wirkung von OT ließ sich feststellen (Mantella et al., 2004). Beim Zusammenwirken des hormonellen Transmitters OT und den verschiedenen neuronalen Strukturen gerät auch die Amygdala zunehmend in den Blickpunkt der Oxytocinforschung. Ihre Aktivierung steht unter dem Einfluss von OT und scheint eine zentrale Rolle für die Oxytocinwirkung zu spielen (Gamer et al., 2010; Huber et al., 2005). Ferner zeigen neuere fMRT-Studien, dass OT möglicherweise die Aktivität neuronaler Systeme, die mit der

Verarbeitung sozialer Ängste assoziiert sind, dämpfen kann (Kirsch et al., 2005; Petrovic et al., 2008), was wiederum zu einer Erhöhung des wahrgenommenen Mitgefühls führt (Petrovic et al., 2008).

Die oben genannten menschlichen Fähigkeiten wie Vertrauen, Großzügigkeit oder soziale Bindung sind eng mit Empathie assoziiert. Zak et al. (2007) sehen den positiven Einfluss von OT auf die Großzügigkeit eines Menschen als Hinweis auf eine damit assoziierte Zunahme von Empathie. Hingegen konnten Singer et al. (2008) keinen Einfluss von OT auf Empathie nachweisen. Die Ergebnisse zu den Forschungen auf diesem Gebiet sind demnach inkonsistent. Bei der Erforschung von psychiatrischen Erkrankungen, die klinisch durch eine Störung des Sozialverhaltens, insbesondere der Empathiefähigkeit, charakterisiert sind, rückt die Rolle des OTs bei vielen Autoren sowohl bei der Pathogenese als auch als möglicher therapeutischer Ansatz immer mehr in den Blickpunkt (Heinrichs et al., 2009). In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die Bedeutung von OT auf Empathie zu verstehen (Dziobek et al., 2008). So führt die Erforschung des Einflusses von OT zu einem besseren Verständnis biologischer Mechanismen, die dem sozialen Verhalten des Menschen zugrunde liegen. Darüber hinaus könnten pathophysiologische Risikofaktoren oder protektive Faktoren für Erkrankungen, die durch soziale Defizite charakterisiert sind, besser verstanden und ferner neue Therapiemöglichkeiten erarbeitet werden. Zu solchen Erkrankungen zählen das Asperger Syndrom und Autismus, die unter die *autism spectrum disorder* (ASD) fallen (Bartz und Hollander, 2008; Carter, 2007; Insel et al., 1999) sowie Depressionen (Cyranski, et al., 2008; Ozsoy et al., 2009). So fanden Studien eine niedrigere endogene Konzentration von OT bei autistischen Probanden (Green et al., 2001; Modahl, et al., 1998). Durch die intranasale Applikation von OT kam es zu einer Reduktion repetitiver und stereotyper Verhaltensweisen (Hollander et al., 2003) sowie zu einer Steigerung der Verarbeitung und Merkfähigkeit sozialer Informationen bei Probanden mit autistischen Krankheitsbildern (Hollander et al., 2007). Gleichzeitig zeigten sich niedrigere endogene Konzentrationen von OT (Ozsoy et al., 2009) und Dysregulationen der Oxytocinsekretion (Cyranski et al., 2008) bei Frauen, die an depressiven Episoden leiden. All dies führt zu einer zunehmenden Diskussion über das therapeutische Potential von OT im Rahmen verschiedener psychiatrischer Erkrankungen wie Autismus, Schizophrenie oder bei Depressionen (Heinrichs et al., 2009).

Die wichtige Rolle von OT für zwischenmenschliche Bindungen führte in den letzten

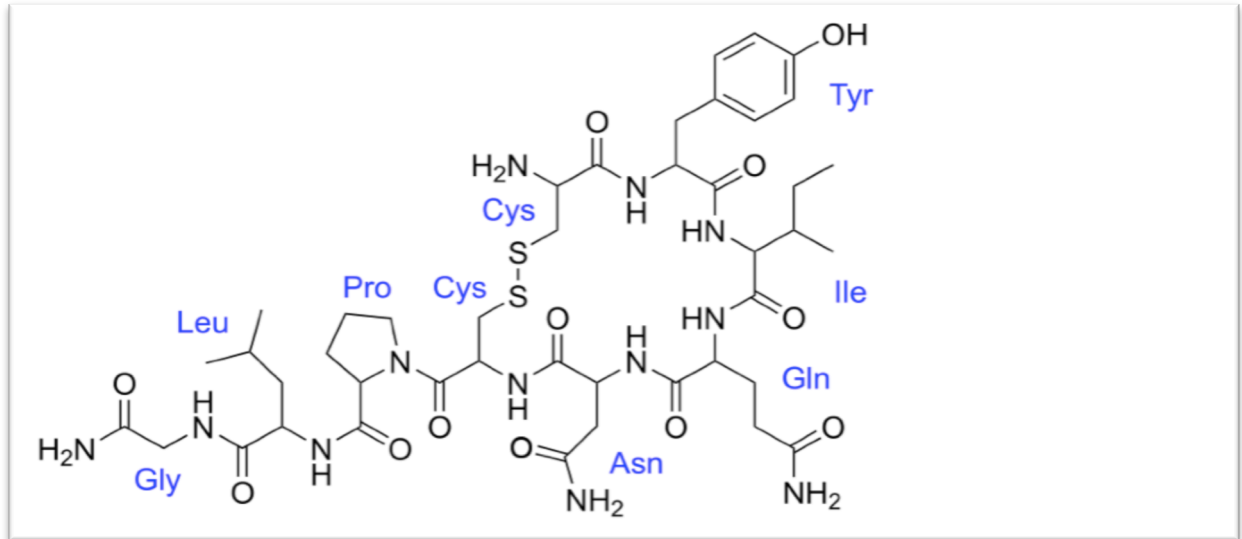
Jahren zu großer Popularität des Polypeptidhormons. Zwar werden die Bezeichnungen von OT als „Kuschel- oder Bindungshormon“ einer wissenschaftlichen Betrachtungsweise nicht gerecht, jedoch verdeutlichen sie seine prosozialen Effekte auf das menschliche Verhalten (Baumgartner et al., 2008; Zak et al., 2007). Es soll daher im Folgenden genauer auf die Pharmakologie und Genetik des OTs eingegangen werden. Weiterhin sollen der spezifische Oxytocinrezeptor und die drei Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) rs2254298, rs53576 und rs2268498, die auf dem für den OT-Rezeptor kodierenden Gen liegen, näher beschrieben werden. Dabei soll die mögliche Bedeutung dieser drei SNPs für empathisches Verhalten erarbeitet werden.

## 1.2 Oxytocin

### 1.2.1 Pharmakologische Daten

Oxytocin (OT) ist ein Neuropeptid aus der Gruppe der Proteohormone und wird zentral in den magnozellularen Neuronen in Kerngebieten des Hypothalamus, insbesondere im Nucleus paraventricularis und zu einem geringeren Teil im Nucleus supraopticus, synthetisiert. Die Sezernierung findet im Hypophysenhinterlappen, der Neurohypophyse, statt.

OT besitzt die chemische Summenformel  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$  mit einer molaren Masse von 1007,19 g/mol. Die Primärstruktur besteht aus neun Aminosäuren (Nonapeptid) mit der Sequenz CYIQNCPLG-NH<sub>2</sub>. Seine Struktur ist der des Vasopressins (auch: Antidiuretisches Hormon, ADH), ebenfalls ein Nonapeptid, sehr ähnlich. Beide unterscheiden sich lediglich durch zwei Aminosäuren in der Sequenz an Position drei und acht. Die aus Aminosäureresten bestehenden Seitenketten sind für die biochemischen Eigenschaften der Peptide verantwortlich. Beide Hormone weisen jeweils an Position eins und sechs einen Cystein-Rest auf. Diese bilden eine Disulfidbrücke aus. Die dadurch entstehende Ringstruktur ist entscheidend für die biologische/intrinsische Aktivität des intakten OT-Moleküls (du Vigneaud et al., 1954) (siehe Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Chemische Strukturformel von Oxytocin mit Darstellung der Ringstruktur zwischen den beiden Cysteinresten.

Die hormonelle Wirkung des OT ist sowohl endokrin als auch para- und autokrin (Theodosis et al., 1986; Ivell und Russell, 1996; Mitchell et al., 1998). Bei spezifischer Aktivierung des Neurons kommt es zur calciumvermittelten Exozytose der OT-speichernden Vesikel. Erfolgt eine parakrine Kommunikation, gelangen die Oxytocinmoleküle durch den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran eines anderen Neurons und interagieren dort mit den vorhandenen Rezeptoren (De Wied et al., 1993).

Die Plasmahalbwertszeit von OT ist abhängig von der Sexualhormonkonzentration und liegt zwischen 2 bis 17 min (Rydén und Sjöholm, 1969), während sie im Liquor etwa 28 min beträgt (Heinrichs, 2000). Die Liquorkonzentration von OT unterscheidet sich daher gegenüber der Oxytocinkonzentration des Plasmas. Der hohen Konzentrationen von OT im Liquor könnte die Förderung und Vermittlung intensiver und langandauernder Beziehungen, wie beispielsweise die Mutter-Kind-Bindung, zugrunde liegen, die durch OT im Gehirn vermittelt wird. Vegetative Prozesse benötigen hingegen lediglich eine kurze Wirkdauer (Landgraf und Neumann, 2004). Sezernierungsreiz für OT ist die Reizung oder Dehnung der Genitalorgane, wie es zum Beispiel beim Geburtsvorgang der Fall ist, sowie der Saugreiz des Neugeborenen an der Mamille. Weiterhin können taktile und olfaktorische Reize die OT-Ausschüttung bewirken. Auch das Schreien des Säuglings oder das Betrachten von Babyfotos bewirken eine Erhöhung der Oxytocinkonzentration (Gimpl et al., 2008).

Sowohl der Abbau von OT als auch von Vasopressin erfolgt renal und hepatisch durch

dieselbe Gruppe der Cystin-Aminopeptidasen. Zu einem geringen Anteil erfolgt zudem eine Ausscheidung über den Urin. Während der Schwangerschaft findet ein zusätzlicher Oxytocin-Abbau durch die Oxytinase in der Placenta statt. Die Enzyme spalten die Cystin-Tyrosin-Bindungen. Dadurch wird die Ringbildung der Hormone gelöst und somit die biologische Wirkung inaktiviert (Rall und Schleifer, 1978).

### **1.2.2 Der Oxytocinrezeptor**

Hormone fungieren als interzelluläre Botenstoffe, die von endokrinen Organen hergestellt werden und über die Blutbahn oder parakrin zu ihrem Erfolgsorgan gelangen. Dort beeinflussen sie in Abhängigkeit zu ihren Konzentrationen auf charakteristische Art und Weise über spezifische Rezeptoren den Stoffwechsel.

OT besitzt im Gegensatz zu Vasopressin nur einen einzigen spezifischen Rezeptor, den Oxytocinrezeptor (OTR). Dieser gehört zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Guanylnukleotid-bindende Proteine). Mit sieben Transmembranhelices ist er in der Plasmamembran der oxytocinrezeptortragenden Zellen verankert (Gimpl et al., 2008). Die agonistische intrinsisch wirksame Rezeptorbindung des OT erfolgt über das N-terminale Ende des OTR. OT-Antagonisten binden dagegen an unterschiedlichen anderen Stellen des OTR, die sich jedoch teilweise mit der Agonistenstelle überlappen können. Zur tatsächlichen Bindung eines Agonisten am OTR werden bivalente Kationen ( $Mg^{2+}$ ) und Cholesterol benötigt, die als allosterische Modulatoren fungieren. Für die Bindung von Antagonisten reicht lediglich eine hohe Konzentration von Cholesterol aus. Dieses spielt eine wichtige Rolle für die Affinität der Ligandenbindung, die Signaltransduktion und die Stabilität der Verbindungen des OTR zum Liganden. Nach Bindung des OT kommt es über den Inositoltriphosphatweg zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels und zu den damit verbundenen Folgereaktionen wie der Enzymkatalysierung oder einer direkte Muskelkontraktionen (ebenda). Nach der Signaltransduktion findet eine Inaktivierung des Liganden-Rezeptor-Komplexes durch Endozytose, Internalisierung oder, im Falle langanhaltender Stimulation, durch Sequestrierung statt (ebenda).

Der OTR ist bei Säugetieren vor allem in den geschlechtsspezifischen Zellen des Reproduktionssystems (wie dem Myometrium, den Ovarien und der Brustdrüse) sowie im Gehirn exprimiert (Inoue et al., 1994; Kimura et al., 1992; Yamasue, 2012). Darüber

hinaus finden sich auch in den Zellen des Herzens, des Thymus und des Pankreas, der renalen Vasa deferens sowie in Fettzellen OTR (Gimpl und Fahrenholz, 2001; Kimura et al., 1992). Die Funktionen des OT für neuronale Vorgänge werden durch die Expression von OTR in prälimbischen Schaltkreisen, im Nucleus accumbens, im Thalamus sowie in Gebieten des Hypothalamus, im dorsolateralen caudalen Putamen, ventralem Pallidum, dem diagonalen Band von Broca und in den Hirnnervenkernen wie dem Nucleus basalis Meynert vermittelt (De Wied et al., 1993; Barberis und Tribollet, 1996; Inoue et al., 1994). Eine besonders hohe Expression von OXR findet sich insbesondere in der Amygdalaregion (Insel und Shapiro, 1992; Veinante und Freund-Mercier, 1998, Yamasue, 2012), deren neuronale Aktivität durch Ligand-Rezeptor-Komplexbildung beeinflusst wird (Huber et al., 2005). In diesen Bereichen werden unter anderem Wahrnehmungen und Emotionen, also wichtige Faktoren der Empathiefähigkeit, verarbeitet (Yoshimura et al., 1993).

Das Gen des menschlichen Oxytocinrezeptors ist auf Chromosom 3p25 lokalisiert und besteht aus drei Introns und vier Exons (Kimura et al., 1992; Gimpl und Fahrenholz, 2001). Es existieren mehr als 30 Einzelnukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphism*, SNP), von denen sich der Großteil in den nicht-kodierenden Introns des Gens befindet.

### **1.2.3 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs)**

Die Abkürzung SNP (gesprochen: „snip“) steht für *single nucleotide polymorphism* und bezeichnet eine spezifische Position im Genom, an der alternativ mindestens zwei verschiedene Basenpaare mit einer definierten Häufigkeit der selteneren Variante von mindestens einem Prozent in der Population vorliegen (Brookes, 1999). SNPs sind dabei über die Generationen der Population hinweg stabil. Ihre vergleichsweise hohe und regelmäßige Häufigkeit unterscheidet sie zudem von einfachen Punktmutationen (Amorim und Pereira, 2005). Schätzungen zufolge sollen etwa 11 Millionen SNPs im menschlichen Genom vorliegen (Kruglyak und Nickerson, 2001). Die Zahl der bislang bekannten und validierten SNPs beträgt etwa vier bis fünf Millionen (Sobrino et al., 2005). Diese tragen schätzungsweise einen neunzigprozentigen Anteil zur genetischen Diversität der Menschheit bei und nehmen daher großen Einfluss auf die phänotypischen Variationen. Einige SNPs beeinflussen die Expression oder Struktur

von Proteinen. Viele SNPs haben jedoch keinen Effekt auf die Zellfunktionen (Shastry, 2009).

Auch in der neurophysiologischen Forschung hat man sich in den letzten Jahren immer mehr mit SNPs und ihrem möglichen Beitrag zur Prädisposition bestimmter psychiatrischer Erkrankungen und Verhaltensweisen beschäftigt (zum Beispiel Jacob et al., 2007; Lerer et al., 2008; Kalmar et al., 2009).

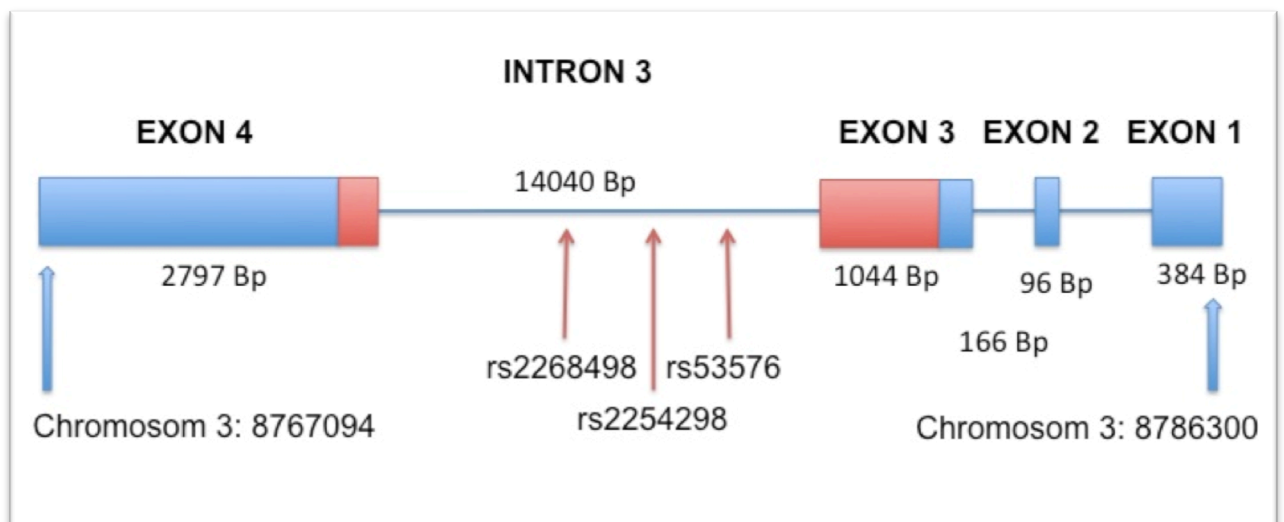
In dieser Arbeit soll der Einfluss der genetischen Variationen des Oxytocinrezeptorgens (OXTR) auf die individuellen Unterschiede der vermutlich auch oxytocinvermittelten Empathiefähigkeit untersucht werden. Man spricht dabei von emotionalen Endophänotypen. Tierexperimentelle Studien an Knock-Out-Mäusen bekräftigten die Hypothese, dass die genetischen Varianten des OXTR ein möglicher Anwärter für genetisch bedingte weitreichende individuelle Unterschiede im Hinblick auf das Sozialverhalten sein könnten (zum Beispiel Higashida et al., 2010; Lee et al., 2008). Die Genotypisierung der Probanden erfolgt dabei anhand drei verschiedener ausgewählter SNPs, die in dem für den Oxytocinrezeptor kodierenden Gen enthalten sind. Die näher untersuchten SNPs sind OXTR *rs2254298*, *rs53576* und *rs2268498*. Es handelt sich dabei um SNPs, zu denen bereits einige Studien vorliegen, wobei die Forschungsergebnisse inkonsistent sind (Israel et al., 2009; Tabak et al., 2014; Apicella et al., 2010; Gottesman und Gould, 2003). In dieser Arbeit soll näher untersucht werden, ob es Auswirkungen der drei verschiedenen SNPs auf das Empathievermögen gibt.

#### **1.2.3.1 OXTR *rs2254298***

Die meisten SNPs des OXTR befinden sich im Intron 3 des Chromosoms 3. Von unseren untersuchten SNPs liegen alle drei auf diesem Intron (*siehe Abbildung 4*). Zu dem OXTR-SNP *rs2254298* liegen bereits wissenschaftliche Arbeiten vor, die einen Zusammenhang zwischen bestimmten Allelträgern, die in dem Falle auch als Risikoallele bezeichnet werden können, und geringerer Empathiefähigkeit sowie psychiatrischen Erkrankungen vermuten lassen. So zeigten Personen, die entweder heterozygote oder homozygote Träger des Adenin-Allels (AA/AG) sind, geringere Empathiefähigkeit insbesondere im Hinblick auf die kognitive Empathie (Wu et al., 2012). Im Kontrast dazu zeigte eine fMRT-gestützte Studie geringere Volumina sowohl



der linken als auch der rechten Amygdala bei homozygoten Guanin-Trägern (GG) (Furman et al., 2011). Eine Korrelation von verminderten Amygdalavolumina und der Erkrankungshäufigkeit zeigte sich bisher in Studien zu unipolaren (Hamilton et al., 2008) und bipolaren Depressionserkrankungen (Kalmar et al., 2009). Des Weiteren waren bei homozygoten Guanin-Trägern (GG) geringere Plasmakonzentrationen von OT als bei heterozygoten oder homozygoten Adenosin-Trägern feststellbar (Feldman et al., 2007). In Bezug auf psychiatrische Erkrankungen wie dem Autismus kamen in der Gruppe der an Autismus erkrankten Personen besonders viele G-Allelträger vor (Jacob et al., 2007). Auch bei Personen mit unipolaren Depressionen konnte eine Erhöhung des Vorkommens von G-Allelträgern festgestellt werden (Costa et al., 2009). So kann bisher zusammenfassend am ehesten Guanin als ein Risikoallel für eine verminderte Empathiefähigkeit bezeichnet werden. Möglicherweise ist aufgrund des Vorliegens solcher Risikoallele von einer genetischen Disposition für Erkrankungen wie etwa dem Autismus auszugehen, deren Symptomatik sich durch eine verringerte Empathiefähigkeit auszeichnet. Die dieser Hypothese zugrunde liegenden Ergebnisse sind jedoch zwischen den Studien inkonsistent.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der drei in dieser Studie untersuchten SNPs des OXTR. Jeder Block stellt ein Exon dar. Blau sind die nicht-translatierenden Regionen dargestellt, rot die codierenden Regionen (nach Liu et al., 2010).

### 1.2.3.2 OXTR *rs53576*

Die weltweit erste Studie zur genetischen Assoziation von SNPs des OXTR mit Autismus zeigte eine signifikante Überexpression des Adenosin-Allels sowohl im SNP OXTR *rs2254298* als auch OXTR *rs53576* in einer Probandengruppe von Han-Chinesen die an ASD (*autism spectrum disorder*) erkrankt waren (Wu et al., 2005). Zwei weitere Studien mit kaukasischen Populationen fanden auch Assoziationen zwischen dem OXTR und ASD, wobei jedoch Details der Ergebnisse inkonsistent mit denen der chinesischen Studie waren (Jacob et al., 2007; Lerer et al., 2008). So fanden Jacob et al. eine Unterexpression des Adenosin-Allels des *rs2254298* und keine Überexpression. Es konnte zudem kein Zusammenhang zwischen *rs53576* mit ASD beobachtet werden, jedoch eine Assoziation mit sozio-emotionalen Phänotypen (Jacob et al., 2007). Bei Individuen, die homozygot für das G-Allel von *rs53576* (GG) waren, zeigte sich weniger empathisches Verhalten sowie eine geringere empathische Veranlagung (*behavioral and dispositional empathy*) im Vergleich zu Probanden, die eine oder zwei Kopien des A-Allels hatten (AG/AA) (Wu et al., 2012). Weiterhin konnte insbesondere ein Einfluss der genetischen Variationen von *rs53576* auf soziale Fähigkeiten gezeigt werden. Es ließen sich bei Individuen, die homozygot für das G-Allel waren (GG), höhere Messwerte für Vertrauen feststellen als bei Individuen, die A-Allelträger (AG/AA) waren (Krueger et al., 2012).

Damit wird der sich durch vorangegangene Studien schon abzeichnende Zusammenhang zwischen *rs53576*-A-Allelträgern und Defiziten bei sozio-emotionalen Messungen zur Empathie (Rodrigues et al., 2009), zum Bindungsverhalten (Costa et al., 2009), zum positiven Affekt (Lucht et al., 2009), zur mütterlichen Sensibilität (Bakermans-Kranenburg und Van Ijzendoorn, 2008) sowie bei prosozialen Charaktereigenschaften erhärtet (Tost et al., 2010). Folglich kann wahrscheinlich von dem *rs53576*-A-Allel als Risikoallel für verminderte soziale Kompetenzen ausgegangen werden, wobei auch hier nicht alle Forschungsergebnisse übereinstimmen.

### 1.2.3.3 OXTR rs2268498

Der SNP OXTR rs2268498 wirkt sich durch unterschiedlich hohe Expression der mRNA für den Oxytocinrezeptor aus. Bei Trägern des C-Allels zeigte sich eine höhere mRNA-Expression für den Oxytocinrezeptor (Montag et al., 2011). Dementsprechend weisen TT-Genotypen die niedrigste mRNA-Expression aus, was möglicherweise zu einer verminderten Dichte von Oxytocinrezeptoren an den entsprechenden Zellen führt (Montag et al., 2011; Shankaran et al., 2007).

Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem SNP OXTR rs2268498 und moralischen Urteilen der Probanden festgestellt werden. Es ging dabei im Versuchsaufbau um die Beurteilung drei verschiedener Arten zugefügten Leides: (1) dem vorsätzlich begangenen Leid, (2) dem Versuch, jemandem Leid zuzufügen und (3) dem versehentlich zugefügten Leid. Dabei zeigten C-Allelträger (CC/CT) eine signifikant strengere Beurteilung des versehentlich zugefügten Leides als die homozygoten T-Allelträger (TT) (Walter et al., 2012).

