

Aus der
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und
Psychotherapie mit Poliklinik

**Geschlechterspezifische Auswirkungen sozialer
Exklusion auf die funktionelle Konnektivität der
Amygdala im Ruhezustand**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bucher, Anna Magdalena

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. B. Derntl
2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Schwarz

Tag der Disputation: 19.09.2023

Inhaltsverzeichnis

I ABBILDUNGSVERZEICHNIS

II TABELLENVERZEICHNIS

III ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER FUNKTIONELLEN MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE SOWIE VON RUHEZUSTANDSMESSUNGEN	2
1.1.1	<i>Funktionelle Konnektivität</i>	3
1.1.2	<i>Resting-State fMRT (rs-fMRT) und Ruhezustandsnetzwerke (RSN)</i>	4
1.2	SOZIALE EXKLUSION	6
1.2.1	<i>Subjektive Ebene sozialer Exklusion</i>	6
1.2.2	<i>Geschlechterunterschiede hinsichtlich der subjektiven Ebene</i>	7
1.2.3	<i>Physiologische Ebene sozialer Exklusion</i>	8
1.2.4	<i>Geschlechterunterschiede hinsichtlich der physiologischen Ebene</i>	9
1.2.5	<i>Neuronale Ebene sozialer Exklusion</i>	10
1.2.5.1	Netzwerk sozialer Exklusion	10
1.2.5.2	Geschlechterunterschiede auf neuronaler Ebene	11
1.2.5.3	Veränderungen der rsFC durch soziale Exklusion	13
1.3	AMYGDALA	14
1.3.1	<i>Anatomie und Funktion</i>	14
1.3.2	<i>Geschlechterunterschiede in der funktionellen Konnektivität der Amygdala</i>	16
1.3.3	<i>Geschlechterunterschiede in rs-fMRT-Studien</i>	17
1.3.4	<i>Einfluss sozial-evaluativer Stressoren auf die Amygdala rsFC</i>	18
1.4	FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	21
2	MATERIAL UND METHODEN	24
2.1	STUDIENDESIGN	24
2.1.1	<i>Stichprobe</i>	24
2.1.2	<i>Studienablauf</i>	24

2.2	CYBERBALL-PARADIGMA _____	26
2.3	VERWENDETE FRAGEBÖGEN _____	27
2.4	STICHPROBENBESCHREIBUNG _____	29
2.5	ETHIKVOTUM _____	30
2.6	VERWENDETE SOFTWARE _____	31
2.7	DATENAUFNAHME _____	31
2.8	ANALYSE DER DATEN _____	31
2.8.1	<i>Analyse der Stichprobe</i> _____	31
2.8.2	<i>Analyse der subjektiven Stimmungsdaten und physiologischen Parameter</i> _____	32
2.8.3	<i>Vorverarbeitung der fMRT-Daten (Preprocessing)</i> _____	33
2.8.4	<i>Analyse der fMRT-Daten</i> _____	34
3	ERGEBNISSE _____	37
3.1	SUBJEKTIVE STIMMUNGSDATEN UND PHYSIOLOGISCHE PARAMETER _____	37
3.2	GESCHLECHTERUNTERSCHIEDE IN DER AMYGDALA RSFC – UNABHÄNGIG VON SOZIALER EXKLUSION _____	38
3.2.1	<i>Frauen > Männer</i> _____	38
3.2.2	<i>Männer > Frauen</i> _____	39
3.3	EINFLUSS SOZIALER EXKLUSION AUF DIE RSFC DER AMYGDALA _____	41
4	DISKUSSION _____	42
4.1	DISKUSSION DER GESCHLECHTERUNTERSCHIEDE DER AMYGDALA RSFC – UNABHÄNGIG VON SOZIALER EXKLUSION _____	42
4.1.1	<i>Frauen</i> _____	42
4.1.2	<i>Männer</i> _____	45
4.2	EFFEKT SOZIALER EXKLUSION AUF STIMMUNGSDATEN UND CORTISOL _____	47
4.3	AUSBLEIBENDER EFFEKT SOZIALER EXKLUSION AUF DIE AMYGDALA RSFC _____	49
4.3.1	<i>Studienpopulation und Studiendesign</i> _____	49
4.3.2	<i>Cyberball Paradigma</i> _____	51
4.3.3	<i>Diskussion der Analysemethode</i> _____	54
4.4	AUSBLICK UND FORSCHUNGSPERSPEKTIVEN _____	56
5	ZUSAMMENFASSUNG _____	58
6	ABSTRACT _____	60