In Kombination mit der homozygoten LL-Variante des Serotonin-Transporter-Polymorphismus erzielten homozygote rs2268498-T-Allelträger zudem die niedrigsten Scores in den Persönlichkeitsdimensionen Angst und Traurigkeit bei den *Affective Neuroscience Personality Scales* als auch bei der negativen Emotionalität. Demgegenüber erreichten C-Allelträger höhere Angst- und Traurigkeitsscores als auch einen höheren Basiswert für die negative Emotionalität (Montag et al., 2011). Im Vergleich zu homozygoten C-Allelträgern (CC) zeigten heterozygote Probanden (CT) höhere Punktzahlen bei der kognitiven Empathie und beim Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) insgesamt (Wu et al., 2012).

Des Weiteren fand sich eine nominell signifikante Assoziation zwischen diesem SNP und der Diagnose von *autism spectrum disorder* (ASD) in familiären Probandengruppen (Campbell et al., 2011).

In einer Fall-Kontrollstudie, die einen möglichen Zusammenhang von neun verschiedenen SNPs des OXTR-Gens und dem Asperger Syndrom untersuchte, fand sich eine Assoziation der Erkrankung mit dem SNP rs2268498. Die *minor allele frequency* (MAF), also die Häufigkeit des seltener vorkommenden Allels, lag dabei bei 0,227 für das C-Allel (Di Napoli et al., 2014).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass sich C-Allelträger stärker auf negative Emotionen konzentrieren. Dies spiegelt sich in der Beurteilung versehentlich

begangenen Leids wider. Hingegen lassen sich TT-Genotypen des SNP OXTR *rs2268498* weniger von solchen negativen Emotionen beeinflussen und entwickeln rationalere Problemlösungen. Eventuell geht eine verminderte mRNA-Expression für den Oxytocinrezeptor und eine wahrscheinlich verringerte Expression der Rezeptoren an den Erfolgszellen mit einer effizienteren Signaltransduktion von Oxytocin einher. Dies läge daran, dass eine geringere Anzahl von Rezeptoren einfacher vollbesetzt werden kann (Shankaran et al., 2007). So könnte man von einem prosozialen Effekt des T-Allels auf das Verhalten und die moralische Beurteilung des Individuums ausgehen. Weiterführend kann von einer Assoziation des C-Allels mit dem Asperger Syndrom ausgegangen werden. Dies führt zu der Hypothese, dass das C-Allel ein Risikoallel darstellt. Höchstwahrscheinlich zeigt sich dies in erster Linie bei homozygoten C-Allelträgern (CC).

Für die drei verschiedenen SNPs OXTR *rs2254298*, *rs53576* und *rs2268498* liegen bislang einige Forschungsergebnisse und darauf basierende Hypothesen zum Zusammenhang zwischen sozialen Verhaltensweisen, dem Empathievermögen sowie weiterführend mit bestimmten psychiatrischen Erkrankungen vor. Jedoch sind die Ergebnisse teilweise sehr inkonsistent. Das Ziel dieser Studie ist es, den Zusammenhang zwischen den spezifischen SNPs und der mit bestimmten Tests gemessenen Empathiefähigkeit genauer zu untersuchen.

### **1.3 Ziel der Untersuchung**

Bisher wurde der Begriff der Empathie als ein multidimensionales Konzept vorgestellt, dessen Dimensionen aus affektiven Anteilen (der eigenen emotionalen Reaktion auf den Gemütszustand eines anderen) und kognitiven Anteilen (das Verstehen mentaler Zustände anderer, „*Theory of Mind*“ (ToM)) bestehen. Dem zugrunde liegen neuronale Schaltkreise und Strukturen, wie etwa das Spiegelneuronensystem, das limbische System sowie die Amygdala. Weiterhin nehmen feste Faktoren wie das jeweilige Geschlecht, das Alter sowie der Genotypus Einfluss auf die individuelle Empathie. In Studien zeigte sich eine stärkere Ausprägung affektiver Empathie bei Frauen. Derart deutliche Unterschiede waren jedoch nicht bei der kognitiven Empathie zu finden. Darüber hinaus scheint die Empathiefähigkeit im Alter zuzunehmen. Von großer

Bedeutung für die menschliche Fähigkeit zur Empathie auf neuronaler Ebene ist das Peptidhormon Oxytocin (OT), ein aus der Neurohypophyse stammender Transmitter, der empathisches Verhalten begünstigt oder verbessert, wenn nicht sogar dessen Grundlage darstellt. Die Wirkung des OTs wird durch seinen spezifischen G-Proteingekoppelten Rezeptor OXR vermittelt. Bei der genetischen Kodierung des OXR finden sich verschiedene Varianten an speziellen Genloci, die für eine Aminosäure kodieren, sogenannte Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs). Dabei wurden die drei Oxytocinrezeptor(OXTR)-SNPs *rs2254298*, *rs53576* und *rs2268498* näher betrachtet. Zu der Frage, inwiefern diese emotionalen Endophänotypen einen Einfluss auf die Empathiefähigkeiten und –empfindungen Einzelner haben, gibt es bislang nur wenige Studien. Sie führten jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen.

In der vorliegenden Studie wurde mittels standardisierter Fragebögen und Testverfahren die Empathiefähigkeit von 541 gesunden männlichen und weiblichen Probanden im Erwachsenenalter getestet und eine Genotypisierung bezüglich dieser drei Oxytocinrezeptor-SNPs vorgenommen. Anschließend erfolgte eine Untersuchung der Effekte von Genotyp, Altersgruppe und Geschlecht auf die Empathiefähigkeit.

Die eingesetzten Testverfahren messen die Empathiefähigkeit anhand von standardisierten Fragen und visuellen Stimuli.

Folgende Fragestellungen wurden dabei untersucht:

- 1.) Gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der affektiven und kognitiven Empathiefähigkeit?
- 2.) Gibt es einen Effekt des Alters auf die affektive und kognitive Empathiefähigkeit?
- 3.) Beeinflusst die genetische Variation des Oxytocinrezeptorgens die affektive und kognitive Empathiefähigkeit?

Die Empathie ist eine Eigenschaft, deren Ausprägung und Entwicklung von vielen Faktoren abhängt (Bartz et al., 2011). Unter dem Einfluss innerer und äußerer Faktoren ist sie Veränderungen und Entwicklungen unterworfen. Aufgrund des heutigen Forschungsstandes gehen wir (1) von geschlechtsspezifischen Empathieunterschieden mit einem empathischeren Verhalten bei Frauen aus. Dabei spielen jedoch auch die sozialen Erwartungen eine Rolle, sodass möglicherweise bei den Selbsteinschätzungsfragebögen zur Empathie größere Unterschiede zwischen den

Geschlechtern zu messen sind als mit einem objektiven Testverfahren. Weiterhin gehen wir (2) von einem stärkeren Herausbilden der Empathie mit zunehmendem Alter aus. Dies könnte möglicherweise aufgrund von persönlichen Erfahrungen geschehen. Diese Entwicklung ist allerdings limitiert durch die kognitiven Fähigkeiten, die im Alter abnehmen. (3) Nicht zuletzt ist davon auszugehen, dass die Risikoallele des OXTR, die mit autistischen Erkrankungen assoziiert zu sein scheinen, auch eine deutlich messbare negative Auswirkung auf die Empathie haben könnten. Dabei ist eine deutliche Diskrepanz zwischen der affektiven und kognitiven Empathie wahrscheinlich, wobei insbesondere die affektive Empathie bei Risikoallelträgern weniger gut ausgebildet sein müsste.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datenerhebung**

Die Studie wurde von November 2010 bis Juni 2011 am *Dahlem Institute for Neuroimaging of Emotion (D.I.N.E.)* an der Freien Universität zu Berlin durchgeführt, nachdem die zuständige Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin nach Vorlage des Studienprotokolls der Durchführung zugestimmt hatte. Die Richtlinien der Ethikkommission wurden beachtet und alle klinischen Untersuchungen in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

#### **2.1.1 Patientenstichprobe**

An der Studie nahmen 541 gesunde männliche und weibliche Probanden teil. Die Probanden wurden per Random-Wahl aus einer bereits bestehenden Datenbank des Forschungsclusters ausgewählt sowie über Aushänge und Annoncen angeworben.

Voraussetzung für die Teilnahme waren psychische und physische Gesundheit und ein Alter von 18 bis 89 Jahren. Alle Probanden beherrschten die deutsche Sprache auf Muttersprachenniveau. Entsprechend der Diagnosekriterien eines strukturierten klinischen Interviews (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, M.I.N.I., Sheehan et al., 1998) auf Basis des DSM – IV (*Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association, 1994) bestanden zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Zudem erfolgte der Ausschluss im Falle einer Angabe schwerer internistischer Erkrankungen sowie bei Hinweisen auf Drogen- oder Alkoholmissbrauch mittels eines Fragekatalogs. Um sicherzustellen, dass die Probanden über ähnliche kognitive Fähigkeiten verfügten, wurde der Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) zur Einschätzung intellektueller Fähigkeiten genutzt (Lehrl, 2005).

Die Empathie wurde mit dem Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen zur Empathie (SPF, Paulus 2009) und dem *Empathy Quotient* (EQ, Baron-Cohen und Wheelwright, 2004) sowie mit dem *Multifaceted Empathy Test* (MET, Dziobek et al. 2008) gemessen.

## **2.2 Versuchsplan**

Es fand im Vorfeld der Testung eine detaillierte mündliche und schriftliche Aufklärung der Probanden über den Versuchsablauf, die durchzuführenden Untersuchungen sowie über die bestehende Probandenversicherung statt. Die zuvor erfolgte Aufklärung, ihr schriftliches Einverständnis und die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme wurden von den Probanden jeweils durch ihre Unterschrift bestätigt. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Untersuchung jederzeit ohne Nachteil für die eigene Person und ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden kann. Die Untersuchungen wurden nur bei Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung durchgeführt. Für ihre Mitwirkungen erhielten alle Probanden eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

## **2.3 Psychometrische Testung**

### **2.3.1 *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I., German version 5.0.0)**

Der M.I.N.I. stellt einen Fragebogen dar, der die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen nach den Kriterien des DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) erfasst. Die Fragen zielen auf affektive und somatoforme Störungen, Depressivität, Angststörungen und Psychosen ab (Ackenheil et al., 1999). Da bei psychisch erkrankten Personen die Empathiefähigkeit verändert sein kann, war die psychische Gesundheit Grundvoraussetzung zur Teilnahme am Experiment.

### **2.3.2 Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest B (MWT-B)**

Zur Schätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus eines jeden unserer Probanden verwendeten wir den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (auch MWT-B). Dieser Test dient einer raschen Erfassung des Intelligenzquotienten (IQ) und misst insbesondere das Niveau der kristallinen Intelligenz. Das B steht dabei für die Parallelversion des Tests (Lehrl, 2005).



Der Test besteht aus insgesamt 37 Items. Jedes Item entspricht einer Zeile, die eine Reihe von fünf durch einen Bindestrich voneinander getrennten Wörtern beinhaltet. Von den Wörtern existiert tatsächlich immer nur jeweils eines im umgangs- oder wissenschaftssprachlichen Gebrauch. Bei den anderen vier Wörtern handelt es sich um fiktive Neukonstruktionen. Die Items sind unterschiedlich anspruchsvoll zu lösen und ihrem jeweiligen Schwierigkeitsgrad entsprechend von leicht nach schwer angeordnet (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Drei Zeilen aus dem MWT-B.

Der Test wurde einzeln von jedem Probanden am PC absolviert. In Form eines Multiple Choice-Tests wurden die Probanden vor der Bearbeitung dazu angehalten, immer das richtige, tatsächlich existente Wort auszuwählen. Die Ermittlung des jeweiligen standardisierten IQ (IQ-Punkte, Standardwert und Prozentrang) erfolgt anschließend anhand der Gesamtzahl aller richtig angekreuzten Items durch den Vergleich mit den Leistungen einer repräsentativen Stichprobe deutschsprachiger Erwachsener im Alter von 20 bis 64 Jahren ( $N = 1952$ ).

## **2.4 Messung der Empathie**

Zur Erfassung der individuellen Empathie nutzten wir zwei verschiedene anerkannte Selbstbeurteilungs-Fragebögen und einen objektiven Test, der mit Fotos von Menschen in realen Umgebungen arbeitet. Alle drei Tests erfassen beide Dimensionen der Empathie, sowohl die affektive als auch die kognitive Empathie.

### 2.4.1 *Empathy Quotient (EQ)*

Um die individuellen Unterschiede der Empathiefähigkeit der Probanden zu messen, wurde der *Empathy Quotient (EQ)* eingesetzt (Baron-Cohen und Wheelwright, 2004). Dabei handelt es sich um einen Fragebogen mit insgesamt 60 Items, die sich wiederum in zwei Typen unterteilen: 40 Empathie-Items und 20 Kontroll-Items. Die Kontroll-Items dienen dabei der Erfassung eines möglichst wahrheitsgetreuen Wertes der Empathie des jeweiligen Probanden. Sie helfen bei der Bewertung, ob eine Testperson ehrlich und nicht nur im Sinne der sozialen Erwünschtheit antwortet. In jedem Item kann die Testperson 0, 1 oder 2 Punkte erreichen, so dass ein maximaler Score von 80 und ein minimaler Score von 0 Punkten erlangt werden kann. Dabei wurden die Punkte auf die jeweils vier verschiedenen Valenzen der Aussagen so verteilt, dass die Höhe des erreichten Scores mit der persönlichen Empathie korreliert. Je höher der Score, desto größer ist die individuelle Empathiefähigkeit einzuschätzen.

Bei den Items handelt es sich um Aussagen, welche die Testperson mit vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten unterschiedlich stark bejahen oder verneinen kann. Die vier verschiedenen Valenzen sind dabei starke Ablehnung (SA), Ablehnung (A), Zustimmung (Z) und starke Zustimmung (SZ). Jeweils zwei Antwortmöglichkeiten werden nach dem Fragebogen-Schlüssel mit 0 Punkten belegt, für die beiden anderen erhält man jeweils einen oder zwei Punkte (*siehe Abbildung 6*).

Der Test wurde von den Probanden am PC absolviert. Alle Probanden wurden darauf hingewiesen, dass es kein Falsch oder Richtig bei den Angaben zu den jeweiligen Aussagen gibt. Sie wurden dazu angehalten, so wahrheitsgemäß wie möglich zu antworten.

Der EQ erwies sich bisher als valides, zuverlässiges und konsistentes Messinstrument und konnte insbesondere signifikante Unterschiede in der Empathiefähigkeit von Probanden mit psychiatrischen Erkrankungen, wie dem Asperger Syndrom und Autismus, im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen (Baron-Cohen and Wheelwright, 2004).

**UM EINE GÜLTIGE AUSWERTUNG ZU ERMÖGLICHEN, MÜSSEN SIE JEDE FRAGE BEANTWORTEN.**

Beispiele

E1. Es würde mich sehr aufregen, wenn ich nicht jeden Tag Musik hören könnte.	stimme voll und ganz zu	stimme eher zu	stimme eher nicht zu	stimme überhaupt nicht zu
E2. Ich rede mit meinen Freunden lieber am Telefon, statt ihnen Briefe zu schreiben.	stimme voll und ganz zu	stimme eher zu	stimme eher nicht zu	stimme überhaupt nicht zu
E3. Ich habe kein Bedürfnis, andere Teile der Welt zu bereisen.	stimme voll und ganz zu	stimme eher zu	stimme eher nicht zu	stimme überhaupt nicht zu
E4. Ich lese lieber, als zu tanzen.	stimme voll und ganz zu	stimme eher zu	stimme eher nicht zu	stimme überhaupt nicht zu

**Abbildung 6:** Beispiel aus dem EQ (*Empathy Quotient*).

### 2.4.2 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF)

Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF; auch bekannt unter dem englischen Namen *Interpersonality Reactivity Index*, kurz *IRI*) stellt einen der am häufigsten in der Praxis genutzten Fragebogen zur Messung der Empathie dar (Paulus, 2009). Die deutsche Version nach dem englischsprachigen Original von Davis (1980, 1983) wurde nach einer mehrfachen Überarbeitung auf der Basis faktorenanalytischer Ergebnisse und durch Umformulierung in der Übersetzung erstellt und liefert gute Kennwerte bei der Reliabilität, der Validität und der Itemtrennschärfe (Paulus, 2009).

Zur Erfassung der Empathie wird dieser Begriff als Konzept verstanden, welches im formalen Testaufbau in vier zueinander in Beziehung stehende Subgruppen unterteilt wird: *Empathic Concern* (EC), *Perspective Taking* (PT), *Fantasy* (FS) und *Personal Distress* (PD) (zu deutsch frei übersetzt als Perspektivenwechsel, Fantasie, empathische Sorge und persönliches Leid).

Die EC-Skala dient der Messung fremdorientierter Gefühle wie Mitleid oder Sorge um notleidende Personen. Hierbei ist der Zusammenhang zu anderen Maßen der Emotionalität und Soziabilität theoretisch nicht klar (Beispiel: „Ich empfinde oft

warmherzige Gefühle für Leute, denen es weniger gut geht als mir.“). PT misst die Fähigkeit, sich spontan in die psychologische Perspektive eines Anderen in einer bestimmten Situation zu versetzen. Laut Davis geht die Tendenz, diese Fähigkeit einzusetzen, mit einer besseren sozialen Akzeptanz und eines daraus resultierenden höheren Selbstwertgefühls einher (Beispiel: „Ich versuche, bei einem Streit zuerst beide Seiten zu verstehen, bevor ich eine Entscheidung treffe“). Die FS erfasst die Fähigkeit, sich in die Gefühlswelt von fiktiven Figuren in Filmen und Romanen zu versetzen und ist daher unter emotionalen Aspekten zu betrachten. Der FS-Wert steht dabei in keiner Beziehung zu interpersonalen Fähigkeiten, insbesondere nicht zum Konstrukt Selbstwert. Vielmehr stellt er ein Maß zur Stärke von Emotionalität dar. Eine Beziehung zwischen der FS und der Sensitivität gegenüber Anderen ist darüber hinaus nicht zu erwarten (Beispiel: „Die Gefühle einer Person in einem Roman kann ich mir oft sehr gut vorstellen.“). Die PD-Skala misst die auf sich selbst bezogenen Gefühle wie Unruhe und Unwohlsein in engen interpersonalen Situationen und ist somit klar negativ korreliert mit Maßen für soziale Verhaltensweisen. Einige Autoren interpretieren die PD-Skala auch als Maß der Emotionsregulation (Baron-Cohen und Wheelwright, 2004) (Beispiel: „In Notfallsituationen fühle ich mich ängstlich und unbehaglich.“). Somit misst der SPF drei emotionale (EC, PD und FS) und einen kognitiven Empathie-Faktor (PT) (Paulus, 2009).

Die Messung selbst erfolgte anhand von insgesamt 16 den verschiedenen Subtypen zugeordneten Fragen. Jeweils vier Items werden dabei zur Messung von je einem der vier Subtypen genutzt. Die Probanden mussten anhand einer numerischen Skala antworten. Je höher die Zahl, desto größer war die Zustimmung. Mit 1 (--) wurde „trifft gar nicht zu“ bewertet, mit 5 (++) „trifft sehr gut zu“. Die drei Werte dazwischen waren 2 (-), 3 (0) und 4 (+). Die Empathiefähigkeit ergibt sich dabei aus der Addition von PT, FS und EC ( $EM = PT + FS + EC$ ). Der Gesamtscore errechnet sich durch die Subtraktion von PD von der Empathiefähigkeit ( $Gesamtscore = EM - PD$ ).

Der Test wurde von den Probanden manuell anhand von gedruckten Fragebögen absolviert. Alle Probanden wurden darauf hingewiesen, dass es kein Falsch oder Richtig bei den Angaben zu den jeweiligen Aussagen gibt. Sie wurden dazu angehalten, so wahrheitsgemäß wie möglich zu antworten (*siehe Abbildung 7*).

2	Ich empfinde oft warmherzige Gefühle für Leute, denen es weniger gut geht als mir.	1 (-)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
6	Die Gefühle einer Person in einem Roman kann ich mir oft sehr gut vorstellen.	1 (-)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
7	In Notfallsituationen fühle ich mich ängstlich und unbehaglich.	1 (-)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
10	Ich versuche, bei einem Streit zuerst beide Seiten zu verstehen, bevor ich eine Entscheidung treffe.	1 (-)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
11	Wenn ich sehe, wie jemand ausgenutzt wird, glaube ich, ihn schützen zu müssen.	1 (-)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
12	Manchmal fühle ich mich hilflos, wenn ich inmitten einer sehr emotionsgeladenen Situation bin.	1 (-)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
14	Ich versuche manchmal, meine Freunde besser zu verstehen, indem ich mir vorstelle, wie die Dinge aus ihrer Sicht aussehen könnten.	1 (-)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)
20	Nachdem ich einen Film gesehen habe, fühle ich mich manchmal so, als ob ich eine der Personen aus diesem Film sei.	1 (-)	2 (-)	3 (o)	4 (+)	5 (++)

**Abbildung 7:** Ausschnitt aus dem SPF-Fragebogen. Es soll die jeweils zutreffendste Antwort angekreuzt werden.

### 2.4.3 Multifaceted Empathy Test (MET)

Im Zuge dieser Studie wurde der *Multifaceted Empathy Test* (MET) zur objektiven Erfassung der Empathie genutzt (Dziobek et al., 2008). Dieser ermöglicht die multidimensionale Messung sowohl kognitiver als auch emotionaler Empathie (in dieser Arbeit vornehmlich als affektive Empathie bezeichnet) und besitzt aufgrund der Verwendung fotorealistischer Stimuli eine höhere externe Validität als die Selbsteinschätzungs-Fragebögen. Darüber hinaus bietet der MET die Möglichkeit, die Wirkung sowohl positiver als auch negativer Stimuli, also Stimuli verschiedener Valenz, zu bewerten (Edele et al., 2008).

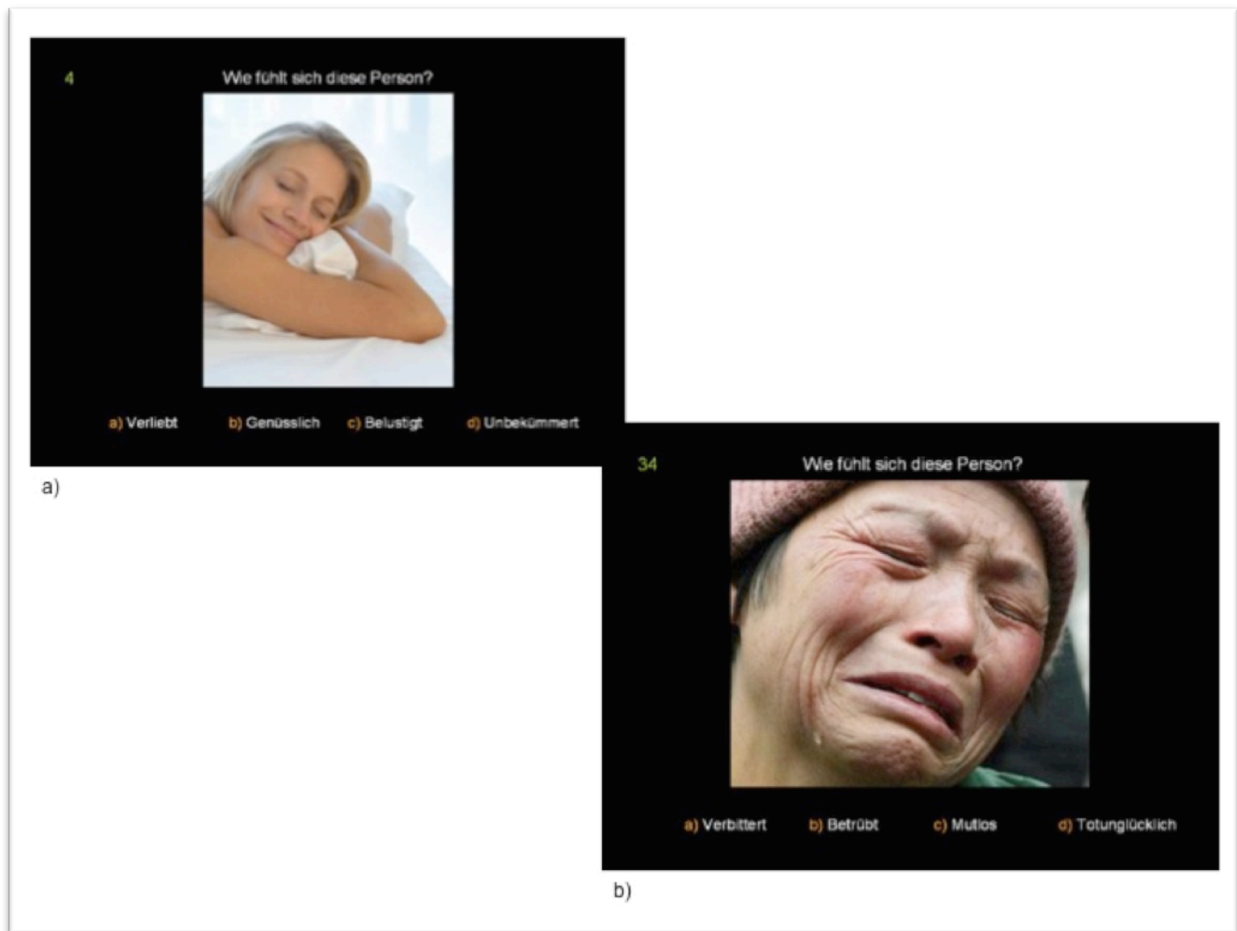
Die Durchführung erfolgte am PC. Den Probanden wurden 23 verschiedene Stimuli in Form von Fotos von Personen in natürlicher Umgebung präsentiert. Jeder Stimulus wurde dabei dreimal mit verschiedenen Fragen wiederholt. Dies führte dazu, dass jedem Probanden insgesamt 69 Stimuli präsentiert wurden. Die Fotos zeigten Personen in verschiedenen emotionalen Befindlichkeiten, wobei die Anzahl der präsentierten

positiven und negativen Emotionen ausgeglichen war. Die Darstellung der Emotionen erfolgte über Gesichtsausdruck, Körpersprache und den Kontext (natürliche Umgebung). Dabei lag eine Variabilität betreffend des Alters, Geschlechts und der Ethnie der dargestellten Person vor. Die zu einem Bild jeweils getrennt gestellten drei Fragen messen drei verschiedene Dimensionen der Empathiefähigkeit – die *kognitive Empathie (K)*, die *explizite emotionale Empathie (EE)* und die *implizite emotionale Empathie (EI)*. Da die Stimuli unterschiedliche Valenzen haben, gibt es eine Unterteilung der Dimensionen in positive und negative Wertigkeit (*K+*, *K-*, *EE+*, *EE-*, *EI+*, *EI-*). Für jede Dimension wird ein kombinierter Wert gebildet, der sich aus beiden Valenzen einer Dimension zusammensetzt (*K*, *EE*, *EI*). Den Probanden wurden je 10 Stimuli einer Dimension präsentiert, bevor eine neue Frage und somit eine neue Dimension abgefragt wurde. Die Zeit der Präsentation war von den Probanden eigenständig steuerbar. Die Testdauer betrug durchschnittlich etwa 40 Minuten.

#### **2.4.3.1 Kognitive Empathie**

Um die *kognitive Empathie* zu erfassen, wird den Probanden im MET folgende Frage gestellt: „Wie fühlt sich diese Person?“ Anschließend gibt es vier Antwortmöglichkeiten im Multiple-Choice-Stil. Von den vier Antwortmöglichkeiten entspricht eine der emotionalen Befindlichkeit der gezeigten Person, die anderen drei Antwortmöglichkeiten sind nicht zutreffend. Wie bereits oben beschrieben, werden während der Untersuchung Bilder mit positiver emotionaler Wertigkeit und negativer emotionaler Wertigkeit gezeigt (*siehe Abbildung 8*).

Entsprechend ist es möglich, die kognitive Empathie eines Probanden abhängig von der emotionalen Valenz zu beurteilen. Es ergeben sich somit für jeden Probanden drei Werte für kognitive Empathie: einen für positive Valenzen (*K+*), einen für negative Valenzen (*K-*) und einen kombinierten Wert aus positiven und negativen Valenzen (*K*). Folglich war es den Probanden möglich für jede Valenz bei 30 dargebotenen Stimuli maximal 30 richtige Antworten zu geben.

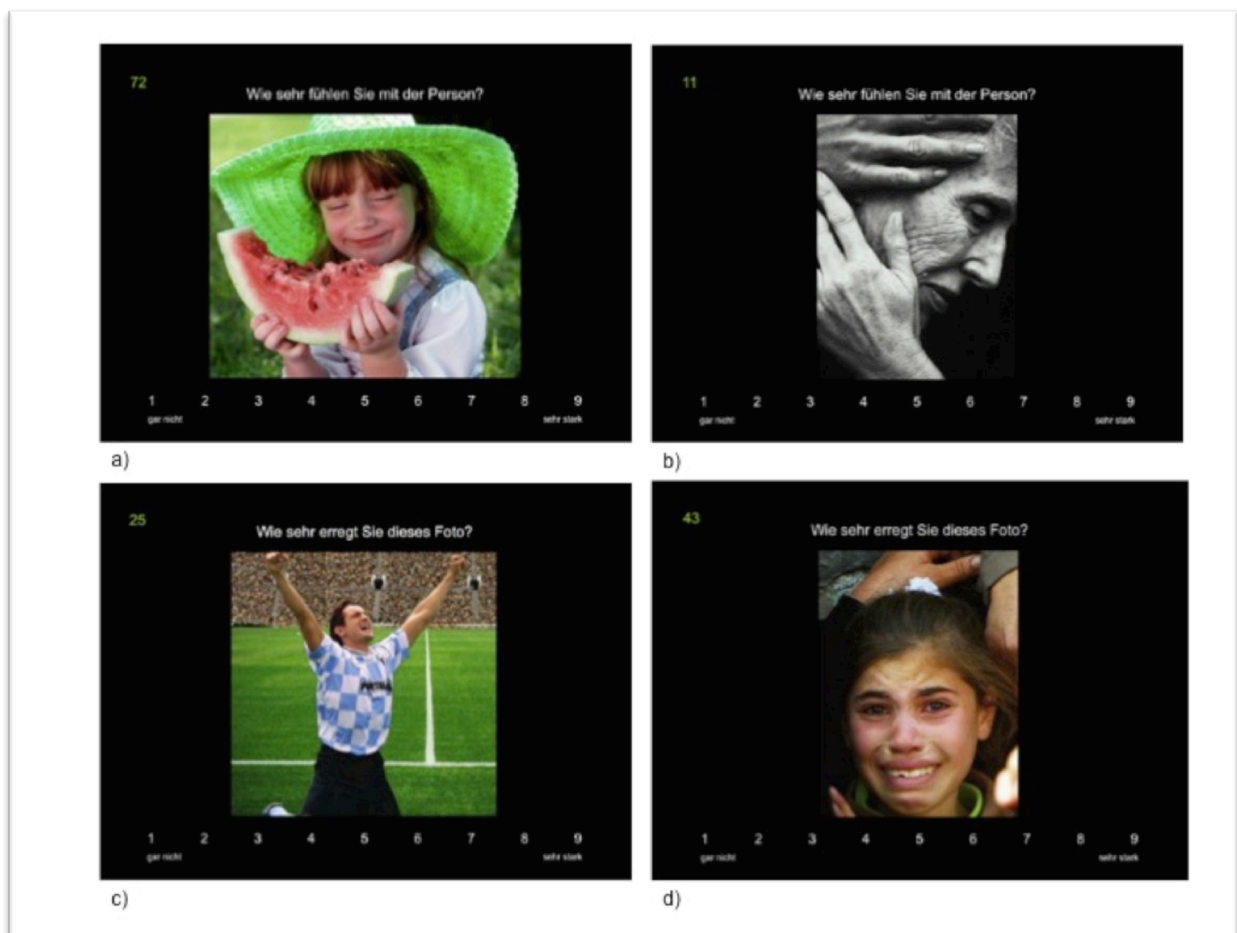


**Abbildung 8:** Beispiele der Bilder beim MET zur Messung a) der *kognitiven Empathie mit positiver Wertigkeit (K+)*, b) der *kognitiven Empathie mit negativer Wertigkeit (K-)*. Die Arbeitsanweisung stand dabei rechtsseitig neben den Beispielen geschrieben.

#### 2.4.3.2 Emotionale/Affektive Empathie

Die emotionale Empathie wird weiterhin in *explizite* und *implizite emotionale Empathie* unterteilt. In unserer Studie wird sie in erster Linie als *affektive Empathie* bezeichnet. Zur Erfassung der *expliziten emotionalen Empathie* wird die Szene als Außenstehender bewertet und beispielsweise gefragt, wie betroffen man im Zusammenhang mit dem gezeigten Bild für die Person ist (zum Beispiel: „Wie betroffen macht Sie die auf dem Bild gezeigte Situation?“). Die Probanden antworten anhand einer visuellen Analogskala von 1 (gar nicht) bis 9 (sehr stark). Es werden Bilder mit positiver und negativer emotionaler Wertigkeit gezeigt. Daraus ergeben sich 20 Einzelwerte für die

Bilder mit positiven und 20 Einzelwerte für die Bilder mit negativen Emotionen aus denen der entsprechende Mittelwert errechnet wird. Dieser Mittelwert nimmt folglich einen Wert zwischen eins und neun an. Zusätzlich wird der kombinierte Mittelwert aus beiden Valenzen errechnen. Es ergeben sich die drei Werte  $EE+$ ,  $EE-$  und  $EE$ . Bei der Beantwortung haben sozial erwünschte Antwortmuster einen großen Einfluss. Dieser durch eine selbstreflektierende Beantwortung empathischer Fragestellungen entstehende Bewertungsfehler der Empathiefähigkeit soll mithilfe impliziter Fragen minimiert werden (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Beispiele der beim MET gezeigten Bilder zur Messung a) *explizite emotionale Empathie mit positiver Wertigkeit ( $EE+$ )*, b) *explizite emotionale Empathie mit negativer Wertigkeit ( $EE-$ )*, c) *implizite emotionale Empathie bei positiver Wertigkeit ( $iE+$ )* und d) *implizite emotionale Empathie bei negativer Wertigkeit ( $iE-$ )*



Dabei zielt die implizite Fragestellung auf die Bewertung der persönlichen Erregung, die das jeweilige Bild bei dem Probanden hervorruft (zum Beispiel: „Wie ruhig/erregt fühlen Sie sich beim Betrachten dieses Bildes?“). Es handelt sich also um eine indirekte Empathiewahrnehmung durch die von den Probanden selbst erlebte Erregung, die ebenfalls auf einer neunfach abgestuften visuellen Analogskala von 1 (gar nicht) bis 9 (sehr stark) angegeben wird. Analog zur expliziten emotionalen Empathie ergeben sich drei Werte: *EI+*, *EI-* und *EI*.

Durch die indirekte Fragestellung soll eine Verzerrung bei der Erfassung der jeweiligen Empathiefähigkeit verhindert werden, indem die Beantwortung der Fragen weniger im Sinne der sozial erwünschten Verhaltensmuster erfolgen soll.

## **2.5 Genotypisierung**

Allen Probanden wurden entweder vor oder nach der Testung sechs EDTA-Röhrchen à 10 ml Blut entnommen. Die genetische Typisierung anhand der SNPs OXTR *rs2254298*, *rs53576* und *rs2268498* erfolgte anschließend aus dem abgenommenen Vollblut unter Verwendung von IPLEX®Reagents MassARRAY®. Dabei wird mit einer lokus-spezifischen PCR-Amplifikation begonnen, gefolgt von einer Extension der einzelnen Basen der SNP-Region mithilfe spezieller Primer. Anschließend werden die SNP-Allele mit der MALDI-TOF Massen-Spektrometrie identifiziert (Gabriel et al., 2009).

## **2.6 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der Fragebögen und der emotionalen Bewertung der Stimuli während der Testung am PC erfolgte mithilfe des Statistik-Programmes SPSS 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS. Inc., Chicago, IL, USA).

Die erhobenen Werte aus den Fragebögen wurden mithilfe multivariater Varianzanalysen (MANOVAs) mit den festen Faktoren Geschlecht (männlich oder weiblich), Altersgruppe (die Einteilung der Altersgruppen erfolgte dabei in zwei Gruppen: 18 bis 30 Jahre und 31 bis 59 Jahre) und Genotyp (homozygote Minor- oder Majorallelträger und heterozygote Allelträger der drei SNP OXTR *rs2254298*, *rs53576*

und rs2268498) sowie den Daten aus EQ, SPF und MET als abhängige Variablen ausgewertet.

Beim Auftreten signifikanter Haupt- oder Interaktionseffekte in den verschiedenen MANOVAs wurden weiterhin vergleichende *t*-Tests für unabhängige Stichproben zwischen und innerhalb der festen Faktoren durchgeführt.

Sämtliche statistischen Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  durchgeführt. Beim Vorliegen von *p*-Werten zwischen 0.05 und 0.1 wurden diese als Trend bewertet. Es wurden keine Adjustierungen für multiples Testen vorgenommen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stichprobe

An der Studie nahmen 541 gesunde, männliche und weibliche Probanden teil (Alter  $44.47 \pm 19.41$ ; Altersspanne 18 - 89 Jahre; IQ  $113.90 \pm 12.73$ ).

Von den 541 Probanden haben 80 männliche Probanden im Rahmen einer anderen Fragestellung randomisiert und doppel-blind Oxytocin oder ein Placebo in Form eines Nasensprays appliziert bekommen. Da die Tests zur Einschätzung der Empathiefähigkeit teilweise in das Wirkungsintervall des verabreichten Oxytocins oder Placebos fielen, wurden die betroffenen Probanden nicht in die Datenauswertung mit einbezogen.

Bei 21 Probanden konnte aufgrund fehlenden Materials oder technischer Probleme keine Genotypisierung erfolgen. Es ergab sich für alle drei untersuchten SNPs unserer Probe ( $N = 520$ ) eine Verteilung gemäß des Hardy-Weinberg-Equilibriums. Dementsprechend ergaben sich für die drei verschiedenen SNPs unterschiedlich große Gruppen von homo- und heterozygoten Allelträgern. Um Ergebnisse mit einer möglichst großen Aussagekraft zu erhalten, wurden für die Auswertung nur die SNPs der homo- oder heterozygoten Allelträgergruppen mit einer jeweiligen Stichprobengröße von mindestens  $N = 30$  bei jeweils einem Geschlecht hinzugezogen. Aufgrund dieses Kriteriums mussten wir sowohl den SNP *rs2254298* mit einer homozygoten Minorallelträgergruppe von  $N = 6$  als auch *rs53576* mit einer homozygoten Minorallelträgergruppe von  $N = 42$  ausschließen (siehe Tabelle 1 und 2). Entsprechend wurde lediglich der Einfluss des SNP *rs2268498* auf die Empathie untersucht.

SNPs	Genotyp	Häufigkeiten
<b>OXTR rs2254298</b>	AA	6*
	AG	86
	GG	419
<b>OXTR rs53576</b>	AA	42*
	AG	227
	GG	244
<b>OXTR rs2268498</b>	CC	102
	CT	256
	TT	162

**Tabelle 1:** Häufigkeiten der drei SNPs OXTR *rs2254298*, *rs53576* und *rs2268498*. Die mit \* markierten Zahlen entsprachen nicht dem Kriterium von einer Anzahl von Genotypen über 30 bei jeweils einem Geschlecht.

Entsprechend des Hardy-Weinberg-Equilibriums lagen unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen der drei Genotypen des OXTR *rs2268498* vor (siehe Tabelle 2). Die häufigste Allelkombination waren die heterozygoten CT-Allelträger, die homozygote CC-Allelträger hatten die geringste Häufigkeit.

SNP	Minorallel / Majorallel	MAF	HWE, $p$ -Wert	Genotypen
<b><i>rs2268498</i></b>	C / T	0.44	0.56	CC: 102 CT: 256 TT: 162

**Tabelle 2:** Darstellung der Minor- und Majorallele des SNP (*single nucleotide polymorphism*), sowie die MAF (*minor allele frequency*) und das HWE (Hardy-Weinberg-Equilibrium). Das "rs" steht für *reference SNP ID number*.

Um eine bestmögliche Normalverteilung bei Alter und Geschlecht zu erhalten, wurden nur die Daten von Probanden im Alter von 21 bis 51 Jahren für die Auswertung mit einbezogen, die einen IQ von mindestens 90 und höchsten 137 hatten. Zudem sollten die Probanden einen EQ-Gesamtscore von 23 bis 65 Punkte erreicht haben. Entsprechend dieser Kriterien und der Verteilung von Geschlecht sowie der Normalverteilung von IQ und EQ erhielten wir eine reduzierte Anzahl an Probandendaten von  $N = 185$ , die in die Auswertung miteinbezogen worden sind (siehe *Tabelle 3*). Die letztendlich untersuchten Probandengruppen entsprachen dabei einander in Alters- und Geschlechtsverteilung.

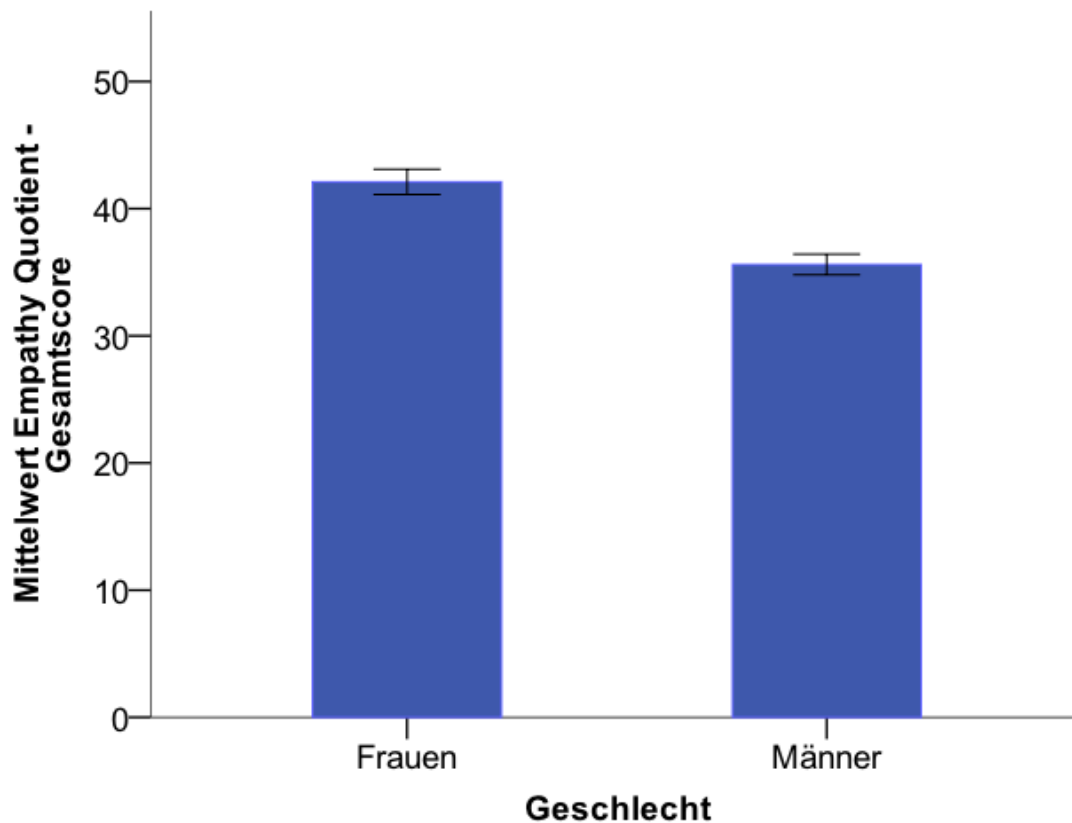
SNP	Genotyp	Geschlecht		Altersgruppe	
		Frauen	Männer	Jung	Alt
OXTR rs2268498	CC	28	31	38	21
	CT	30	33	31	32
	TT	30	33	31	32
<b>Gesamt</b>		88	97	100	85

**Tabelle 3:** Demographische Verteilung der in die Studie mit einbezogenen Stichprobe. Einteilung der Altersgruppen: jung (21 – 30 Jahre), alt (31 – 50 Jahre).

## 3.2 Haupteffekte

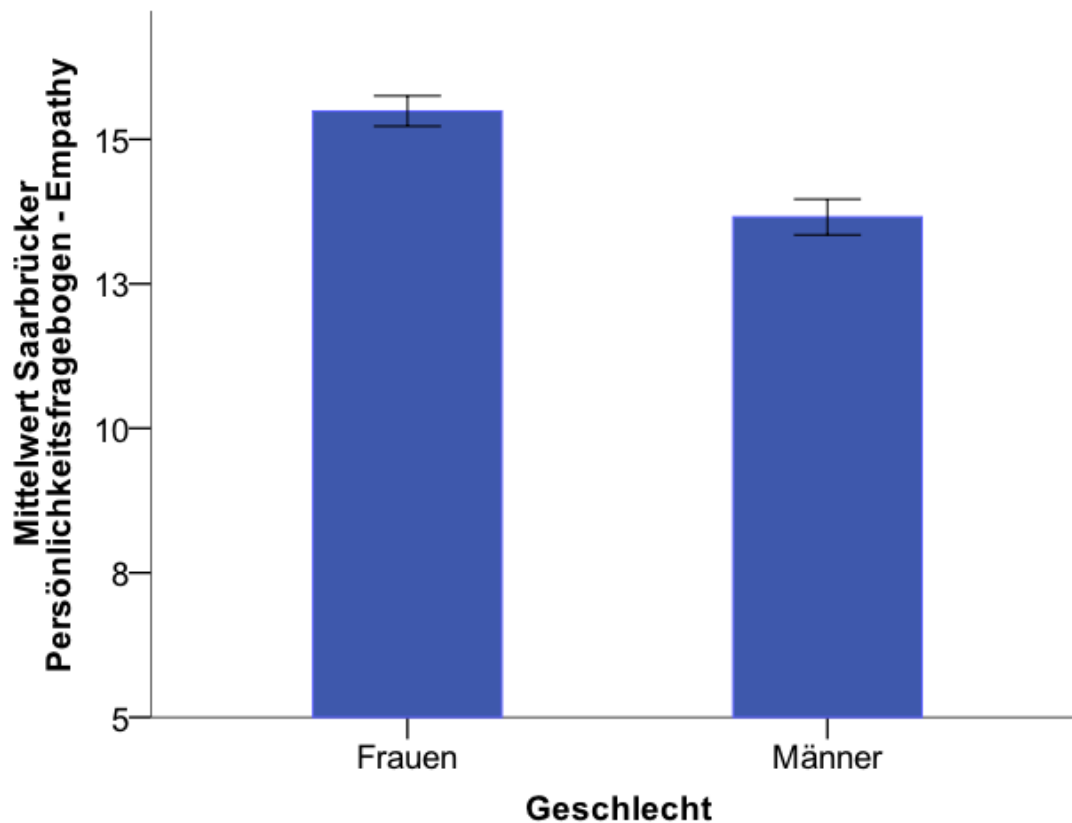
### 3.2.1 Haupteffekte des Faktors Geschlecht auf EQ, SPF und MET

Es gab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Geschlecht auf den EQ Gesamtscore [ $F(1) = 22.67, p = 0.000, \eta^2 = 0.118$ ], den EQ für *kognitive Empathie* [ $F(1) = 7.307, p = 0.008, \eta^2 = 0,041$ ], und den EQ *Emotionale Reaktivität* [ $F(1) = 21.468, p = 0.000, \eta^2 = 0.113$ ]. Dabei erreichten Frauen sowohl im EQ Gesamtscore ( $p = 0.000$ ; siehe *Abbildung 10*), im EQ für *kognitive Empathie* ( $p = 0.008$ ) als auch beim EQ *Emotionale Reaktivität* ( $p = 0.000$ ) signifikant höhere Ergebnisse als Männer.



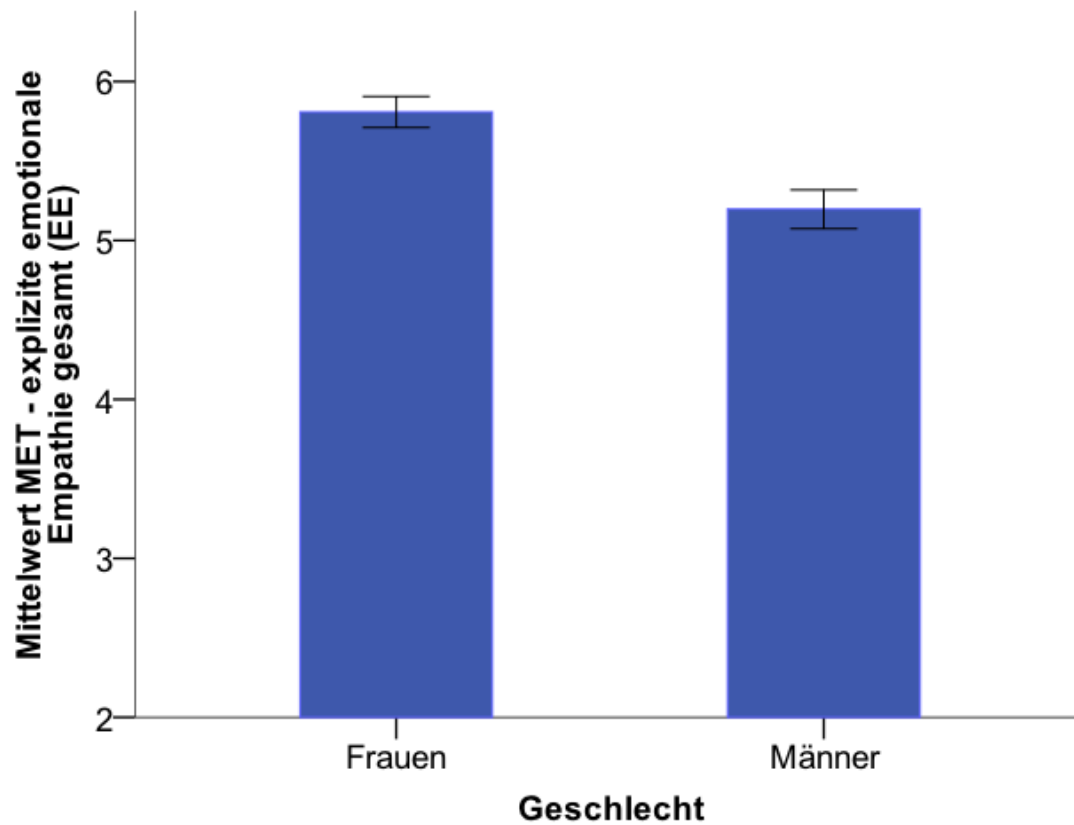
**Abbildung 10:** Haupteffekt des Faktors Geschlecht auf den Gesamtscore des *Empathy Quotient* (Fehlerbalken +/- 1 SD).

Wir fanden einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Geschlecht auf den SPF *Empathy*-Score [ $F(1) = 11.97$ ,  $p = 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.066$ ]. Dabei erlangten Frauen höhere Ergebnisse ( $p = 0.000$ ; siehe *Abbildung 11*). Zudem zeigt sich ein Trend beim SPF Gesamtscore [ $F(1) = 3.086$ ,  $p = 0.081$ ,  $\eta^2 = 0.18$ ] für ein bessere Abschneiden von Frauen.



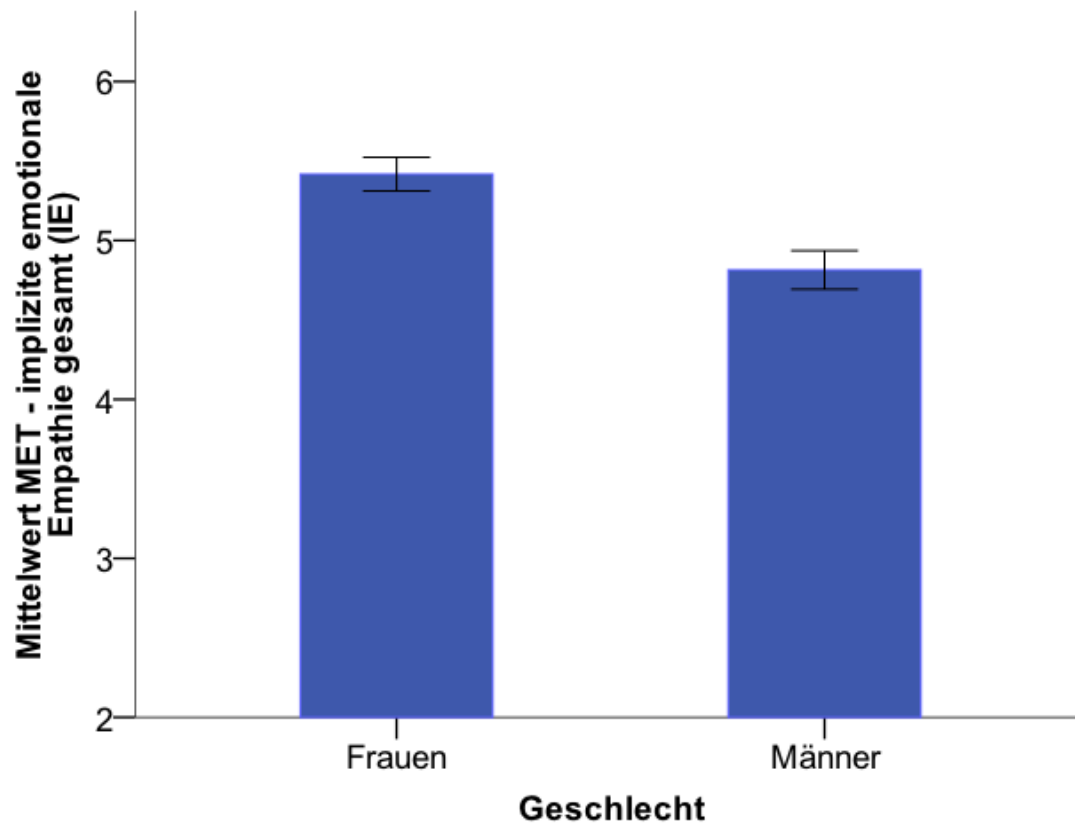
**Abbildung 11:** Haupteffekt des Faktors Geschlecht auf die Empathie im Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (Fehlerbalken +/- 1 SD).

Es gab signifikante Haupteffekte des Faktors Geschlecht auf die folgenden Subscores des MET: *explizite emotionale Empathie gesamt (EE; siehe Abbildung 12)* [ $F(1) = 10.584, p = 0.001, \eta^2 = 0.059$ ], *implizite emotionale Empathie gesamt (IE; siehe Abbildung 13)* [ $F(1) = 11.959, p = 0.001, \eta^2 = 0.066$ ], *explizite emotionale Empathie für positive Items (EE+)* [ $F(1) = 8.134, p = 0.005, \eta^2 = 0.046$ ], *explizite emotionale Empathie für negative Items (EE-)* [ $F(1) = 9.586, p = 0.002, \eta^2 = 0.054$ ], *implizite emotionale Empathie für positive Items (IE+)* [ $F(1) = 8.448, p = 0.004, \eta^2 = 0.048$ ], *implizite emotionale Empathie für negative Items (IE-)* [ $F(1) = 12.368, p = 0.001, \eta^2 = 0.68$ ] und bei der *kognitiven Empathie für positive Items (K+)* [ $F(1) = 6.106, p = 0.014, \eta^2 = 0.035$ ]. Bei allen genannten Testergebnissen hatten die Frauen die jeweils höhere Punktzahl ( $p(\text{MET} - \text{EE}) = 0.000$ ;  $p(\text{MET} - \text{IE}) = 0.000$ ;  $p(\text{MET} - \text{EE-}) = 0,000$ ;  $p(\text{MET} - \text{IE+}) = 0.002$ ;  $p(\text{MET} - \text{IE-}) = 0.000$ ; siehe Tabelle 3)



**Abbildung 12:** Haupteffekt des Faktors Geschlecht auf die *explizite emotionale Empathie gesamt (EE)* im *Multifaceted Empathy Test* (Fehlerbalken +/- 1 SD).





**Abbildung 13:** Haupteffekt des Faktors Geschlecht auf die *implizite emotionale Empathie gesamt (IE)* im *Multifaceted Empathy Test* (Fehlerbalken +/- 1 SD).

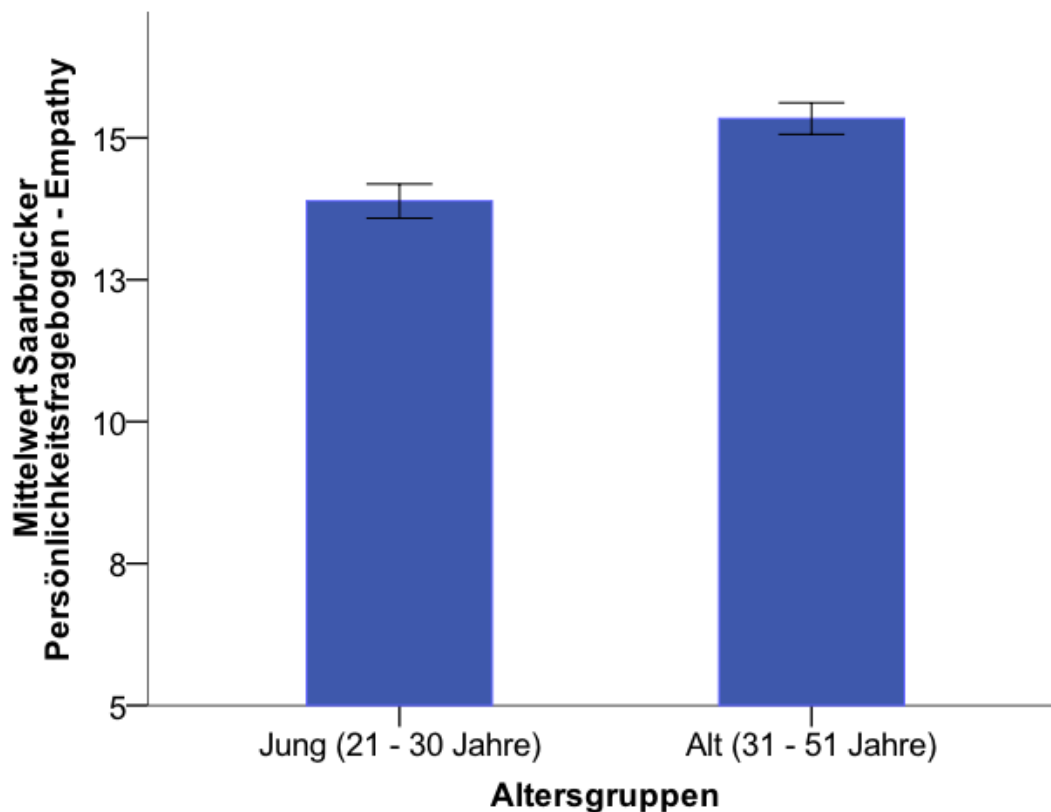
	Frauen	Männer	p-Werte
<b>Demographie</b>			
Stichprobe	88	97	
Alter (Durchschnitt in Jahren)	33.08 (8.63)	30.27 (7.10)	<0.05
<b>Psychometrie</b>			
Verbale Intelligenz (MWT-B)	111.69 (11.68)	110.31 (11.62)	.926
<b>Empathie Fragebögen</b>			
EQ – Gesamtscore	<b>42.41</b>	<b>35.96</b>	<b>.00</b>
EQ – <i>kognitive Empathie</i>	<b>5.16</b>	<b>4.39</b>	<b>.01</b>
EQ – <i>Social skill</i>	5.9	5.81	.796
EQ – <i>Emotional reactivity</i>	<b>6.03</b>	<b>4.78</b>	<b>.00</b>
<b>SPF – Gesamtscore</b>			
SPF – <i>Empathic concern</i>	<b>35,45</b>	<b>32.78</b>	<b>.022</b>
SPF – <i>Perspective taking</i>	<b>15.46</b>	<b>13.68</b>	<b>.00</b>
SPF – <i>Fantasy</i>	<b>15.18</b>	<b>15.21</b>	.954
SPF – <i>Personal distress</i>	<b>14.75</b>	<b>13.59</b>	<b>.019</b>
	9.94	9.71	.6
<b>Empathie Testung</b>			
MET – <i>K</i>	<b>26.93</b>	<b>25.81</b>	<b>.046</b>
MET – <i>EE</i>	<b>5.8</b>	<b>5.23</b>	<b>.001</b>
MET – <i>IE</i>	<b>5.45</b>	<b>4.82</b>	<b>.00</b>
MET – <i>K+</i>	<b>14.15</b>	<b>13.21</b>	<b>.003</b>
MET – <i>K-</i>	12.78	12.61	.637
MET – <i>EE+</i>	<b>5.79</b>	<b>5.23</b>	<b>.004</b>
MET – <i>EE-</i>	<b>5.8</b>	<b>5.23</b>	<b>.001</b>
MET – <i>IE+</i>	<b>5.35</b>	<b>4.78</b>	<b>.003</b>
MET – <i>IE-</i>	<b>5.55</b>	<b>4.87</b>	<b>.00</b>

**Tabelle 3:** Demographische und kognitive Charakteristiken von Frauen und Männern

inklusive der Daten der Fragebögen. Signifikante Unterschiede zwischen den Scores sind hervorgehoben.

### 3.2.2 Haupteffekte des Faktors Alter auf EQ, SPF und MET

Es ergaben sich keine signifikanten Effekte der Altersgruppen auf den EQ ( $p = 0.327$ ). Jedoch gab es einen Haupteffekt des Faktors Altersgruppe auf den SPF Gesamtscore [ $F(1) = 8.463$ ,  $p = 0.004$ ,  $\eta^2=0.048$ ] sowie auf den SPF *Empathy* [ $F(1) = 8.786$ ,  $p = 0.003$ ,  $\eta^2=0.049$ ] (siehe Abbildung 14). Die ältere Probandengruppen erreichten jeweils höhere Ergebnisscores ( $p(\text{SPF} - \text{Empathy}) = 0.000$ ) und  $p(\text{SPF} - \text{Gesamt}) = 0.004$ ).



**Abbildung 14:** Haupteffekt des Faktors Altersgruppe auf die Empathie im Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen.

Es ergaben sich keine Haupteffekte des Faktors Altersgruppe auf die Subscores des MET (siehe Tabelle 4)

	Jung	Alt	p-Werte
<b>Demographie</b>			
Stichprobe	100	85	
Alter (Durchschnitt in Jahren)	25.69 (2.71)	38.56 (6.31)	<0.05
<b>Neuropsychometrie</b>			
Verbale Intelligenz (MWT-B)	109.28 (11.41)	112.96 (11.66)	.032
<b>Empathie Fragebögen</b>			
EQ – Gesamtscore	37.99	40.25	.106
EQ – <i>kognitive Empathie</i>	4.65	4.89	.441
EQ – <i>Social skill</i>	5.75	5.98	.425
EQ – <i>Emotional Reactivity</i>	5.28	5.49	.432
<b>SPF – Gesamtscore</b>			
SPF – <i>Empathic concern</i>	<b>32.45</b>	<b>35.96</b>	<b>.003</b>
SPF – <i>Perspective taking</i>	<b>13.84</b>	<b>15.36</b>	<b>.001</b>
	<b>14.73</b>	<b>15.21</b>	<b>.024</b>
SPF – <i>Fantasy</i>	14.75	15.76	.139
SPF – <i>Distress</i>	9.92	9.7	.627
<b>Empathie Testung</b>			
MET – <i>K</i>	25.85	26.92	.056
MET – <i>EE</i>	5.44	5.56	.463
MET – <i>IE</i>	5.05	5.2	.371
MET – <i>K+</i>	13.44	13.9	.168
MET – <i>K-</i>	12.4	13.0	.091
MET – <i>EE+</i>	5.53	5.46	.746
MET – <i>EE-</i>	5.35	5.66	.07
MET – <i>IE+</i>	5.05	5.05	.99
MET – <i>IE-</i>	5.05	5.36	.087

**Tabelle 4:** Demographische und kognitive Charakteristiken von jungen und mittelalten Frauen und Männern inklusive der Daten der Fragebögen und des MET. Signifikante Unterschiede in den Scores sind hervorgehoben.

### 3.2.3 Haupteffekte des Faktors Genotyp auf EQ, SPF und MET

Es ergaben sich keine signifikanten Auswirkungen des Faktors Genotyp ( $p = 0.289$ ) auf den EQ.

Es zeigten sich überdies keine signifikanten Effekte des Faktors Genotyp auf Ergebnisse des SPF ( $p = 0.43$ ).

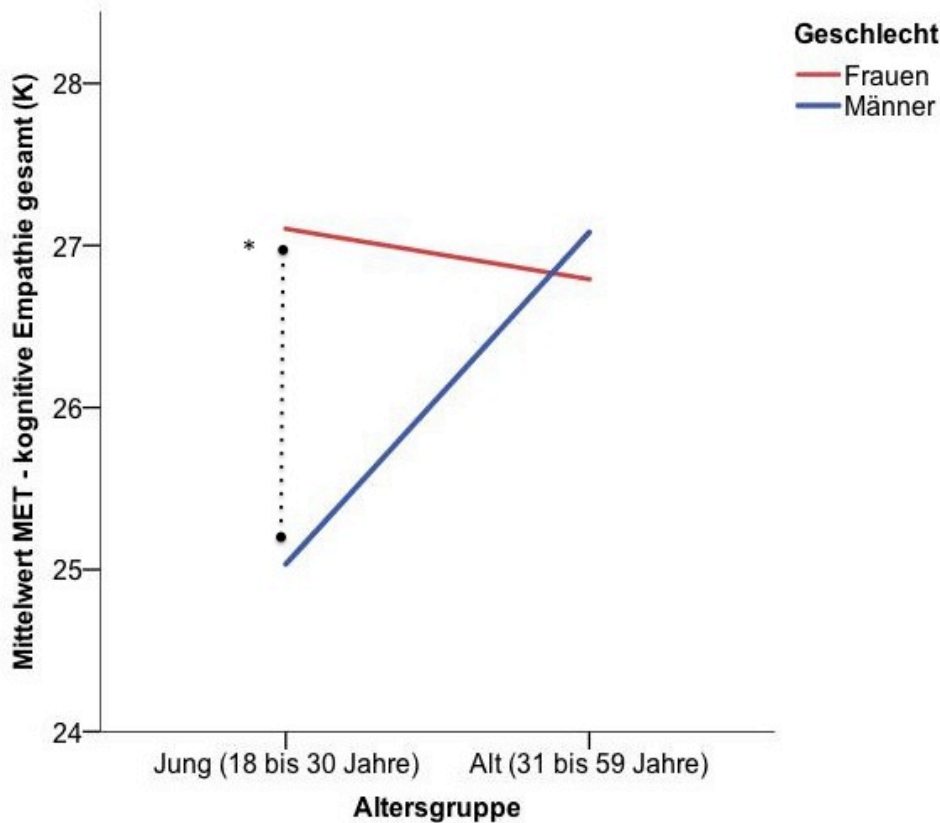
Für den MET ergaben sich keine signifikanten Haupteffekte des Genotyps ( $p(\text{MET} - K) = 0.419$ ),  $p(\text{MET} - EE) = 0.933$ ,  $p(\text{MET} - IE) = 0.869$ ).

## 3.3 Interaktionseffekte

### 3.3.1 Interaktionseffekte von Geschlecht und Altersgruppe auf EQ, SPF und MET

Es lagen keine Interaktionseffekte von Geschlecht und Altersgruppe auf den EQ vor. Auch beim SPF konnten keine Interaktionseffekte gefunden werden.

Es zeigte sich jedoch ein Trend auf den Gesamtwert des MET *kognitive Empathie* ( $p = 0.051$ ) sowie auf den MET *kognitive Empathie für negative Items (K-)* ( $p = 0.091$ ) (siehe *Abbildung 15*). Es lag dabei ein signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen des Gesamtwertes des MET *kognitive Empathie* zwischen jungen und älteren Männern vor ( $T = -2.64$ ;  $p = 0.01$ ) sowie ein signifikanter Unterschied in der jungen Altersgruppe zwischen Frauen und Männern ( $T = 3.215$ ;  $p = 0.002$ ). Junge Frauen erlangten dabei signifikant höhere Ergebnisse als junge Männer.

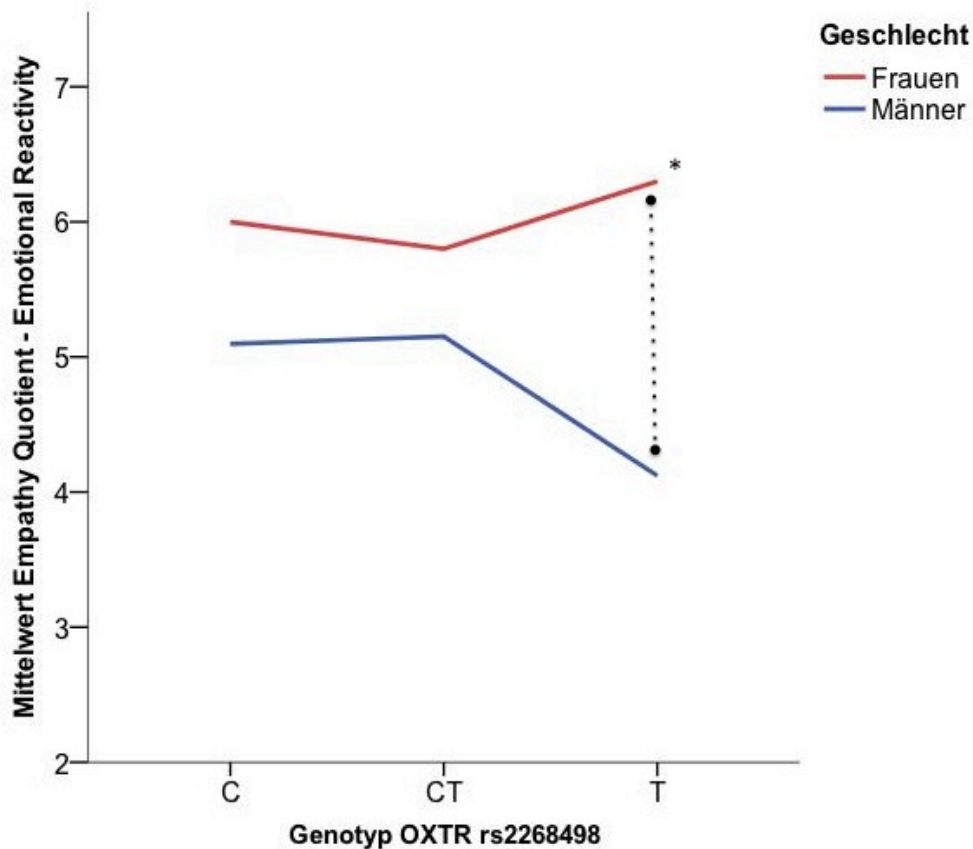


**Abbildung 15:** Trend eines Interaktionseffektes der Faktoren Geschlecht und Altersgruppe auf den Gesamtwert der *kognitiven Empathie* im *Multifaceted Empathy Test*.

### 3.3.2 Interaktionseffekte von Geschlecht und Genotyp auf EQ, SPF und MET

Ein Trend ( $p = 0.076$ ) für den EQ *Emotional Reactivity* ließ sich feststellen (siehe *Abbildung 16*). Bei den Männern war ein signifikanter Unterschied zwischen den homozygoten Minor- und Majorallelträgern (CC und TT) ( $T = 2,31$ ;  $p = 0,024$ ) sowie zwischen den heterozygoten Allelträgern und den homozygoten Majorallelträgern ( $T = 2,418$ ;  $p = 0,018$ ) messbar. Bei den Frauen gab es einen Trend ( $T = -1.141$ ,  $p = 0.08$ ) für ein besseres Abschneiden homozygoter Majorallelträgerinnen (TT) gegenüber heterozygoten Allelträgerinnen (CT). Außerdem gab es innerhalb der Genotypen Unterschiede zwischen Frauen und Männern: bei den homozygoten Minorallelträgern (CC) erlangten Frauen höhere Werte als Männer ( $T = 2.03$ ,  $p = 0.047$ ). Bei den

homozygoten Majorallelträgern war dieser Unterschied zugunsten der Frauen noch stärker ( $T = 5.79$ ,  $p = 0.00$ ). Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Effekte. Es gab keine Interaktionseffekte von Geschlecht und Genotyp auf den SPF. Auch beim MET lagen keine Interaktionseffekte von Geschlecht und Genotyp vor.

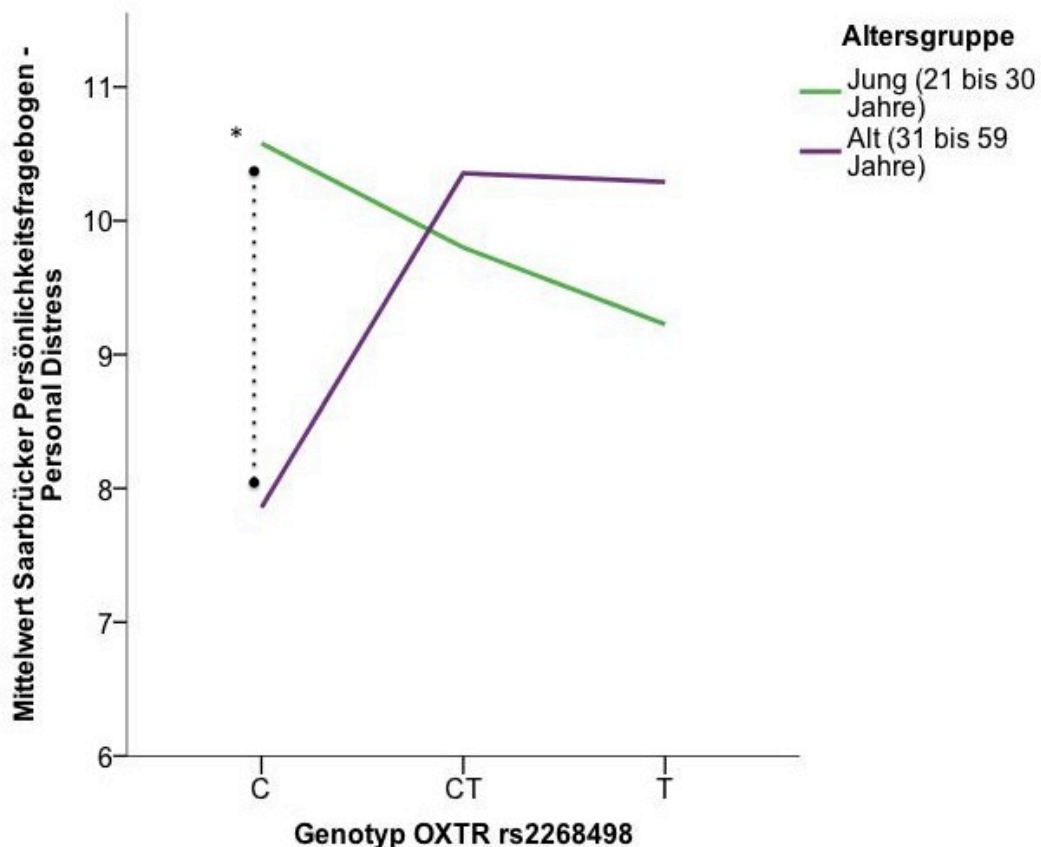


**Abbildung 16:** Interaktionseffekt der Faktoren Geschlecht und Genotyp auf die *Emotional Reactivity* im *Empathy Quotient*.

### 3.3.3 Interaktionseffekte von Altersgruppe und Genotyp auf EQ, SPF und MET

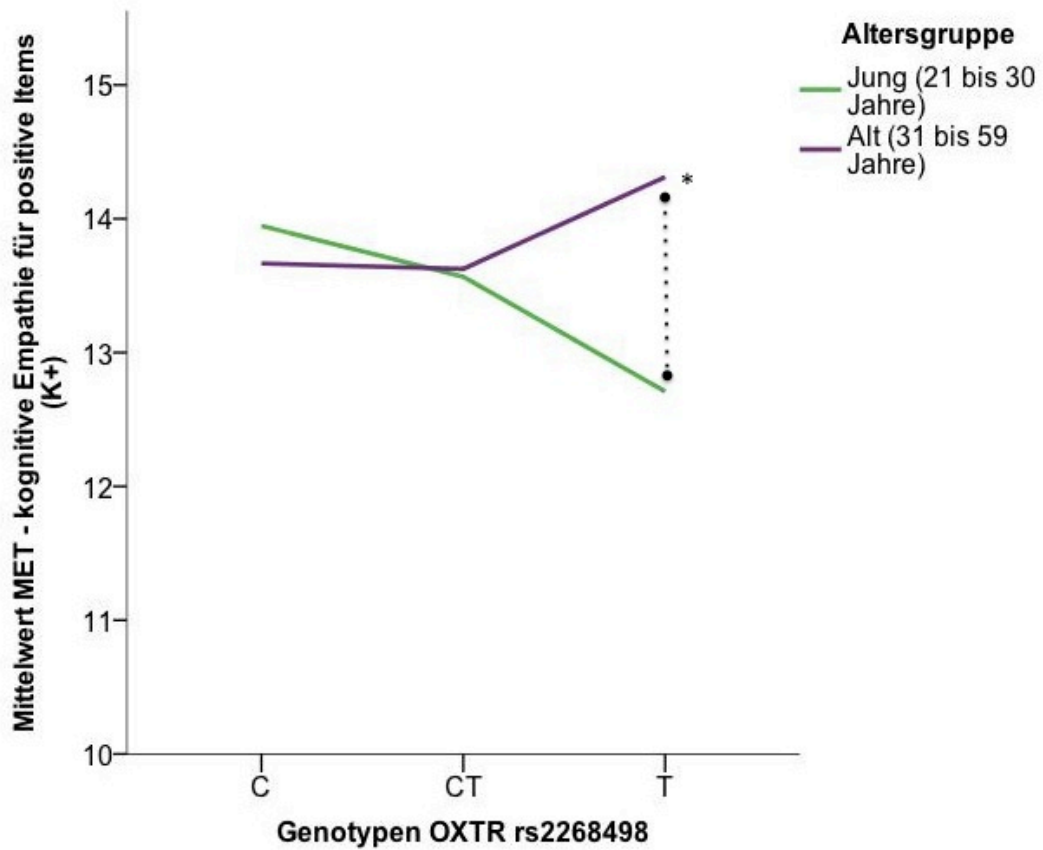
Ein signifikanter Interaktionseffekt konnte in Bezug auf den SPF *Personal Distress* [ $F(2) = 6.291$ ,  $p = 0.002$ ,  $\eta^2 = 0.069$ ] gefunden werden. Hier erreichten ältere homozygote Minorallelträger (CC) deutlich weniger Punkte als junge homozygote Minorallelträger ( $F = 3.17$ ,  $p = 0.002$ ) (siehe *Abbildung 17*). Bei der Gruppe der älteren Probanden ließen sich signifikante Unterschiede beim SPF *Personal Distress* zwischen den homozygoten

Minorallelträgern (CC) und den Heterozygoten (CT) ( $T = -3.08$ ,  $p = 0.003$ ) sowie zwischen den beiden homozygoten Allelvarianten ( $T = -2.9$ ,  $p = 0.006$ ) feststellen. Auch beim MET  $K$  [ $F(2) = 3.065$ ,  $p = 0.049$ ,  $\eta^2 = 0,035$ ] und beim MET  $K+$  [ $F(2) = 4.358$ ,  $p = 0.014$ ,  $\eta^2 = 0.049$ ] wurden signifikante Interaktionseffekte gefunden. Hier waren die Ergebnisse der Minorallelträger (CC) beider Altersgruppen und die der heterozygoten Allelträger (CT) ohne signifikanten Unterschied. Jedoch zeigte sich in beiden Subtests ein deutlich besseres Abschneiden der älteren gegenüber den jüngeren homozygoten Majorallelträgern (TT) sowohl bei der Gesamtwertung des MET  $K$  ( $T = -3.01$ ,  $p = 0.003$ ), als auch bei der im MET gemessenen  $K+$  ( $T = -3.01$ ,  $p = 0.004$ ). Hier schnitten die älteren Probanden innerhalb des Genotyps (TT) jeweils am schlechtesten ab (siehe *Abbildung 18 und 19*).

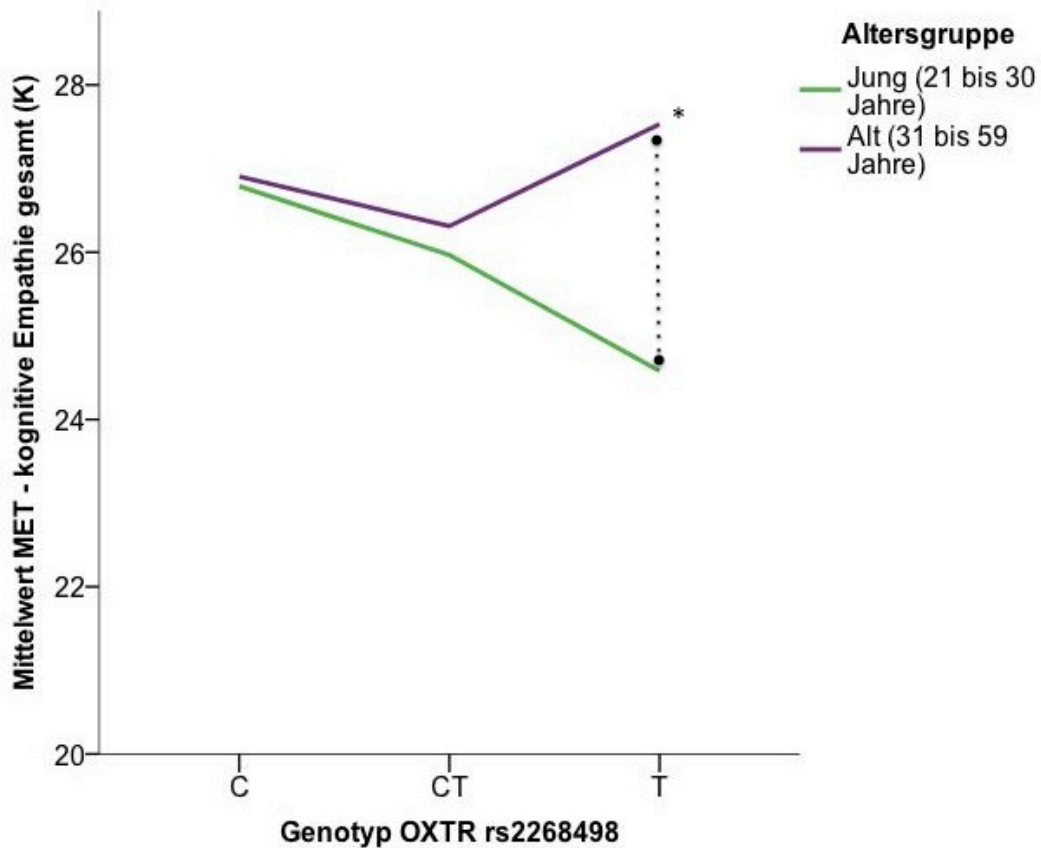


**Abbildung 17:** Interaktionseffekt der Faktoren Alter und Genotyp auf den *Personal Distress* im Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen.





**Abbildung 18:** Interaktionseffekt der Faktoren Alter und Genotyp auf die *kognitive Empathie für positive Items (K+)* im *Multifaceted Empathy Test*.



**Abbildung 19:** Haupteffekt des Faktors Alter auf die *kognitive Empathie gesamt (K)* im *Multifaceted Empathy Test*.

### 3.3.4 Interaktionseffekte von Geschlecht, Altersgruppe und Genotyp auf EQ, SPF und MET

Es zeigte sich ein vierfacher Interaktionseffekt auf den SPF *Fantasy* [ $F(2) = 3.803$ ,  $p = 0.024$ ,  $\eta^2 = 0.043$ ]. Hier schnitten bei den jungen Männern die homozygoten Majorallelträger (TT) sowohl im Vergleich mit der heterozygoten Gruppe junger Männer (CT) ( $T = 3.05$ ,  $p = 0.004$ ) als auch mit der Gruppe der jungen männlichen homozygoten Minorallelträgern (CC) ( $T = 2.31$ ,  $p = 0.026$ ) mit signifikant weniger Punkten ab.

Sowohl beim EQ als auch im MET wurden keine Interaktionseffekte gefunden.

## 4 Diskussion

Empathie ist ein wichtiger Grundstein für das soziale Miteinander des Menschen (Decety und Lamm, 2006; Singer, 2006; Walter, 2012). Sie zeichnet sich durch intuitives Begreifen und Mitfühlen von Intentionen, Handlungen und Gefühlen seines Gegenübers aus (Cohen und Strayer, 1996). Es wird ein multidimensionales Modell angenommen, bei dem sich zwischen mindestens zwei Dimensionen unterscheiden lässt: einer affektiven und einer kognitiven Komponente der Empathie. Hierbei beschreibt die affektive Empathie die eigene Gefühlsreaktion auf die Emotionen eines anderen. Bei der kognitiven Empathie findet hingegen ein Perspektivenwechsel statt und die Gefühle des Gegenübers werden auf diese Weise erkannt und erfasst (Preston und de Waal, 2002; Singer, 2006; Adolphs, 2009). Die Ausprägung der Empathie ist interindividuell sehr unterschiedlich und abhängig von verschiedenen Faktoren wie Geschlecht, Alter sowie genetischen, hormonellen und Umwelteinflüssen (zum Beispiel Christov-Moore et al., 2014; Beadle et al., 2014; Baumgartner et al., 2008). In Forschungsarbeiten der letzten Jahre konnte vermehrt gezeigt werden, dass das Neuropeptid Oxytocin ein wichtiger Bestandteil für die Vermittlung empathischer Fähigkeiten darstellt. Die Empathie eines Menschen hat auch klinische Relevanz, zeigen doch einige psychiatrische Erkrankungen einen Mangel an Empathiefähigkeit. Hier sind in erster Linie *autism spectrum disorder* zu nennen (zum Beispiel Lerer et al., 2008, Guastella et al., 2010). Neuere Erkenntnisse legen einen Zusammenhang zwischen Oxytocin und seinem Signalweg sowie der Prädisposition solcher Erkrankungen nahe (Wu et al, 2005; Jacob et al., 2007).

Das Ziel der Untersuchungen dieser Studie war es, anhand drei verschiedener valider und allgemein anerkannter Testverfahren die Empathiefähigkeit gesunder männlicher und weiblicher Probanden zu erfassen und den Einfluss der Faktoren Geschlecht, Alter und genetischer Variationen des Oxytocinrezeptorgens (OXTR) *rs2254298*, *rs53576* und *rs2268498* auf die Empathiefähigkeit zu untersuchen. Dafür mussten die Probanden Selbsteinschätzungsfragebögen bearbeiten, Aufgaben am PC lösen sowie sich einer venösen Blutentnahme zur Gewinnung genetischen Materials unterziehen. Die Ergebnisse der Studie werden im Folgenden diskutiert. Im nächsten Kapitel wird auf die geschlechtsabhängigen Unterschiede bei der Empathiefähigkeit eingegangen, bevor in einem nachfolgenden Kapitel der Zusammenhang von Alter und Empathie näher beleuchtet werden soll. Anschließend wird in einem dritten Kapitel das Verhältnis

zwischen den Genotypen des OXTR-Gens *rs2268498* und der individuellen Empathie erörtert. Es folgt die Darstellung und Diskussion der Interaktionseffekte dieser drei Aspekte. Abschließend gilt es, die Ergebnisse sowie die Stärken und Schwächen der Studie zusammenfassend darzustellen und einen Ausblick auf zukünftige Untersuchungen zu geben.

#### 4.1 Beeinflussung der Empathie durch das Geschlecht

In der vorliegenden Studie erreichten Frauen bei der kognitiven Empathie und bei der emotionalen Reaktivität sowie im Gesamtscore des *Empathy Quotient* (EQ) signifikant höhere Werte als Männer. Auch beim Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) erreichten Frauen höhere Empathiewerte. Bei beiden Testverfahren handelt es sich um Selbstbeurteilungsfragebögen. Auch in dem objektiven Testverfahren *Multifaceted Empathy Test* (MET) erreichten Frauen in fast allen Subscores höhere Ergebnisse. So waren sie sowohl bei der *expliziten emotionalen Empathie* (EE), bei der *impliziten emotionalen Empathie* (IE) als auch bei der *kognitiven Empathie für positive Items* (K+) den Männern deutlich überlegen.

Als eine der ersten Übersichtsarbeiten zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Empathiefähigkeit ist der Artikel von Eisenberg und Lennon (1983) anzusehen. Empathie wurde hier als affektive Reaktion einer Person gegenüber dem Gefühlsstatus eines anderen definiert. Es fand sich ein sehr deutlicher geschlechtsbezogener Unterschied zwischen Frauen und Männern zugunsten der Frauen, sofern die Messung der Empathie anhand eines Selbsteinschätzungsfragebogens stattfand. Bei Neugeborenen ließen sich jedoch nur moderate Unterschiede bei der Häufigkeit des Auftretens des sogenannten reflexiven Weinens (*reflexive crying*) zugunsten weiblicher Neugeborener feststellen. Der Begriff des *reflexive crying* wurde sowohl von Maccoby und Jacklin (1974) als auch von Hoffman (1977) im Zusammenhang mit der Hypothese verwendet, dass das Weinen eines Kindes, ausgelöst durch das Weinen eines anderen, eine primitive Art der Empathie darstellt. Inwiefern diese primitive Form der Empathie tatsächlich bei der späteren Empathiefähigkeit eine Rolle spielt, ist jedoch bisher unklar. Weiterhin fanden sich lediglich moderate Unterschiede bei Messungen durch Selbsteinschätzung in Laborumgebung. Hingegen lagen weder bei physiologischen Messungen noch bei unauffälligen Beobachtungen von nonverbalen Reaktionen der

Probanden auf präsentierte emotionale Gesichtsausdrücke und Szenen evidente Geschlechtsunterschiede vor. Diese Ergebnisse deuten auf eine hohe Korrelation zwischen der Stärke geschlechtsspezifischer Empathieunterschiede und der Methodik zur Messung ebendieser hin. Sollten die Probanden ihr eigenes Verhalten oder affektive Reaktionen in Hinblick auf das Konzept der Empathie und/oder Sympathie bewerten, so erlangten Frauen deutlich höhere Ergebnisse als Männer. Diese Ergebnisse sind nicht konsistent mit denen unserer Studie. In der vorliegenden Studie schnitten Frauen bei insgesamt allen drei angewandten Empathietestverfahren besser ab. Dabei lag keine starke Varianz der gefundenen Unterschiede zwischen den verschiedenen Testverfahren vor.

Aufgrund der Tatsache, dass bei der genannten Übersichtsarbeit (Eisenberg und Lennon, 1983) die Ausprägung der Geschlechterunterschiede abhängig von der Methodik verschieden stark ausfällt, sollte die Validität der unterschiedlichen Testverfahren hinterfragt werden. Den Charakter oder die Persönlichkeitseigenschaften einer Person mittels Messverfahren zu erfassen, stellt eine große Herausforderung dar. Es können leicht systematische Fehler auftreten. Bei den Selbstbeurteilungsfragebögen steht hierbei die Antworttendenz zur sozialen Erwünschtheit im Vordergrund. Sie beschreibt die Tendenz, nicht nach der persönlich zutreffenden Einstellung, sondern sozialen und kulturellen Normen entsprechend zu antworten. Fürsorglichkeit und Emotionalität können als feminine Stereotypen betrachtet werden. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass sich Frauen eher als Männer im Sinne dieses Rollenbildes bei der Beantwortung der Fragebögen einschätzen. Um diesen und andere systematische Fehler zu verringern, wurden die Fragebögen zur Erfassung der Empathie stets verbessert und Kontrollfragen integriert. In dieser Studie wurden relativ neu entwickelte Testverfahren genutzt, die zur Zeit der Übersichtsarbeit von Eisenberg und Lennon (1983) noch nicht existierten. Die Validität dieser Selbstbeurteilungsfragebögen (EQ und SPF) gilt als sehr hoch (Lawrence et al., 2004; Paulus 2009). Zudem wurden alle unsere Untersuchungen in Laborumgebung am Institut durchgeführt. Wie schon erwähnt fanden Eisenberg und Lennon weniger starke Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei Messungen in Laborumgebung entsprechend den Ergebnissen der objektiven physiologischen Testverfahren. Dies deutet auf eine wahrscheinliche Verbesserung der Reliabilität und Validität unserer Testergebnisse, insbesondere der Fragebögen SPF und EQ, durch dieses methodische Vorgehen hin (Eisenberg und Lennon, 1983). Zudem zeichnet sich der MET aufgrund seiner zusätzlichen

Unterscheidung in explizite und implizite affektive sowie kognitive Empathie durch eine hohe externe Validität aus (Dziobek et al., 2008).

Die eingangs erwähnte Formulierung der Definition der Empathie von Eisenberg und Lennon beschreibt lediglich die Dimension der affektiven Empathie. In der heutigen Forschung und der vorliegenden Studie ist jedoch auch gerade die kognitive Empathie integraler Bestandteil der Untersuchungen. Anhand der Ergebnisse von Studien mithilfe bildgebender Verfahren zeigte sich, dass verschiedene neuronale Schaltkreise mindestens zwei Formen von Empathie vermitteln. Affektive Empathie stellt eine eher unwillkürliche Reaktion dar. Es sind sowohl das Spiegelneuronensystem als auch Strukturen des limbischen Systems, wie die anteriore Insula und der cinguläre Cortex, involviert (Cheng et al., 2009; Schulte-Rüther et al., 2008). Im Gegensatz dazu werden kognitive Aspekte der Empathie von cingulären, präfrontalen und temporalen Arealen wie dem Cortex präfrontalis ventromedialis, dem temporoparietalen Übergang, dem medialen Temporallappen und den Brodmann Arealen 10 und 12 vermittelt (Zaki und Ochsner, 2012). Neurowissenschaftliche Befunde bezüglich geschlechtsspezifischer Empathieunterschiede deuten auf eine Assoziation der affektiven Empathie mit einem effektiveren neuronalen Netzwerk bei Frauen hin (Cheng et al., 2008 a; Yang et al., 2009). Bislang gibt es wenige Studien zur Erforschung neuronaler Schaltkreise der kognitiven Empathie. Das Forscherteam um Christov-Moore et al. (2014) geht hier von weniger großen Unterschieden zwischen Männern und Frauen aus. Das könnte auch erklären, warum Frauen im MET bei allen Aufgabenteilen zur affektiven Empathie besser abschnitten, jedoch nur bei einem Aspekt der kognitiven Empathie höhere Werte erlangten. Hier ist weitere Forschung auch anhand von bildgebenden Verfahren geboten.

Eine Bildgebungsstudie, die moderne Selbstbeurteilungsfragebögen wie den von uns verwendeten SPF zur Erfassung der Empathie nutzte, zeigte zu unseren Resultaten konsistente Ergebnisse (Derntl et al., 2010). Auch hier schnitten Frauen bei den empathischen Fähigkeiten besser ab. Mittels fMRT wurden dabei die neuronalen Verarbeitungsmuster während der Aufgabenstellungen zur Empathie erfasst und anschließend verglichen. Hier zeigten Frauen während aller drei Empathie-Aufgaben (Emotionserkennung, Perspektivenwechsel, affektive Reaktion) eine stärkere neuronale Aktivität in Arealen, die der Emotionsverarbeitung zuzuordnen sind (sogenannte *emotion-related areas*) inklusive der Amygdala. Der Amygdala scheint eine wichtige Rolle bei der Beurteilung und dem Erinnern sowohl positiver als auch negativer

emotionaler Gesichtsausdrücke zuzukommen (Siebert et al., 2003). So haben Patienten mit amygdalären Läsionen einen deutlich reduzierten Augenkontakt während Konversationen (Spezio et al., 2007). Zudem ist die Amygdalaaktivität abhängig davon, ob es sich bei emotionalen Situationen um die eigene oder um eine andere Person handelt: Geht es um die eigene Person, so fällt die spezifische Aktivierung deutlich höher aus. Frauen zeigten in einigen Studien eine schnellere und exaktere Erkennung von Gesichtsausdrücken (Hampson et al., 2006; Thayer und Johnson, 2000). Möglicherweise könnte dies mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität in Beziehung stehen. Darüber hinaus stehen diese Forschungsergebnisse im Einklang mit dem besseren Abschneiden von Frauen bei der emotionalen Reaktivität in dieser Studie. Überdies könnte sich daraus auch eine mögliche Erklärung für das bessere Abschneiden der Frauen bei nahezu allen Dimensionen des MET, sowohl bei negativen als auch positiven Stimuli, ergeben. So handelt es sich bei dem der Testung zugrundeliegendem Mechanismus um das Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken und Szenen. Auch bei Derntl et al. (2010) waren beide Dimension, sowohl die affektive als auch die kognitive Empathie, konsistent zu unserer Studie bei Frauen stärker ausgeprägt.

In der Studie von Derntl et al. (2010) wurde eine explorative Analyse von möglichen hormonellen Effekten auf neuronale Verarbeitungsmuster durchgeführt. Es zeigte sich eine stärkere Amygdala-Aktivität bei Frauen während ihrer follikulären Phase. So kann es sein, dass Frauen während ihrer follikulären Phase erhöhte soziale Sensibilität mit daraus resultierenden verstärkten sozio-emotionalem Verhalten aufweisen. In der vorliegenden Studie wurden hormonelle Aspekte, denen möglicherweise besonders bei fertilen Frauen eine wichtige Rolle zukommt, nicht berücksichtigt. Jedoch ist beispielsweise für OT bekannt, dass seine Plasmahalbwertszeit von der Konzentration von Sexualhormonen abhängt (Rydén und Sjöholm, 1969). Möglicherweise wäre ein deutlich stärkerer Unterschied zwischen den Geschlechtern während der follikulären Phase, beziehungsweise ein abgeschwächter während des restlichen Menstruationszyklus, messbar gewesen. Weiterhin bleibt fraglich, wie sich dieser Aspekt im Alter bemerkbar macht. So ist der Mechanismus, der einer verstärkten Empathie bei Frauen mit zunehmendem Alter zugrunde liegt, sehr wahrscheinlich unabhängig oder gar konträr zu sexualhormonellen Veränderungen im Körper.

Auch das Forscherteam um Schulte-Rüther (2008) kam bei der Auswertung sogenannter *SELF-* und *OTHER-tasks* zu dem Ergebnis, dass Frauen und Männer unterschiedliche neuronale Strukturen für die Verarbeitung empathischer Aufgaben-

stellungen rekrutieren. Bei der *SELF-task* liegt der Fokus auf der eigenen emotionalen Gefühlsreaktion gegenüber Gesichtern mit gefühlausdrückender Mimik. Bei der *OTHER-task* sollen die Gefühle, die durch die gezeigten Gesichter ausgedrückt werden, beurteilt werden. Dieser Versuchsaufbau entspricht weitestgehend dem des MET und seiner Unterteilung in die affektive und kognitive Empathie. Die Ergebnisse zeigen, dass Frauen bei der Lösung der *SELF-* und *OTHER-tasks*, also bei der Verarbeitung empathischer *Face-to-face*-Interaktionen, zu einem höheren Anteil Hirnareale rekrutieren, die Spiegelneuronen enthalten. Dies legt die Vermutung nahe, dass der von uns formulierten und bestätigten Hypothese, Frauen besäßen in einem höheren Maße empathische Fähigkeiten als Männer, unterschiedliche neuronale Aktivitätsmuster zugrunde liegen. Die Erforschung der zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen sollte Ziel weiterer Untersuchungen sein.

Unsere Ergebnisse weisen auf ausgeprägtere Empathiefähigkeiten der Frauen sowohl auf affektiver als auch auf kognitiver Ebene hin. Vor dem Eindruck unserer Ergebnisse ist die von Baron-Cohen et al. (2002) formulierte Hypothese zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in den kognitiven Denkprofilen sowie ‚*brain types*‘ (Gehirntypen) von Menschen zu betrachten. Baron-Cohen et al. (2002) gehen von einem Vorteil der Frauen gegenüber Männern bei der Empathiefähigkeit aus. Männer könnten hingegen systematischer denken als Frauen. Diese Unterschiede werden von dem Forscherteam als normative Geschlechtsunterschiede angesehen. Weiterhin ist die Prävalenz für autistische Krankheitsbilder unausgewogen: es erkranken mehr Männer als Frauen. Vor dem Hintergrund dieser Überlegung entstand die Theorie von dem *extreme male brain* (EMB; dem extremen Männergehirn) bei Menschen mit autistischen Erkrankungen (Baron-Cohen et al., 2002). Es wurden an ASD erkrankte Männer und Frauen mit altersentsprechenden gesunden Männern und Frauen verglichen. Zu den angewandten Methoden gehörte neben dem *Systemizing Quotient-Revised* (SQ-R) und dem *Autism Spectrum Quotient* (AQ) auch der in unserer Studie verwendete EQ. Wie in unserer Studie erlangten auch in der Studie von Baron-Cohen et al. gesunde Frauen höhere EQ-Ergebnisse als Männer. Die gesunden Männer erreichten hingegen höhere Scores beim SQ-R und AQ. Bei der an Autismus erkrankten Gruppe zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine deutliche Verschiebung der Ergebnisse zum extremen „männlichen Denkprofil“ mit einer großen Diskrepanz zwischen dem EQ und dem SQ-R. Die normativen Geschlechtsunterschiede waren dabei gedämpft. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die Auffassung von verschiedenen ausgeprägten emotionalen Fähig-



keiten bei Männern und Frauen. Der Aspekt des systematischen Denkens, der möglicherweise stärker bei Männern ausgeprägt ist, wurde bei uns nicht untersucht. Auch hier wäre es interessant zu erforschen, ob die Fähigkeit zur Empathie negativ mit der Fähigkeit zur Systematisierung korreliert ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir eine generelle höhere Empathiefähigkeit bei Frauen feststellen konnten. Dies steht im Einklang mit unserer eingangs formulierten Hypothese. Unsere Vermutung, soziale Erwartungen und kulturelle Rollenbilder könnten einen großen Einfluss auf die Messwerte zur Empathieerfassung haben und sich besonders durch Ergebnisvarianzen zwischen Selbsteinschätzungsfragebögen und dem objektiven Testverfahren widerspiegeln, wurde nicht bestätigt. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede zeigten sich in allen drei Testverfahren gleich stark ausgeprägt und unabhängig von den unterschiedlich einzustufenden externen Validitäten. Ob sich diese Differenzen mit zunehmendem Alter angleichen, soll in einem Unterkapitel zu den Interaktionseffekten diskutiert werden. Wichtige physiologische Grundlagen der Empathie scheinen neben den neuronalen Korrelaten, wie den Spiegelneuronen und der Amygdala, auch hormonelle Komponenten, wie Sexualhormone und Oxytocin, zu sein. Wie sich das Alter eines Menschen auf die empathischen Fähigkeiten auswirkt soll im nächsten Unterkapitel diskutiert werden.

## **4.2 Modulation der Empathiefähigkeit durch das Alter**

Wir konnten einen Haupteffekt des Alters auf die affektive Subform der Empathie *empathic concern* (empathische Sorge) sowie auf den Gesamtscore für die Empathie im SPF finden. Dabei erreichte in beiden Fällen die jeweils ältere Probandengruppe die höheren Werte. Dies steht im Einklang mit unserer Hypothese einer Verstärkung der Empathie mit zunehmendem Alter.

Auch andere Studien zeigten bereits eine Steigerung der Empathie mit zunehmendem Alter (Sze et al., 2012; Richter und Kunzmann, 2011; Ze et al. 2014). Im Gegensatz dazu gibt es auch Studien, die keinen Unterschied bei der Empathiefähigkeit zwischen den verschiedenen Altersgruppen (Phillips et al., 2002) oder gar eine verminderte Empathiefähigkeit im Alter finden konnten (Bailey et al., 2008). So ergab die Studie von Bailey et al. (2008) eine verminderte kognitive Empathie bei älteren Menschen. Die affektive Empathie war nicht vermindert und entsprach den Werten der jüngeren

Vergleichsgruppe. Die Empathiefähigkeit wurde analog zu unserer Studie anhand des EQ gemessen, wobei unsere Ergebnisse keinen Haupteffekt des Alters auf Gesamt- und Subscores des EQ zeigten. Weiterhin nutzten Bailey et al. (2008) ein objektives Testverfahren mit einem methodischen Aufbau, der dem von uns verwendeten MET ähnlich ist. Die Testung erfolgte hierbei an zwei Altersgruppen (jüngere im Alter von 19 – 25 Jahren und ältere im Alter von 65 – 87 Jahren). Die Probandenstichprobe unterscheidet sich von unserer Studie durch eine höhere Altersdifferenz zwischen den Gruppen, durch unterschiedlich große Geschlechtergruppen sowie durch eine kleinere Probandenstichprobe ( $N = 129$ ). Bailey et al. (2008) zogen als möglichen Grund für die abnehmende kognitive Empathie mit zunehmendem Alter neuropsychologische Veränderungen in Erwägung. So liegen Evidenzen für die Existenz altersabhängiger Defizite in Form reduzierter kognitiver und verhaltensrelevanter neuronaler Inhibition vor (Braver et al., 2001; Butler und Zacks, 2006). Jedoch sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die jüngeren Probanden der Studie zumeist Studenten waren, die eine vergleichsweise längere Bildung genossen haben. Gleichzeitig fand im Gegensatz zur vorliegenden Studie keine Messung des Intelligenzniveaus statt, durch die eine Möglichkeit, Rückschlüsse auf die kognitiven Fähigkeiten beider Gruppen zu ziehen, bestünde.

Eine weitere Studie zeigte keinerlei Unterschiede beim Erkennen von Emotionen anhand verbaler Informationen zwischen den Altersgruppen. Es fand sich jedoch ein schlechteres Abschneiden der älteren Probanden beim Erkennen von negativen Emotionen anhand von Gesichtsausdrücken und Bildern der Augenregion (*Theory of Mind* (ToM); Phillips et al., 2002). Die Testung der emotionalen Intelligenz erfolgte dabei anhand zweier Subtests des MEIS (*Multifactor Emotional Intelligence Scale*) (Mayer et al., 1999). Die Empathie wurde unter Verwendung des *Questionnaire Measure of Emotional Empathy* bemessen (Mehrabian und Epstein, 1972). Es handelt sich hierbei um einen Selbstbeurteilungsfragebogen mit einem ähnlichen Aufbau wie dem des von uns angewandten EQ. Auch in dieser Studie war die Probandenstichprobe mit jeweils  $N = 30$  Probanden in den beiden Altersgruppen recht klein. Zudem waren auch hier andere Altersgruppen gewählt als in unserer Studie. So zählten zu den Jüngeren 20 bis 40 Jahre alte, zu den Älteren 60 bis 80 Jahre alte Probanden. Noch dazu kam eine zeitliche Differenz bei der individuellen Ausbildung. Dieser Faktor schien sich auf die Empathie auszuwirken, da sich der gefundene Effekt des Alters auf die emotionale Empathie bei Berücksichtigung von Intelligenz und Bildungsstand der Probanden nicht

mehr nachweisen ließ (Phillips et al., 2002). Somit gehen Phillips et al. von keinen altersrelevanten Veränderungen der Empathie aus. Dies könnte auch ein studienübergreifendes Erklärungsmodell für die weniger ausgeprägte kognitive Empathie bei der älteren Probandengruppe in der eingangs genannten Studie von Bailey et al. (2012) darstellen.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungsergebnissen und entsprechend unserer aufgestellten Hypothese fanden Beadle et al. (2015) verstärktes prosoziales Verhalten bei älteren Probanden in einem ökonomischen Spiel, dem sogenannten *Dictator game* (Kahnemann et al., 1986). Nach einem narrativen Prolog, dessen Ziel es war, die Empathie der Probanden zu erhöhen (der imaginäre Gegenspieler beschrieb sein Krebsleiden), spendeten ältere Menschen mehr Geld als jüngere. Bei den älteren Probanden lag eine positive Korrelation zwischen der emotionalen Empathie und dem prosozialen Verhalten vor. Diese lag jedoch bei den jüngeren Probanden nicht vor. Darüber hinaus fanden sich bei älteren Probanden Hinweise für eine höhere emotionale und kognitive Empathie. Die Einschätzung der Empathiefähigkeit erfolgte in dieser Studie, wie auch in unserer, anhand des SPF. Die Studienergebnisse waren konsistent mit denen der Studie von Sze et al. (2012). Auch sie fanden heraus, dass ältere Erwachsene größere monetäre Summen spendeten als mittelalte oder jüngere Erwachsene, sofern eine Empathieinduktion durch ein zuvor gezeigtes Video erfolgt war. Somit sahen Sze et al. (2012) ihre Hypothese von einer Zunahme sowohl emotionaler Empathie als auch prosozialen Verhaltens im Alter bestätigt.

Auch das Forscherteam um Ze (2014) fand partiell eine verstärkte Empathie bei älteren Menschen. Im ersten Teil ihrer Studie zeigten jüngere und ältere Erwachsene keine Empathieunterschiede, die auch hier anhand des SPF gemessen wurde. Diese zu der vorliegenden Studie inkonsistenten Ergebnisse könnten den verschiedenen Gruppengrößen und der Einteilung der Altersgruppen geschuldet sein. So nahmen an dem ersten Teil der Studie von Ze et al.  $N = 108$  Probanden beider Geschlechter teil, die in drei verschiedene Altersgruppen (20 – 39 Jahre, 40 – 59 Jahre und 60 – 79 Jahre) eingeteilt wurden. Die Stichprobenzahl unserer Studie ist in Relation wesentlich höher. Zudem gab es Unterschiede bei der Einteilung der Altersgruppen. Die Einteilung der Altersgruppen in der vorliegenden Studie beinhaltete eine weniger große Altersspanne (21 – 59 Jahre) mit nur zwei verschiedenen Altersgruppen (21 – 30 Jahre und 31 – 59 Jahre). Im zweiten Teil der Studie wurde die Empathiefähigkeit mithilfe des METs gemessen. Hier ergaben sich höhere Messwerte bei den Älteren für einige

Subtests der affektiven Empathie. Dabei waren die jeweiligen Valenzen der Stimuli unerheblich. Eine von den Autoren anfangs vermutete verminderte kognitive Empathie bei älteren Menschen konnte nicht festgestellt werden. Auch diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass sich empathische Eigenschaften mit zunehmendem Alter verstärken können. Im Fokus steht hierbei insbesondere die affektive Empathie. Wir fanden im Einklang mit den Forschungsergebnissen von Ze et al. (2014) einen signifikanten Unterschied bei der affektiven Empathie im SPF zwischen den Altersgruppen zugunsten der älteren Probanden. Die von Ze et al. (2014) aufgestellte Hypothese, die kognitive Empathie nehme im Alter ab, konnte im zweiten Teil ihrer Studie nicht belegt werden. Auch wir konnten keine verminderte kognitive Empathie bei älteren Probanden finden. Vielmehr zeigten die Ergebnisse unserer Studie, dass die kognitive Empathie im Alter sogar zunimmt. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte auch hier bei den verschiedenen Probandengruppen zu finden sein. Im zweiten Teil der Studie von Ze et al. (2014) gab es jeweils zwei gleichgroße Altersgruppen von  $N = 54$  Probanden (20 – 35 Jahre und 55 – 70 Jahre). Damit ist die Altersspanne bei Probanden von Ze et al. größer als in unserer Studie, in der man eher von einer Probandengruppe mittleren Alters sprechen kann. Eventuell lässt dies einen weniger linearen Entwicklungsverlauf bei der Empathie, insbesondere der kognitiven Empathie, vermuten. Vielmehr könnte die altersabhängige Veränderung der Empathie im Sinne einer Kurve verlaufen. So ist zu vermuten, dass Menschen mittleren Alters, die Fähigkeit der kognitiven Empathie möglicherweise aufgrund eines höheren Erfahrungsschatzes im Vergleich zu Jüngeren besser einsetzen können, diese Fähigkeit jedoch mit zunehmendem Alter aufgrund genereller kognitiver Einbußen wieder abnimmt. Die Ergebnisse beider Studien waren konsistent im Hinblick auf die affektive Empathie, die im Alter zuzunehmen scheint. Als Erklärungsversuch sehen Ze et al. (2014) eine mögliche exekutive Dysfunktion als Resultat einer verminderten inhibitorischen Kontrollfunktion bei älteren Menschen.

Letztendlich scheint es trotz der inkonsistenten Ergebnisse der aufgeführten Studien über den Effekt des Alters auf die Empathiefähigkeit zum größten Teil Einigkeit darüber zu geben, dass sich die Empathie mit zunehmendem Alter verändert. Unsere Studie konnte dabei zeigen, dass sowohl die Dimension der affektiven als auch jene der kognitiven Empathie mit dem Alter eher zunimmt. In der Literatur finden sich dazu verschiedene Erklärungsmodelle. So steht Empathie mit folgenden Faktoren im Zusammenhang: 1) kognitive Veränderungen, 2) Veränderungen in der neuronalen

Fähigkeit zur Emotionserkennung, 3) Zugewinne an Erfahrung, 4) Veränderungen in der Fähigkeit zum Perspektivenwechsel, also den emotionalen Zustand anderer Menschen zu erschließen, und 5) Veränderungen in der Motivation zum empathischen Verhalten.

Sowohl theoretisch (Fodor, 1987) als auch empirisch (Hoffman, 2000; Smith, 2006) evidenzbasiert gilt Empathie als ein essentieller Grundstein für ein intaktes Sozialleben. Es fördert altruistisches, prosoziales Verhalten mit positiven Auswirkungen auf das eigene Wohlbefinden (Miller und Eisenberg, 1988; Dunn et al., 2008) und trägt zu einem großen Teil zum Wohlergehen aller und zu einem friedlichen Miteinander bei. So könnte der Empathiegewinn im Alter als eine Bereicherung für unsere Gesellschaft angesehen werden. Dies stellt eine alternative Position zu der Auffassung dar, Alterungsprozesse gingen ausschließlich mit einem Verlust kognitiver und emotionaler Kompetenzen einher. Zudem könnte eine altersabhängige Zunahme der Empathie Rückschlüsse auf einige andere Veränderungen mit steigendem Alter ziehen lassen. Als Beispiele dafür können eine verbesserte Wahrnehmung und eine gesteigerte Sensibilität für Situationen, die mit Verlusterfahrungen einhergehen (Palmore, 1974), sowie eine Entwicklung von selbst- und zukunftsorientierten Zielen in jüngeren Lebensjahren hin zu prosozialen und altruistischen Verhaltensweisen im höheren Lebensalter genannt werden (Carstensen et al., 2003; Vaillant, 2003). Nicht zuletzt könnte die gesteigerte Empathie eine evolutionäre Adaption darstellen (Gurven und Kaplan, 2009) und als Evolutionsvorteil interpretierbar sein (Vaillant, 2003). So könnte die erhöhte Empathie im Alter als eine Art sozialer Beitrag zur Weitergabe von Idealen in unserer gesellschaftlichen Kultur gesehen werden.

Dennoch kann dieser Zugewinn an Empathie auch negative Konsequenzen haben. So sind ältere Menschen anfälliger für Täuschungsversuche und Betrug (Tueth, 2000). Weitere Forschungen über den altersabhängigen Zusammenhang von Empathie und mögliche gesellschaftliche und medizinische Auswirkungen sind gerade mit Blick auf die demographischen Entwicklungen in den westlichen Ländern mit einer immer älter werdenden Bevölkerung von großer Wichtigkeit.

#### **4.3 Beeinflussung der Empathie durch genetische Variationen des Oxytocinrezeptorgens OXTR *rs2268498***

In unserer Studie zeigte sich, dass der SNP OXTR *rs2268498* keinen Einfluss auf die gemessene Empathiefähigkeit im Allgemeinen zu haben scheint. Speziell fand sich weder bei der affektiven noch bei der kognitiven Empathie ein signifikanter Effekt des Genotyps. Dies widerspricht der von uns aufgestellten Hypothese, dass genetische Variationen des Oxytocinrezeptorgens einen Einfluss auf die Empathie als Basis für prosoziales Verhalten haben. Zu einer solchen Vermutung trugen die Ergebnisse von tierexperimentellen Studien und Humanstudien bei, die eine Assoziation des Oxytocins oder genetischer Variationen seines Oxytocinrezeptorgens mit prosozialem Verhalten zeigten (zum Beispiel Israel et al., 2009; Kosfeld et al., 2005; Lim und Young, 2006). Dem zugrunde liegt die Vermutung, dass die unterschiedlichen Codierungen durch den SNP im Oxytocinrezeptorgen eine Wirkung auf die Funktion des Oxytocinrezeptors haben können. Dieser vermittelt die Wirkung des Polypeptids Oxytocin, so dass von einer indirekten Wirkungsveränderung beziehungsweise Wirkungsabschwächung oder -verstärkung des Oxytocins bei der Modulation der Empathie ausgegangen werden kann.

Ein möglicher positiver Einfluss von Oxytocin auf Empathie wurde bereits von einigen Autoren vermutet und untersucht (Kosfeld et al., 2005; Zak et al., 2007; Singer et al., 2008). So zeigten Kosfeld et al. (2005), dass intranasal appliziertes Oxytocin das Vertrauen der Probanden steigerte. Gleichzeitig führte die Oxytocingabe nicht zu einer erhöhten Risikobereitschaft, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die vertrauensfördernde Wirkung des Oxytocins in erster Linie bei sozialen Interaktionen zum Tragen kommt und zu keinem generell erhöhtem Risikoverhalten führt.

Darüber hinaus gab es auch direkte Untersuchungen zum Zusammenspiel zwischen dem funktionellen Polymorphismus *rs2268498* und prosozialen Fähigkeiten. So haben Melchers et al. (2013) individuell unterschiedliche Fähigkeiten beim Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken, einem Teilaspekt der Empathie, untersucht. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die Fähigkeit zur Interpretation emotionaler Mimik eine Grundvoraussetzung für den Perspektivenwechsel darstellt (Lamm et al., 2007). Hierbei zeigten sowohl homo- als auch heterozygote T-Allelträger bessere Fähigkeiten im Erkennen von Gesichtsausdrücken im Vergleich zu homozygoten C-Allelträgern.

Einen Einfluss von Alter und Geschlecht auf diese Fähigkeit konnte nicht gefunden werden.

Der genetische Polymorphismus des OXTR-Gens wirkt sich durch eine unterschiedlich hohe Expression der mRNA für den Oxytocinrezeptor aus. Das C-Allel soll zu einer höheren mRNA-Expression führen (Montag et al., 2011; Shankaran et al., 2007). Dementsprechend weisen TT-Genotypen die niedrigste mRNA-Expression aus, was möglicherweise zu einer verminderten Dichte von Oxytocinrezeptoren an den entsprechenden Zellen führt. In einer Interaktion mit dem kurzen Allel des 5-HTTLPR-Polymorphismus kam es bei C-Allelträgern zu vermehrter Angst und Traurigkeit bei den *Affective Neuroscience Personality Scales* und dem zugrunde liegenden Faktor der negativen Emotionalität (Montag et al., 2011). Entsprechend beurteilen C-Allelträger in einer Studie, in der Schuld beurteilt werden sollte, versehentlich begangenes Leid wesentlich schärfer als homozygote T-Allelträger. Hierbei lagen drei verschiedene Arten von Schuld vor: jene durch (1) beabsichtigtes und durchgeführtes Verursachen von Leid, (2) versehentlich verursachtes Leid und (3) beabsichtigtes aber fehlgeschlagenes Verursachen von Leid (Walter et al., 2012). Der diesen Ergebnissen zugrunde liegende Mechanismus könnte durch eine veränderte Anzahl an Oxytocinrezeptoren durch unterschiedlich hohe mRNA-Expression zu erklären sein. Aufgrund der Tatsache, dass C-Allelträger eine erhöhte mRNA-Expression für den Oxytocinrezeptor zeigen, kann davon ausgegangen werden, dass diese Individuen generell eine höhere Anzahl an OXTR besitzen. Möglicherweise führt dies zu einer erhöhten negativen Emotionalität, was sich dann auf die Lösungskonzepte in moralischen Dilemmata (wie dem versehentlich verursachten Leid) auswirkt. Entsprechend der Ergebnisse von Montag et al. (2011) ist es wahrscheinlich, dass homozygote T-Allelträger (TT) eine geringere Anzahl an Oxytocinrezeptoren aufweisen. Dies könnte eine erleichterte Besetzung der Rezeptoren und somit eine effizientere Wirkung des Oxytocins zur Folge haben. Mögliches Resultat wäre ein einfacherer und wirkungsvollerer spezifischer Signalweg des Oxytocins. Nach neuesten Erkenntnissen liegt eine signifikante Assoziation der speziellen Minorallelvariante (C-Allel) des SNP *rs2268498* und dem Auftreten des Asperger Syndroms vor (Di Napoli et al., 2014). Dies stützt bisherige Ergebnisse, die von einem Auftreten der Minorallelvariante bei Autisten berichten (Wu et al., 2005; Liu et al., 2010; Jacob et al., 2007).

Die wichtige Rolle des Neuropeptid Oxytocin bei der großen Vielfalt sozialer Verhaltensweisen ist weiterhin wahrscheinlich auch von dessen Zusammenspiel mit

anderen Hormonen und Neurotransmittern, wie Vasopressin, Serotonin und Dopamin abhängig (Skuse und Gallagher, 2009; Vacher et al., 2002). In unserer Studie haben wir allein die Wirkung des SNPs OXTR *rs2268498* auf die Empathie untersucht. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass auch SNPs anderer Transmitter Auswirkungen auf die Empathiefähigkeit und darüber hinaus auf soziales Verhalten haben. In Anbetracht zunehmender Evidenz oxytocinmodulierter affektiver, kognitiver und sozialer Verhaltensweisen erschien uns eine Untersuchung des OXTR-SNPs von besonderer Wichtigkeit. Aufgrund der geringen Normalverteilung der Minorallelvarianten konnten wir die beiden anderen SNPs des OXTR *rs2254298* und *rs53576* als Kandidaten für eine genetisch determinierte Empathiefähigkeit nicht untersuchen. Dies sollte als ein erster Ansatzpunkt gesehen werden und weitere Studien zu den Auswirkungen der genetischen Variationen dieser und anderer wichtiger Neurotransmitter für prosoziale Verhaltensweisen sollten folgen. Aufgrund des seltenen Auftretens eventueller Risikoallele sind Studien mit größeren Stichproben erforderlich, die auch ausreichend viele homozygote Minorallelträger einschließen.

Weiterhin haben wir uns bei unseren Untersuchungen auf drei SNPs (*rs2268498*, *rs53576* und *rs53576*) beschränkt und konnten zudem nur die Daten bezüglich eines SNPs (*rs2268498*) verwenden. Dabei ließen wir die Verteilungsmuster einzelner Haplotypen außen vor. Haplotypen bezeichnen Blöcke von SNPs, die entsprechend des *linkage disequilibrium* aufgrund ihrer Nachbarschaft gemeinsam vererbt werden und ein spezifisches SNP-Muster ergeben (Kaessmann et al. 2002). Möglicherweise stellt der von uns untersuchte SNP *rs2268498* im Zusammenwirken mit anderen SNPs als Teil eines bestimmten Haplotyps tatsächlich einen Risikofaktor für eine geringere Ausprägung der Empathiefähigkeit dar. Dieser Effekt ist möglicherweise durch die Betrachtung nur eines SNPs nicht festzustellen. Studien mit dem Ziel der Untersuchung der Auswirkungen ganzer Haplotypen auf dieses Merkmal wären sinnvoll.

Darüber hinaus sind neben den verschiedenen Genen, die individuelle empathische Fähigkeiten modulieren und ferner für die Prädisposition für psychiatrische Erkrankungen wie ASD eine Rolle spielen könnten, Interaktionen sowohl mit epigenetischen Faktoren als auch mit Umweltfaktoren entscheidend. Aus diesem Grunde kann nicht davon ausgegangen werden, dass ein *single nucleotide polymorphism* alleiniger Grund für mangelnde Empathiefähigkeit ist und ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankung, die sich durch dieses Merkmal klinisch auszeichnen, darstellt. Zukünftige Studien sollten demzufolge die Assoziation des SNP



rs2268498 mit Endophänotypen untersuchen, die mit ASD in Beziehung gebracht werden.

#### **4.4 Interaktionseffekte von Geschlecht, Alter und Genotyp**

In der vorliegenden Studie untersuchten wir Interaktionseffekte der Faktoren Geschlecht und Alter sowie des SNP OXTR rs2268498 auf die Empathiefähigkeit. Diese Aspekte können nicht nur getrennt voneinander betrachtet und beurteilt werden, stehen sie doch in engem Zusammenspiel und bedingen einander.

Ein signifikanter Interaktionseffekt von Geschlecht und Altersgruppe konnte weder bei den Selbsteinschätzungsfragebögen EQ und SPF, noch beim MET gefunden werden. Jedoch zeichnete sich ein Trend für den MET bei der kognitiven Empathie allgemein und zudem speziell für negative Items ab. Es gab einen signifikanten Unterschied in der kognitiven Empathie zwischen Männern und Frauen in der jungen, nicht jedoch in der älteren Altersgruppe. Bei den jungen Erwachsenen ließ sich eine höhere Empathiefähigkeit der jungen Frauen feststellen, die sich jedoch mit zunehmendem Alter kaum veränderte beziehungsweise leicht abnahm. Hingegen stieg die Fähigkeit zur kognitiven Empathie bei Männern mit zunehmendem Alter an und war in der älteren Altersgruppe sogar etwas höher als die der Frauen.

Diese Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf eine mit zunehmendem Alter steigende kognitive Empathiefähigkeit von Männern zu. Es gibt einige Studien mit Kindern, die einen Vorteil von Mädchen gegenüber Jungen bei der *Theory of Mind* (ToM) feststellen (McClure, 2000). Der Begriff ToM bezieht sich auf die Fähigkeit, sich in die Lage einer anderen Person zu versetzen und ist somit mit der kognitiven Empathie gleichzusetzen. Ein möglicher Erklärungsversuch lässt sich anhand von Studien mit Neugeborenen und Säuglingen machen. Hier zeigte sich, dass weibliche Kinder stärker auf die mütterliche Stimme und Mimik reagierten als männliche (Rosen et al., 1992). Mädchen schienen im Alter von drei bis vier Monaten Gesichtsausdrücke besser zu verstehen (McClure, 2000). Dies könnte auch vom unterschiedlichen Betrachten der Gesichter in jungem Alter herrühren: Mädchen fokussierten eher Gesichtsmerkmale wie die Augen und den Mund, während Jungen eher die Konturen betrachteten (Rennels und Cummings, 2013). Es sind beide Dimensionen der Empathie, sowohl die affektive als auch die kognitive, von der Fähigkeit abhängig, die Emotionen anderer Menschen zu erkennen

(Besel und Yuille, 2010). Möglicherweise steigt die Fähigkeit, diese Gesichtsmarkmale zur Informationsgewinnung zu betrachten und zu erkennen mit dem Alter sowie mit einem Zuwachs an Wissen und Erfahrung. Jedoch zeigen Studien, dass die bei Mädchen schon früh bestehenden, mit Empathie im Zusammenhang stehenden ausgeprägteren Fähigkeiten über die Lebensjahre in ihrer Ausprägung stabil bleiben (zum Beispiel O'Brien et al., 2013).

Insbesondere in der Adoleszenz zeigte sich eine Abhängigkeit der gemessenen Empathie vom Stimulus. Dabei ist es für die Empathie bei Männern ausschlaggebend, ob es sich bei der betroffenen und empathisch bedachten Person um einen Mann oder eine Frau handelt (Olweus und Endresen, 1998). Während Frauen immer gleich starke Empathieempfindungen anderen Personen gegenüber haben, zeigen Männer im Gegensatz dazu unterschiedlich starke Empathieempfindungen in Abhängigkeit zum jeweiligen Geschlecht. Frauen gegenüber empfinden Männer empathischer. Es könnte daher möglicherweise nicht von einer generell geringeren Empathiefähigkeit der Männer ausgegangen werden. Die Abhängigkeit der Empathieempfindungen vom Stimulus wurde in unserer Studie nicht explizit untersucht. Weiterhin sollen Männer eine stärkere Kontrolle über ihre eigene emotionale Reaktion besitzen (Eisenberg et al., 1989). Dies kann einen stärkeren Effekt sowohl auf die affektive als auch auf die kognitive Empathie haben. Das eigene „Mitleiden“ könnte durch diese Fähigkeit unterdrückt werden (affektive Empathie). Die Gefühle des sich in der Situation befindenden Menschen werden jedoch verstanden (kognitive Empathie). Gleichzeitig ist das männliche Mitgefühl für Männer weniger stark als das für Frauen. Dieser Unterschied spielt beim Perspektivenwechsel, also der kognitiven Empathie, eine weniger große Rolle. In der besseren Empathiekontrolle von Männern könnte darüber hinaus auch eine Begründung für das vermehrte Auftreten von Depressionserkrankungen bei Frauen im Vergleich zu Männern liegen (Weissman et al., 1996), ließ sich doch eine negative Korrelation zwischen der Empathiekontrolle und Depressionen feststellen (Thoma et al., 2011).

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede könnten auch daher rühren, dass Männer angeben, sich weniger oft in die Perspektive eines anderen zu versetzen (Pearson et al., 2013). Werden sie jedoch explizit dazu angehalten, wie es etwa im MET der Fall ist („Wie fühlt sich diese Person?“), zeigt sich keine generell geringere Fähigkeit zum Perspektivenwechsel. Diese Hypothese lässt sich durch Untersuchungen an männlichen Psychopathen und Autisten untermauern, die weniger automatische Empathie

zeigen, jedoch signifikant höhere Empathielevel erreichen, wenn sie eine explizite Aufforderung dazu erhalten (Gillespie et al., 2014).

Im EQ konnte ein Trend für einen Interaktionseffekt bei der *Emotional Reactivity* von Geschlecht und Genotyp gefunden werden. Frauen aller drei Endophänotypen schnitten mit höheren Mittelwerten ab als Männer. Am deutlichsten war diese Diskrepanz bei den homozygoten T-Allelträgern (TT).

Aus aktuellen Studien zu dem SNP OXTR *rs2268498* ergab sich die Vermutung, dass das C-Allel eine Art Risikoallel für das Asperger Syndrom darstellt (Di Napoli et al., 2014). Das Asperger Syndrom wiederum zeichnet sich klinisch durch eine unterdurchschnittliche Empathiefähigkeit aus (Gillespie et al., 2014). Dementsprechend könnte davon ausgegangen werden, dass die homozygoten Minorallelträger (CC) auch bei der *Emotional Reactivity*, also der eigenen emotionalen Reaktion auf das Befinden eines anderen, schlechter abschneiden. Diese Hypothese konnte jedoch nicht durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die Beobachtung dieses Trends lässt sich möglicherweise auf die relativ kleine Stichprobe in unserer Versuchsanordnung zurückführen. Eine Untersuchung anhand höherer Probandenzahlen wäre wünschenswert gewesen, auch im Hinblick auf die beiden anderen von uns nicht untersuchten SNPs *rs2254298* und *rs53576*.

Der Genotyp wirkt sich – wenn überhaupt – über die Kodierung des Oxytocinrezeptors und somit über den Signalweg von Oxytocin (OT) aus (Montag et al., 2011; Shankaran et al., 2007). Zu möglichen Interaktionen von Geschlecht und OT fanden Hurlemann et al. (2010) in einer doppelblinden randomisierten Studie an gesunden Männern und Frauen und zwei weiblichen Probanden mit Urbach-Wiethe-Syndrom heraus, dass Männer nach OT-Gabe ähnlich hohe Ergebnisse bei der affektiven Empathie wie unbehandelte Frauen erreichten. So reicht möglicherweise die in der Studie durchgeführte intranasale Applikation von 24 IU OT aus, um geschlechtsspezifische Unterschiede in der Empathiefähigkeit aufzuheben. Auch in unserer Studie nutzten wir zur Erfassung der Empathie den MET. Dabei wurde jedoch kein OT mittels Nasenspray verabreicht. Es wäre interessant zu erforschen, ob eine intranasale OT-Gabe bei den männlichen Probanden zu abweichenden Ergebnissen führt. Auf diese Weise könnte man Rückschlüsse darauf ziehen, wie wahrscheinlich es ist, dass Männer und Frauen unterschiedlich hohe natürliche Oxytocinlevel, Oxytocinrezeptoren oder allgemein eine Sensitivität für external appliziertes OT besitzen. Da die Allelvariationen des SNP OXTR

rs2268498 zu einer unterschiedlich hohen mRNA-Expression führen sollen (Montag et al., 2011; Shankaran et al., 2007), ist fraglich, ob die OT-Gabe zudem bei allen emotionalen Endophänotypen die selbe Effektstärke besitzt. Ein interessantes Ergebnis ist zudem, dass die Applikation von OT keinerlei Einfluss auf die kognitive Empathie zu haben scheint (Hurlemann et al., 2010).

Weiterhin zeigte sich ein Interaktionseffekt von Altersgruppe und Genotyp sowohl beim *Personal Distress* (persönliches Leid) im SPF sowie bei der *kognitiven Empathie insgesamt (K)* als auch bei der *kognitiven Empathie für negative Items (K-)* im MET.

Persönliches Leid erfuhren deutlich mehr junge als ältere homozygote Minorallelträger (CC). Bei den heterozygoten Allelträgern waren die Angaben ausgeglichen. Hingegen machten ältere homozygote Majorallelträger (TT) wiederum höhere Angaben zum persönlichen Leid als die jüngere Vergleichsgruppe.

Eine altersabhängige Zunahme des *Personal Distress* im SPF im Zusammenhang mit einem besorgniserregenden bzw. angstausslösenden Film (*distressing film*) stellten auch Sze et al. (2012) fest. So könnte das persönliche Leid angesichts der Leiden anderer besonders bei erschütternden visuellen Eindrücken entstehen und darüber hinaus von dem Genotyp des Oxytocinrezeptorgens abhängig sein. *Distress* (Leid, Not und Verzweiflung) stellt einen starken Stimulus für empathische und prosoziale Reaktionen dar (Hoffmann, 1975). Möglicherweise hängt dies zusammen mit der Amygdalaaktivität, die eine große Rolle bei der Verarbeitung beängstigender Situationen und dem Erkennen emotionaler Mimik spielt (Adolphs et al., 1994; Rasia-Filho et al., 2000). Einen wichtigen Neurotransmitter für den Signalweg und die Aktivität der Amygdala stellt dabei das Neuropeptid Oxytocin dar. Möglicherweise ist durch eine veränderte Anzahl von Oxytocinrezeptoren in der Amygdala der neuronale Signalweg für Informationen mit hohen negativen emotionalen Intensitäten verändert. Dies könnte Auswirkungen auf das persönlich empfundene Leid oder auch Mitleid einer Person haben und sich mit zunehmendem Alter verstärken. Möglicherweise steigt in erster Linie die Sensibilität für Hilfsbedürftigkeit in Kombination mit dem jeweiligen Leidensdruck in zunehmendem Alter. Dies stünde auch im Einklang mit früheren Forschungsergebnissen, die eine erhöhte Sensibilität älterer Menschen gegenüber Situationen zeigten, die sich durch Verlust und damit einhergehende Trauer und Mitleid auszeichnen (Kunzmann und Gruhn, 2005; Palmore, 1974).

Bei der Gruppe der jüngeren Erwachsenen war das persönlich empfundene Leid bei den homozygoten Minorallelträgern (CC) am höchsten. Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Studien und legen eine verstärkte Hinwendung von homozygoten C-Allelträgern zu negativen Emotionen nahe (Walter et al., 2012; Montag et al., 2011). Bei der Betrachtung der Verteilung der drei verschiedenen Genotypen auf die beiden Altersgruppen wird deutlich, dass die Gruppengröße der homozygoten C-Allelträger zwischen jung und alt am stärksten variiert, nämlich  $N$  (junge CC-Allelträger) = 38 und  $N$  (mittelalte CC-Allelträger) = 21. Bezogen auf die Gesamtheit unserer Stichprobe ( $N = 185$ ) stellt dies einen relativ großen Unterschied dar. Möglicherweise ist dieser numerische Unterschied an jungen und alten homozygoten Minorallelträgern (CC) eine Ursache für die Diskrepanz bei den Ergebnissen im SPF *Personal Distress*. Das schlechtere Abschneiden älterer homozygoter C-Allelträger ist daher mit Vorsicht zu beurteilen und besitzt möglicherweise aufgrund der verhältnismäßig kleinen Gruppengröße eine geringe Aussagekraft.

Bei der kognitiven Empathie fand sich eine deutliche Diskrepanz bei den homozygoten Majorallelträgern (TT) der jungen und älteren Erwachsenengruppe. Mittelalte homozygote T-Allelträger zeigten eine besonders hohe kognitive Empathie, während die jungen homozygoten T-Allelträger die niedrigsten Werte bei der kognitiven Empathie erreichten. Hier lässt sich kein numerischer Unterschied zwischen den Gruppen finden. Die von uns gemessene Diskrepanz zwischen den jungen und älteren homozygoten Majorallelträgern (TT) in Bezug auf die kognitive Empathie muss daher andere Ursachen haben.

Ein Interaktionseffekt zwischen allen drei Faktoren, dem Geschlecht, dem Alter und dem Genotyp bezüglich des OXTR rs2268498, zeigte sich beim SPF *Fantasy*. Dabei war kaum ein Unterschied zwischen jungen und älteren, männlichen und weiblichen C-Allelträgern (CC, CT) auszumachen. Allerdings schnitten die jungen und die männlichen homozygoten T-Allelträger (TT) deutlich schlechter ab als die weiblichen und älteren TT-Träger. Der *Fantasy*-Wert soll die Fähigkeit, sich in die Gefühlswelt fiktiver Figuren zu versetzen und damit einen Aspekt der emotionalen, affektiven Empathie erfassen. Abhängig von Geschlecht und Lebensalter schnitten die homozygoten Majorallelträger (TT) hier am besten oder am deutlich schlechtesten ab. Ältere Frauen mit TT-Endophänotyp erzielten dabei die besten Ergebnisse, wohingegen junge männliche homozygote Majorallelträger die schlechtesten Ergebnisse erzielten.

Für den SNP OXTR *rs2268498* ist bekannt, dass er Auswirkungen auf die Höhe der mRNA-Expression für den Oxytocinrezeptor hat (Montag et al., 2011; Shankaran et al., 2007). Bisherige Studien konnten eine Assoziation des Asperger Syndroms mit der C-Allelvariante zeigen. Im Hinblick auf den *Fantasy*-Wert unterschieden sich jedoch beide Alters- und Geschlechtsgruppen mit einer C-Allelvariante (CC, CT), nicht. Möglicherweise ist dieser Wert allein ungeeignet, um Aussagen über die affektive Empathiefähigkeit zu machen. Sowohl Frauen als auch Männer scheinen mit zunehmendem Alter im Hinblick auf die *Fantasy* gleichartig höhere Werte zu erzielen. Warum insbesondere die älteren homozygoten Minorallelträgerinnen (TT) die höchsten Ergebnisse erzielen, während junge männliche Minorallelträger (TT) die niedrigsten Ergebnisse erlangten, ist fraglich. Möglicherweise liegt der Grund auch hier in der geringeren mRNA-Expression, die zu einer niedrigeren Dichte von Oxytocinrezeptoren führt. Dabei spielt der OT-Signalweg eventuell eine weniger große Rolle bei der neuronalen Verarbeitung von affektiver Empathie bei Frauen im Gegensatz zu Männern. Möglicherweise ließe sich dies in einem Versuchsaufbau näher erforschen, bei dem Männer intranasal OT erhalten.

#### **4.5 Zusammenfassung**

In unserer Studie zur näheren Erforschung der Auswirkung von Geschlecht, Alter und des SNPs OXTR *rs2268498* fanden wir heraus, dass Frauen in allen drei angewandten Testverfahren eine generell höhere Fähigkeit zur affektiven und kognitiven Empathie hatten. Anders als in anderen Studien war dieser Effekt über die verschiedenen Testungen hinweg konstant. Dies deutet darauf hin, dass es sich dabei unter anderem um einen biologische Unterschied zwischen den Geschlechtern handelt und nicht ausschließlich auf Kultur und Sozialisation beruht (Eisenberg und Lennon, 1983; Christov-Moore et al., 2014). Bei der kognitiven Empathie schnitten Frauen im objektiven MET nur in einer Kategorie, bei der kognitiven Empathie für positive Items, mit höheren Werten ab. Im Kontrast dazu waren sie in fast allen Kategorien der affektiven Empathie den Männern überlegen. Studien anhand bildgebender Verfahren, wie der fMRT, legen nahe, dass beiden Empathiedimensionen unterschiedliche neuronale Schaltkreise zugrunde liegen. Der Signalweg für die affektive Empathie scheint dabei bei Frauen differenzierter zu sein. Dies könnte auch eine mögliche

Erklärung unserer Ergebnisse sein. Hier ist weitere Forschung etwa mit der Fragestellung geboten, ob die neuronale Vermittlung dieser Fähigkeiten nicht nur vom Neurotransmitter Oxytocin, sondern eventuell auch von anderen Hormonen, wie dem ihm verwandten Vasopressin, abhängig ist.

Bei dem Vergleich der Altersgruppen ergaben sich erhöhte Empathiefähigkeiten bei den älteren Probanden. Dies mag an einem größeren Erfahrungsschatz liegen. Diese Ergebnisse ließen sich jedoch nur in den Selbstbeurteilungsfragebögen finden. Möglicherweise ist daher von einer Verzerrung der Ergebnisse durch Antworttendenz entsprechend sozialer Werte auszugehen. Angesichts unserer derzeitigen demographischen Entwicklung sollten mögliche Konsequenzen einer solchen Empathieveränderung näher untersucht werden.

Bei der Untersuchung der Auswirkungen des emotionalen Endophänotyps auf die Empathie zeigten sich keine signifikanten Effekte. Eine mögliche Assoziation zwischen der C-Allel-Variante des SNP OXTR *rs2268498* und einer verminderten Empathie vor dem Hintergrund einer in der Literatur beschriebenen Assoziation dieser Variante mit ASD wie dem Asperger Syndrom, welches sich klinisch durch einen Mangel an Empathie auszeichnet, konnten wir nicht finden. Gerade im Hinblick auf die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Genetik und Empathie sehen wir eine Limitation unserer Studie. Trotz einer eingangs groß gewählten Probandenstichprobe gingen letztendlich nur die Daten von weniger als der Hälfte der Probanden in die Auswertung mit ein. Grund hierfür war in erster Linie das seltene Auftreten der Minorallelträger der SNPs des OXTR (*rs2254298*, *rs53576* und *rs22684989*) in unserer Stichprobe. Entsprechend unserer Kriterien, basierend auf der Prämisse, durch eine hohe Fallzahl aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, konnten zwei SNPs nicht in die Untersuchung miteinbezogen werden. Weitere Studien an höheren Probandenzahlen könnten hier zu neuen Ergebnisse kommen. Zudem könnte man die Korrelation von autistischer Erkrankung, Genotyp und der individuellen Empathie anhand von Fall-Kontroll-Studien untersuchen und vergleichen. Die bisher gefundene Korrelation zwischen Autismus und der *rs2268498*-C-Variante müsste dabei unter dem Aspekt einer tatsächlichen Kausalität näher erforscht werden.

Die geringe Anzahl der homozygoten Minorallelträger der gewählten SNPs ist auch ein Grund dafür, dass die Altersspanne zwischen den untersuchten Altersgruppen nicht besonders groß gewählt werden konnte. Eine dritte Gruppe mit noch älteren Probanden konnte aufgrund dessen nicht mit in die Untersuchung eingehen. Weitere Forschungen

mit deutlichen Altersdifferenzen zwischen den Gruppen könnten möglicherweise zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen. Durch das Querschnittsdesign unserer Studie ist es zudem möglich, dass es zu Verzerrungen der Ergebnisse durch Kohorteneffekte gekommen ist.

Interessanterweise fanden wir im MET einen Interaktionseffekt, der eine Verbesserung der kognitiven Empathie mit zunehmendem Alter bei Männern zeigte und sich dem Niveau der Frauen angleich. Bei den Interaktionseffekten von Geschlecht und Genotyp sowie Altersgruppe und Genotyp im EQ und MET zeigte sich vor allem bei homozygoten T-Allelträgern eine Diskrepanz zwischen den Gruppen. Lediglich beim *Personal Distress* zeigte sich ein besonders großer Unterschied zwischen jungen und älteren Menschen bei den homozygoten C-Allelträgern (CC). Andere Studienergebnisse beschrieben ein erhöhtes Fokussieren von C-Allelträgern auf negative Aspekte während Empathietestungen. Dies könnte der Grund für den hohen *Personal Distress* junger Probanden sein. Warum hier Probanden mittleren Alters emotional gelassener reagieren ist fraglich. Möglich ist in diesem Fall ein durch die geringe Gruppengröße entstandener Effekt.

Ein Grund für den von uns gefundenen Interaktionseffekt von Geschlecht, Altersgruppe und Genotyp im SPF *Fantasy*, bei dem die jungen und die männlichen homozygoten T-Allelträger (TT) mit deutlich niedrigeren Ergebnissen abschnitten als die weiblichen und älteren homozygoten T-Allelträger (TT), könnte ein veränderter OT-Signalweg sein. Bei homozygoten T-Allelträgern scheint die mRNA-Expression am niedrigsten zu sein. Eventuell spiegelt sich dies in dem Aspekt *Fantasy* der affektiven Empathie wider.

Unsere Studie untersuchte die Empathie sowohl auf der Basis der Selbsteinschätzung als auch mit einem objektiven Testverfahren. Dieser Versuchsaufbau ermöglicht ein umfassendes und objektives Bild der tatsächlichen Empathieeigenschaften der Probanden. Um der Entstehung möglicher Fehler, wie beispielsweise einem fehlenden Verständnis der Aufgabenstellung, vorzubeugen, bestimmten wir das Intelligenzniveau aller Probanden. Insbesondere im Hinblick auf die kognitive Empathie lassen sich so Verzerrungen vor dem Hintergrund unterschiedlicher Bildungsstände vermeiden. Unsere Untersuchung der empathischen Fähigkeiten in Abhängigkeit von den drei Faktoren Geschlecht, Alter und Genotyp ist eine der ersten auf diesem Gebiet. Die Stichprobengröße war moderat, was uns ermöglichte gleich große, normalverteilte Gruppen zu untersuchen. Für zukünftige Studien wäre jedoch



eine größere Stichprobe empfehlenswert. Darüber hinaus könnten Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren (wie beispielsweise anhand fMRT) neue Erkenntnisse über den Effekt von Geschlecht, Alter und Genotyp auf die neuronalen Korrelate empathischer Fähigkeiten liefern.

## Literaturverzeichnis

Ackenheil M, Stotz G, Dietz-Bauer R, Vossen A. Mini International Interview – German version 5.0.0. München: Psychiatrische Universitätsklinik München, 1999.

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 1994;372:669-672.

Adolphs R. Cognitive neuro- science of human social behaviour. *Nat. Rev. Neurosci*, 2003;4:165–178.

Adolphs R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu. Rev Psychol*, 2009;60:693-716.

Alexander GM, Wilcox T. Sex differences in early infancy. *Child Dev. Perspect*, 2012;6(4):400–406.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington: American Psychiatric Association, 1994.

Amodio DM, Frith CD. Meeting of the minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci*, 2006;7:268–277.

Amorim A und Pereira L. Pros and Cons in the use of SNPs in forensic kinship investigation: a comparative analysis with STRs. *Forensic Sci Int*, 2005;150:17 – 21.

Apicella CL, Cesarini D, Johannesson M, Dawes CT, Lichtenstein P, Wallace B. No association between oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms and experimentally elicited social preferences. *PLoS ONE*, 2010;5:e11153.

Bailey PE, Henry JD, von Hippel W. Empathy and social functioning in late adulthood. *Aging Ment Health*, 2008;12(4):499-503.

Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH. Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2008;128-134.

Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci*, 2002;6:248-254.

Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SC. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000;24:355-364.

Baron-Cohen S, Wheelwright S. The Empathy Quotient: An Investigation of Adults with Asperger Syndrome or High Functioning Autism, and Normal Sex Differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2004;34(2):163-75.

Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Oxford Univ Press*, 1989;21:263–265.

Bartz JA, E. Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders. *Prog Brain Res*, 2008;170:451- 62.

Batson CD, Lishner DA, Carpenter A, Dulin L, Harjusola- Webb S, Stocks EL, et al. "... As you would have them do unto you": does imagining yourself in the other's place stimulate moral action? *Pers. Soc. Psychol. Bull*, 2003;29:1190–1201.

Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*, 2008;58:639–650.

Beadle JN, Sheehan AH, Dahlben B, Gutchess AH. Aging, Empathy, and Prosociality. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2015;70(2):213-222.

Besel LS, Yuille JC. Individual differences in empathy: The role of facial expression recognition. *Personality and Individual Differences*, 2010;49(2):107-112.

Blair RJ. Responding to the emotions of others: dissociating forms of empathy through the study of typical and psychiatric populations. *Conscious Cogn*, 2005;14(4):698-718.

Blanchard-Fields F, Mienaltowski A, Seay RB. Age differences in everyday problem-solving effectiveness: older adults select more effective strategies for interpersonal problems. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2007;62:61–64.

Braver TS, Barch DM, Gray JR, Molfese DL, Snyder A. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cereb. Cortex*, 2001;11:825–836.

Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene*, 1999;234:177-186.

Butler KM, Zacks RT. Age deficits in the control of prepotent responses: Evidence for an inhibitory decline. *Psychology & Aging*, 2006;21:638–643.

Campbell DB, Datta D, Jones ST, Lee EB, Sutcliffe JS, Hammock EAD, Levitt P. Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *J Neurodevelop Disord*, 2011;3:101–112.

Carstensen LL, Pasupathi M, Mayr U, Nesselroade JR. Emotional experience in everyday life across the adult life span. *J. Pers. Soc. Psychol*, 2000;79:644.

Carstensen LL, Turan B, Scheibe S, Ram N, Ersner-Hershfield H, Samanez-Larkin GR, et al. Emotional experience improves with age: evidence based on over 10 years of experience sampling. *Psychol. Aging*, 2011;26:21–33.

Carstensen LL, Fung H, Charles S. Socioemotional selectivity theory and the regulation of emotion in the second half of life. *Motivation and Emotion*, 2003;27:103–123.

Carter CS. Sex differences in oxytocin and vasopressin: Implications for autism spectrum disorders? *Behav Brain Res*, 2007;176:170-186.

Christov-Moore L, Simpson EA, Coudé G, Grigaityte K, Iacoboni M, Ferrari PF. Empathy: Gender effects in brain and behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2014;46(2014):604-627.

Cohen D, Strayer J. Empathy in conduct-disordered and comparison youth. *Developmental Psychology*, 1996;32(6):988-998.

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*, 2009;34:1506–1514.

Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*, 2002;3:655-666.

Cusi AM, MacQueen GM, Spreng RN, McKinnon MC. Altered empathic responding in major depressive disorder: Relation to symptom severity, illness burden, and psychosocial outcome. *Psychiatry Research*, 2011;188(2):231-6.

Cyranowski JM, Hofkens BA, Frank E, Seltman H, Cai H, Amico J. Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women. *Psychosom Med*, 2008;70:967–975.

Davis M. A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS catalogue of Selected Documents in Psychology*, 1980;10:85.

Davis M. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1983;44:113-126.

Decety J. The neurodevelopment of empathy in humans. *Dev Neurosci*, 2010;32(4):257-67.

Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 2004;3(2):71-100.

Decety J, Lamm C. Human Empathy Through the Lens of Social Neuroscience. *TheScientificWorldJOURNAL*, 2006;6:1146-1163.

Declerck C, Boone C, Kiyonari T. The effect of oxytocin on cooperation in a prisoner's

dilemma depends on the social context and a person's social value orientation. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*, 2014;9(6):802-9.

Demuru E, Palagi E. In bonobos yawn contagion is higher among kin and friends. *PLoS One*, 2012;7(11):e49613.

Derntl B, Finkelmeyer A, Eickhoff S, Kellermann T, Falkenberg DA, Schneider F, Habel U. Multidimensional assessment of empathic abilities: Neural correlates and gender differences. *Psychoneuroendocrinology*, 2010;35:67-82.

de Vignemont F, Singer T. The empathic brain: how, when and why? *Trends Cogn Sci*, 2006;10:435-441.

De Wied D, Diamant M, Fodor M. Central nervous system effects of the neurohypophyseal hormones and related peptides. *Front Neuroendocrinol*, 1993;14:251–302.

Di Napoli A, Warrier V, Baron-Cohen S, Chakrabarti B. Genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR) gene is associated with Asperger Syndrome. *Mol Autism*, 2014;5(1):48.

Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*, 1992;91:176–180.

Ditzen B, Schaer M, Gabriel B, Bodenmann G, Ehlert U, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. *Biol. Psych*, 2009;65:728–731.

Dluzen DE, Muraoka S, Engelmann M, Landgraf R. The effects of infusion of arginine vasopressin, oxytocin, or their antagonists into the olfactory bulb upon social recognition responses in male rats. *Peptides*, 1998;19:999–1005.

Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biol Psychiatry*, 2007;61:731–733.

Domes G, Heinrichs M, Glascher J, Buchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry*. 2007;62:1187–1190.

Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*, 2008;322:900-904.

Dunn EW, Aknin LB, Norton MI. Spending money on others promotes happiness. *Science*, 2008;319:1687-1688.

du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG. The synthesis of oxytocin. *J Am Chem Soc*, 1954;76:3115–3121.

Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, Convit A. Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *J Autism Dev Disord*, 2008;38:464-473.

Ebner NC, He Y, Johnson MK. Age and emotion affect how we look at a face: visual scan patterns differ for own-age versus other-age emotional faces. *Cogn. Emot*, 2011;25:983–997.

Ebner NC, Johnson MK. Young and older emotional faces: are there age group differences in expression identification and memory? *Emotion*, 2009;9:329–339.

Ebner NC, Freund AM, Baltes PB. Developmental changes in personal goal orientation from young to late adulthood: from striving for gains to maintenance and prevention of losses. *Psychol. Aging*, 2006;21:664–678.

Ebner NC, Johnson MK, Fischer H. Neural mechanisms of reading facial emotions in young and older adults. *Front. Psychol*, 2012;3:223.

Ebner NC, Maura GM, MacDonald K, Westberg L, Fischer H. Oxytocin and socioemotional aging: Current knowledge and future trends. *Human Neuroscience*, 2013;28(7):487.

Eisenberg N. Emotion, regulation, and moral development. *Annu Rev Psychol*, 2000;51:665-97.

Eisenberg N, Lennon R. Sex differences in empathy and related capacities. *Psychol. Bull*, 1983;94(1):100.

Eisenberg, N, Fabes RA, Scer M, Miller PA. Sympathy and personal distress: development, gender differences, and interrelations of indexes. *N. Direct. Child Adolesc. Dev*, 1989;44:107–126.

Eisenberg N, Guthrie IK, Fabes RA, Reiser M, Murphy BC, Holmgren R. The relations of regulation and emotionality to resiliency and competent social functioning in elementary school children. *Child Development*, 1997;68:295–311.

Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci*, 2007;18:965–970.

Firestone AA, Turk-Browne NB, Ryan JD. Age-related deficits in face recognition are related to underlying changes in scanning behavior. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn*, 2007;14:594–607.

Furman DJ, Chen MC, Gotlib IH. Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology*, 2011;36:891–897.

Gabriel S, Ziaugra L, Tabbaa D. SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform. *Curr Protoc Hum Genet*, 2009;60:2.12.1–2.12.18.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex.



Brain, 1996;119(2):593-609.

Gamer M, Zurowski B, Büchel C. Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107:9400-9405.

Gimpl G, Fahrenholz, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev*, 2001;81:629–683.

Gimpl G, Reitz J, Brauer S, Trossen C. Oxytocin receptors: ligand binding, signalling and cholesterol dependence. *Prog Brain Res*, 2008:193–204.

Gillespie SM, McCleery JP, Oberman LM. Spontaneous versus deliberate vicarious representations: different routes to empathy in psychopathy and autism. *Brain*, 2014;137:e272.

Goos LM, Silverman I. Sex related factors in the perception of threatening facial expressions. *Journal of Nonverbal Behavior*, 2002;26:27–41.

Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, 2003;160(4):636-645.

Green LA, Fein D, Modahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M. Oxytocin and autistic disorder: alteration in peptide forms. *Biol Psychiatry*, 2001;50:609–613.

Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol. Psychiatry*, 2008;63:3-5.

Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 2009;67:692–694.

Gurven M, Kaplan HS. Beyond the grandmother hypothesis: Evolutionary models of human longevity. In: Sokolovsky J, editor. *The Cultural Context of Aging: Worldwide Perspectives*. Greenwood Press, 2009;3:53–66.

Hall JA, Matsumoto D. Gender differences in judgments of multiple emotions from facial expressions. *Emotion*, 2004;4:201–206.

Hamada T, McLean WH, Ramsay M, Ashton GHS, Nanda A, Jenkins T, et al. Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1) *Human Molecular Genetics*, 2002;11:833–40.

Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 2008;13:993–1000.

Hampson E, van Anders SM, Mullin LI. A female advantage in the recognition of emotional facial expressions: test of an evolutionary hypothesis. *Evol. Hum. Behav.*, 2006;27(6):401–416.

Heinrichs M. Oxytocin and behavior: psychobiological effects of oxytocin on human cognitive performance and stress reactivity. Cuvillier, Göttingen; Germany, 2000.

Heinrichs M, von Dawans B, Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Front Neuroendocrinol*, 2009;30:548-557.

Higashida H, Lopatina O, Yoshihara T, Pichugina YA, Soumarokov AA, Munesue T. Oxytocin signal and social behavior: Comparison among adult and infant oxytocin, oxytocin receptor and CD38 knockout mice. *Journal of Neuroendocrinology*, 2010;22(5):373–379.

Hoffman ML. Developmental synthesis of affect and cognition and its implications for altruistic motivation. *Developmental Psychology*, 1975;11(5):607–622.

Hoffman, ML. Sex differences in empathy and related behaviors. *Psychological Bulletin*, 1977;54:712-722.

Hoffman ML. Empathy and moral development: Implications for caring and justice.

Cambridge University Press; 2000.

Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol. Psychiatry*, 2007;61:498-503.

Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosovich S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2003;28:193-198.

Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*, 2005;308:245-248.

Huffmeijer R, Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. Ageing and oxytocin: a call for extending human oxytocin research to ageing populations – a mini-review. *Gerontology*, 2012;59:32–39.

Hurlemann R, Wagner M, Hawellek B, Reich H, Pieperhoff P, Amunts K, et al. Amygdala control of emotion-induced forgetting and remembering: evidence from Urbach-Wiethe disease. *Neuropsychologia*, 2007;45:877–884.

Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci*, 2010;30(14):4999-5007.

Inoue T, Kimura T, Azuma C, Inazawas J, Takemura M, Kikuchi T, Kubota Y, Ogita K, Saji F. Structural organization of the human oxytocin receptor gene. *J Biol Chem*, 1994;269:32451–32456.

Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF. Oxytocin, vasopressin, and autism: Is there a connection? *Biol. Psychiatry*, 1999;45:145–157.

Insel TR, Fernald RD. How the brain processes social information: searching for the social brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004;27:697–722.

Insel TR, Shapiro LE. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992;89: 5981–5985.

Isaacowitz DM, Wadlinger HA, Goren D, Wilson HR. Selective preference in visual fixation away from negative images in old age? An eye-tracking study. *Psychol. Aging*, 2006;21:40–48.

Israel S, Knafo A, Ebstein RP, Lerer E, Shalev I, Uzefovsky F. The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task. *PLoS ONE*, 2009;4:e5535.

Ivell R, Russell JA. Oxytocin: cellular and molecular approaches in medicine and research. *Rev of Reproduction*, 1996;1:13-18.

Jackson PL, Brunet E, Meltzoff AN, Decety J. Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia*, 2006a;44:752–761.

Jackson PL, Rainville P, Decety J. To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. *Pain*, 2006b;125:5-9.

Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH Jr. Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett*, 2007;417:6–9.

Kaessmann H, Zöllner S, Gustafsson AC, Wiebe V, Laan M, Lundeberg J, et al. Extensive Linkage Disequilibrium in Small Human Populations in Eurasia. *Am J Hum Genet*, 2002;70:673 – 685.

Kahneman D, Knetsch JL, Thaler RH. Fairness and the assumptions of economics. *The Journal of Business*, 1986;59(4):285.

Kalmar JH, Wang F, Chepenik LG, Womer FY, Jones MM, Pittman B, et al. Relationship between amygdala structure and function in adolescents with bipolar

disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2009;48:636–642.

Kessler E, Staudinger U. Affective experience in adulthood and old age: the role of affective arousal and perceived affect regulation. *Psychol. Aging*, 2009;24:349–362.

Kimura T, Tanizawa O, Mori K, Brownstein MJ, Okayama H. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature*, 1992;365:526–529.

Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci*, 2005;25:11489–11493.

Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 2005;435:673–676.

Krueger F, Parasuraman R, Iyengar V, Thornburg M, Weel J, Lin M, et al. Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Front. Hum. Neurosci*, 2012;6:4.

Kruglyak L and Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet*, 2001;27:234 – 236.

Kunzmann U, Gruhn D. Age differences in emotional reactivity: the sample case of sadness. *Psychology and Aging*, 2005;20(1):47–59.

Lamm C, Batson CD, Decety J. The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *J Cogn Neurosci*, 2007;19:42-58.

Landgraf R, Neumann ID. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. *Front. Neuroendocrinol*, 2004;25:150-176.

Lawrence EJ, Shaw P, Baker D, Baron-Cohen S, David AS. Measuring empathy:

reliability and validity of the Empathy Quotient. *Psychol Med*, 2004;34(5):911-9.

Lee HJ, Caldwell HK, Macbeth AH, Young 3rd WS. Behavioural studies using temporal and spatial inactivation of the oxytocin receptor. *Progress in Brain Research*, 2008;170:73–77.

Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Balingen: Spitta Verlag, 2005, 5. Aufl.

Lerer E, Levi S, Salomon S, Darvasi A, Yirmiya N, Ebstein RP. Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: Relationship to Vineland adaptive behavior scales and cognition. *Mol Psychiatry*, 2008;13(10):980–988.

Li NP, Bailey JM, Kenrick DT, Linsenmeier JA. The necessities and luxuries of mate preferences: testing the tradeoffs. *J. Pers. Soc. Psychol*, 2002;82(6):947–955.

Lim MM, Young LJ. Neuropeptidergic regulation of affiliative behavior and social bonding in animals. *Horm. Behav*, 2006;50(4):506-517.

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*, 2010;55:137–141.

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;33:860–866.

Maccoby EE, Jacklin, CN. *The psychology of sex differences*. Stanford: Stanford University Press, 1974.

Mantella RC, Vollmer RR, Rinaman L, Li X, Amico JA. Enhanced corticosterone concentrations and attenuated Fos expression in the medial amygdala of female oxytocin knockout mice exposed to psychogenic stress. *Am J Physiol Regul Integr*

Comp Physiol, 2004;287:1494-1504.

Mayer JD, Caruso DR, Salovey P. Emotional intelligence meets traditional standards for an intelligence. *Intelligence*, 1999;27:267–98.

Mazza M, Pino MC, Mariano M, Tempesta D, Ferrara M, De Berardis D, Masedu F, Valenti M. Affective and cognitive empathy in adolescents with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci*. 2014;7(8):791.

McClure EB. A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychol. Bull*, 2000;126(3),424–453.

Mehrabian A, Epstein N. A measure of emotional empathy. *J. Pers*, 1972;40:525–543.

Melchers M, Montag C, Markett S, Reuter M. Relationship between oxytocin receptor genotype and recognition of facial emotion. *Behav Neurosci*, 2013;127(5):780-7.

Miller PA, Eisenberg N. The relation of empathy to aggressive and externalizing/antisocial behavior. *Psychol Bull*, 1988;103(3): 324-44.

Mitchell B, Fang X, Wong S. Oxytocin: a paracrine hormone in the regulation of parturition? *Reprod*, 1998;3:113.

Montag C, Fiebach CJ, Kirsch P, Reuter M. Interaction of 5-HTTLPR and a variation on the oxytocin receptor gene influences negative emotionality. *Biological Psychiatry*, 2011;69:601-603.

Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, Iacoboni M, Fried I. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr Biol*, 2010;20(8):750-6.

Nielsen L, Mather M. Emerging perspectives in social neuroscience and neuroeconomics of aging. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*, 2011;6:149–164.

Norman GJ, Cacioppo JT, Morris JS, Karelina K, Malarkey WB, DeVries AC, et al. Selective influences of oxytocin on the evaluative processing of social stimuli. *J. Psychopharmacology*, 2011;25:1313–1319.

O'Brien E, Konrath SH, Gröhn D, Hagen AL. Empathic concern and perspective taking: linear and quadratic effects of age across the adult life span. *J. Gerontol., Ser. B: Psychol. Sci. Soc. Sci*, 2013;68(2):168–175.

Olweus D, Endresen IM. The importance of sex-of-stimulus object. Age trends and sex differences in empathic responsiveness. *Soc. Dev*, 1998;7(3):370–388.

Ozsoy S, Esel E, Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry research*, 2009;169(3):249–252.

Palmore E. *Normal Aging: II*. Durham, NC: Duke University Press, 1974.

Paulus C. Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen SPF (IRI) zur Messung von Empathie. Psychometrische Evaluation der deutschen Version des Interpersonal Reactivity Index. 2009. URL: <http://psydok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2009/2363> .

Pearson A, Ropar D de C, Hamilton AF. A review of visual perspective taking in autism spectrum disorder. *Front. Hum. Neurosci*, 2013;7:652.

Petrovic P, Kalisch R, Singer T, Dolan RJ. Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *J. Neurosci*, 2008;28:6607–6615.

Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 2002;16:331–348.

Phillips LH, MacLean RD, Allen R. Age and the understanding of emotions: neuropsychological and sociocognitive perspectives. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2002;6: 526-30.

Phillips LH, Henry JD, Hosie JA, Milne AB. Effective regulation of the experience and



expression of negative affect in old age. *J. Gerontol. Series B Psychol. Sci. Soc. Sci*, 2008;63:138–145.

Preston SD, De Waal F, 2002. Empathy: its ultimate and proximate bases. *Behav. Brain Sci*, 2002;25(1):1–20.

Rall T, Schleifer L. Oxytocin, prostaglandins, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytic agents. In: Gilman Ag, Rail Tw, Neis As, Taylor P, Hrsg Goodman and Oilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* New York: New York Pergamon Press, 1978:935.

Rasia-Filho AA, Londero RG, Achaval M. On some functional activities of the amygdala: an overview. *J Psychiatry Neurosci*. 2000;25:14–23.

Rennels JL, Cummings AJ. Sex differences in facial scanning. Similarities and dissimilarities between infants and adults. *Int. J. Behav. Dev*. 2013;37(2):111–117.

Richter D, Kunzmann U. Age differences in three facets of empathy: Performance-based evidence. *Psychology and Aging*, 2011;26:60-70.

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1996a;3(2):131-41.

Rizzolatti G, Fadiga L, Matelli M, Bettinardi V, Paulesu E, Perani D, Fazio F. Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Exp Brain Res*, 1996b;111(2):246-52.

Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 2004;27:169–192.

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*, 2009;106:21437-21441.

Rogers K, Dziobek I, Hassenstab J, Wolf OT, Convit A. Who cares? Revisiting empathy in Asperger syndrome. *J. Autism Dev. Disord*, 2007;37:709–715.

Rosen WD, Adamson LB, Bakeman R. An experimental investigation of infant social referencing: mothers' messages and gender differences. *Dev. Psychol*, 1992;28(6):1172.

Ruby P, Decety J. How would you feel versus how do you think she would feel. A neuroimaging study of perspective taking with social emotions. *J. Cogn. Neurosci*, 2004;16:988–999.

Ruffman T, Henry JD, Livingstone V, Phillips LH. A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. *Neurosci. Biobehav. Rev*, 2008;32:863–881.

Rydén G, Sjöholm I. Half-life of oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant women. *Acta Endocrinologica*, 1969;61:425–431.

Samanez-Larkin GR, Carstensen LL. "Socioemotional functioning and the aging brain." in *The Handbook of Social Neuroscience*, eds J. Decety and J. T. Cacioppo (New York, NY: Oxford University Press). 2011;507–523.

Scheibe S, Carstensen LL. Emotional aging: recent findings and future trends. *J. Gerontol. Series B Psychol. Sci. Soc. Sci*, 2010;65B:135–144.

Schreier S, Pjinenborg GH, Aaen Het Rot M. Empathy in adults with clinical or subclinical depressive symptoms. *J Affect Disord*, 2013;150(1):1-16.

Schulte-Rüther M, Markowitsch HJ, Shah NJ, Fink GR, Piefke M. Gender differences in brain networks supporting empathy. *NeuroImage*, 2008;42:393-403.

Shankaran H, Wiley HS, Resat H. Receptor downregulation and desensitization enhance the information processing ability of signaling receptors. *BMC Systems Biology*, 2007;1:48.

Shastri BS. SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol*, 2009;578:3-22.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry*, 1998;59:22–33.

Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. Amygdala, affect and cognition: Evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. *Brain*. 2003;126(12):2627-2637.

Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 2004; 303:1157–1162.

Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006;30:855-863.

Singer T, Seymour B, O'Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*, 2006;439:466-469.

Singer T, Snozzi R, Bird G, Petrovic P, Silani G, Heinrichs M, Dolan RJ. Effects of oxytocin and prosocial behavior on brain responses to direct and vicariously experienced pain. *Emotion*, 2008;8:781-791.

Skuse DH, Gallagher L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 2009;13(1):27–35.

Smith A. Cognitive empathy and emotional empathy–affective empathy in human behavior and evolution. *Psychol. Rec*, 2006;56(1):3–21.

Sobrino B, Brión M, Carracedo A. SNPs in forensic genetics: a review on SNP typing

methodologies. *Forensic Sci Int*, 2005;154:181 – 194.

Spezio ML, Huang PY, Castelli F, Adolphs R. Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. *J Neurosci*, 2007;27(15): 3994-7.

Sze JA, Gyurak A, Goodkind MS, Levenson RW. Greater emotional empathy and prosocial behavior in late life. *Emotion*, 2012;12:1129–1140.

Tabak BA, McCullough ME, Carver CS, Pedersen EJ, Cuccaro ML. Variation in oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms is associated with emotional and behavioral reactions to betrayal. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*, 2014;9(6):810-6.

Thayer JF, Johnson BH. Sex differences in judgment of facial affect: a multivariate analysis of recognition errors. *Scand. J. Psychol*, 2000;41:243–246.

Theodosis DT, Montagnese C, Rodriguez F, Vincent JD, Poulain DA. Oxytocin induce morphological plasticity in the adult hypothalamo- neurohypophysial system. *Nature*, 1986;322:738-74.

Titchener EB. *Lectures on the Experimental Psychology of the Thought-Processes*. New York: Macmillan, 1909.

Thoma P, Zalewski I, Graf von Reventlow H, Norra C, Juckel G, Daum I. Cognitive and affective empathy in depression linked to executive control. *Psychiatry Research*, 2011;189:373-378.

Thompson AE, Voyer D. Sex differences in the ability to recognise non-verbal displays of emotion: a meta-analysis. *Cogn. Emot*, 2014;28(7):1164-95.

Tost H, Kolachana B, Hakimi S, Lemaitre H, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. 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.* 2010;107:13936–1394110.

Tueth MJ. Exposing financial exploitation of impaired elderly persons. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2000;8(2):104–111.

Vacher CM, Frètier P, Crèminon C, Calas A, Hardin-Pouzet H. Activations by serotonin and noradrenalin of vasopressin and oxytocin expression in the mouse paraventricular and supraoptic nuclei. *Journal of Neuroscience*, 2002;22(5):1513–1522.

Vaillant GE. Mental health. *American Journal of Psychiatry*, 2003;160:1373-1384.

Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. A sniff of trust: meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin administration on face recognition, trust to in-group, and trust to out-group. *Psychoneuroendocrinology*, 2012;37:438–443.

Veinante P, Freund-Mercier MJ. Intrinsic and extrinsic connections of the rat central extended amygdala: An in vivo electrophysiological study of the central amygdaloid nucleus. *Brain Res*, 1998;794:188–198.

Verhaeghen P, Salthouse T. Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychol. Bull*, 1997;122:231–249.

Walter H. Social Cognitive Neuroscience of Empathy: Concepts, Circuits, and Genes. *Emotion Review*, 2012;4(1):9-17.

Walter NT, Montag C, Markett S, Felten A, Voigt G, Reuter M. Ignorance is no excuse: Moral judgements are influenced by a genetic variation on the oxytocin receptor gene. *Brain and Cognition*, 2012;3:268-273.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 1996;276(4):293–299.

Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*.

2003;40:655–664.

Winslow JT, Shapiro L, Carter CS, Insel TR. Oxytocin and complex social behavior: species comparisons. *Psychopharmacol Bull*, 1993;29:409–414.

Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, Gong X, Zhang Y, Yang X, Zhang D. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han Population. *Biol Psychiatry*, 2005;58:74–77.

Wu N, Li Z, Su Y. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy. *J. Affect. Disord*, 2012;138:468–472.

Yamasue H. Function and structure in social brain regions can link oxytocin-receptor genes with autistic social behavior. *Brain and Development*, 2013;35:111–118.

Yang C, Decety J, Lee S, Chen C, Cheng Y. Gender differences in the mu rhythm during empathy for pain: an electroencephalographic study. *Brain Res*, 2009;1251:176–184.

Yoshimura R, Kiyama H, Kimura T, Araki T, Maeno H, Tanizawa O, Tohyama M. Localization of oxytocin messenger ribonucleic acid in the rat brain. *Endocrinology*, 1993;133:1239–1246.

Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS ONE*, 2007; 2:1128.

Zaki J, Ochsner KN. The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nat. Neurosci*, 2012;15:675–680.

Ze O, Thoma P, Suchan B. Cognitive and affective empathy in younger and older individuals. *Aging Ment Health*, 2014(7): 929-35.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Laura Katharina Mühlhausen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung zur Wirkung soziodemographischer Faktoren und Oxytocinrezeptorpolymorphismen auf die Empathiefähigkeit“ 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](http://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.

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

Berlin, den 23.07.2015

Laura K. Mühlhausen

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



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

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

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Professor Dr. med. Malek Bajbouj** für die Überlassung des Themas, seine Betreuung und dafür, dass er mich für diese Arbeit begeistern konnte.

Mein ganz großer Dank gilt auch Frau **Doktor rer. nat. Simone Grimm** für produktive und konstruktive Kritik sowie Ratschläge, Lösungshilfen jeglicher Art und für ihre jederzeit freundlich gewährte Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit. Mit Humor und Gelassenheit sowie der nötigen Expertise war sie die beste Betreuerin, die ich mir wünschen konnte.

Weiterhin danke ich Herrn **Philipp Fuge** ganz herzlich für seine Hilfe und Unterstützung beim geistigen Durchdringen der statistischen Datenanalyse,

Ich bedanke mich auch bei dem Forschungsteam des Exzellenzclusters Languages of Emotion am Institute for Neuroimaging of Emotion (D.I.N.E.) der Freien Universität Berlin und der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Insbesondere bei Frau **Yan Fan** für ihre kompetente Unterstützung und Frau **Barbara Barret** für das große und stets freundliche Engagement, unter anderem bei der Probandenrekrutierung.

**Allen Probanden** danke ich für die Teilnahme an dieser Studie.

Ich möchte mich bei meinen Freunden **Friederike Breitenfeldt** und **Sandro Pitzalis** für die Ablenkung zum richtigen Zeitpunkt und die gemeinschaftlich geteilten Freuden und Leiden bedanken.

Bei **meiner Familie** möchte ich mich besonders für die liebevolle Unterstützung danken, auf die ich mich immer verlassen darf.

Ich danke **Jonas May** für seine Motivation, sein Engagement, für seine große Hilfe und hilfreichen Korrekturen und für seine Zeit.