7	LITERATURVERZEICHNIS	61
8	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	76
9	DANKSAGUNG	77

I Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1</u> : BOLD-Zeitreihen zweier korrelierender Regionen A und B (Quelle: abgeändert aus Schneider & Fink, 2013, S. 461, eigene Darstellung).	4
<u>Abbildung 2</u> : Netzwerk sozialer Exklusion, basierend auf Bolling et al., 2011; Eisenberger et al., 2003; Wang et al., 2017. Precuneus, anteriorer und posteriorer cingulärer Kortex (ACC, PCC), Hippocampus, Insula, Amygdala, Präfrontalkortex (PFC) und Orbitofrontalkortex (OFC) (eigene Darstellung).	10
<u>Abbildung 3</u> : Graphische Darstellung des Studiendesigns. Positive and Negative Affect Scales (PANAS), Emotional Self-Rating (ESR) (eigene Darstellung).	25
<u>Abbildung 4</u> : Darstellung des verwendeten Cyberball-Paradigmas (abgeändert aus Radke et al. (2018)).	26
<u>Abbildung 5</u> : Kernregionen (linke und rechte Amygdala) jeweils im coronaren Schnittbild, $y=-6$	34
<u>Abbildung 6</u> : A: Positiver Affekt (ZEIT) nach Wurzeltransformation (links) bzw. B: Ärger (ZEIT) (rechts) im Vergleich T1 vs. T2 gemittelt über Frauen und Männer.	37
<u>Abbildung 7</u> : A: Cortisol (ZEIT) im Vergleich T1 vs. T2 (links) bzw. B: Cortisol (GESCHLECHT) nach Wurzel-Transformation (rechts).	38
<u>Abbildung 8</u> : Signifikante Cluster im Kontrast <i>Frauen > Männer</i> für die rsFC der unilateralen sowie bilateralen Amygdala unter Angabe der anatomischen Region und der zugehörigen x-, y- und z-Koordinaten im MNI-Raum.	39
<u>Abbildung 9</u> : Signifikante Cluster im Kontrast <i>Männer > Frauen</i> für die rsFC der bilateralen Amygdala unter Angabe der anatomischen Region und der zugehörigen x-, y- und z-Koordinaten im MNI-Raum.	40

II Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> Stichprobenbeschreibung für Frauen und Männer. Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), p-Wert (p) und t-Wert (t) bzw. U-Wert (U) für die erfassten Fragebögen. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.....	30
<u>Tabelle 2:</u> Geschlechterspezifische Unterschiede in der Amygdala rsFC. Signifikante Cluster im Kontrast <i>Frauen > Männer</i> unter Angabe von Clustergröße (k), Hemisphäre, Anatomischer Region, x-, y-, z-Koordinate im MNI-Raum, T-Wert.....	39
<u>Tabelle 3:</u> Geschlechterspezifische Unterschiede in der Amygdala rsFC. Signifikante Cluster im Kontrast <i>Männer > Frauen</i> unter Angabe von Clustergröße (k), Hemisphäre, Anatomischer Region, x-, y-, z-Koordinate im MNI-Raum, T-Wert.	41

III Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AI	Anteriore Insula
AN	Auditives Netzwerk
ANOVA	Analysis of Variance
AStr	Amygdalostriatales Transitionsareal
B ₀	Magnetische Flussdichte
BOLD	Blood oxygenation level dependency
CBG	Cortisol-bindendes Globulin
CC	Cingulärer Cortex
CISS	Coping Inventory for Stressful Situations
CMA	Centromediale Amygdala
dACC	Dorsaler Anteriorer Cingulärer Cortex
DAN	Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DMN	Default mode network
dmPFC	Dorsomedialer Präfrontalkortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECN	Exekutives Kontrollnetzwerk
EPI	Echo planar imaging
ER	Östrogen-Rezeptor/Estrogen-Rezeptor
ESR	Emotional Self Rating
FC	Funktionelle Konnektivität
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FWMH	Full-width-at-half-maximum
GLM	General linear model/Allgemeines lineares Modell (ALM)
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
GSR	Global signal regression
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse/Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis
HRF	Hämodynamische Antwortfunktion

Hz	Hertz
I	Insula
IFG	Gyrus frontalis inferior
IPL	Inferiorer Parietallappen
IPS	Intraparietaler Sulcus
k	Clustergröße
LAN	Language network
LBA	Laterobasale Amygdala
M ₀	Gesamtmagnetisierung
MAST	Maastricht Acute Stress Test
MATLAB	Matrix Laboratory (Software)
MIST	Montreal Imaging Stress Task
MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	Medialer Präfrontalkortex
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MR	Mineralokortikoid-Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
MTG	Mittlerer Gyrus temporalis
MW	Mittelwert
mwANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance) mit Messwiederholung
M _{xy}	Transversale Gesamtmagnetisierung
n	Anzahl
N	Kernspin
NA	Noradrenalin
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
OFC	Orbitofrontalcortex
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PCC	Posteriorer Cingulärer Cortex
PCG	Gyrus postcentralis
PFC	Präfrontalkortex
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
r	Pearson-Korrelationskoeffizient

RJS	Rejection Sensitivity Scale
ROI	Region of Interest
rs-fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie (resting-state)
rsFC	Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand
RSN	Ruhezustandsnetzwerk
SCA	Saatbasierte Korrelationsanalyse
SCID	Strukturiertes Klinisches Interview nach DSM
SD	Standardabweichung
sgACC	Subgenualer anteriorer cingulärer Cortex
SIAS	Ängste in sozialen Interaktionen
SMA	Supplementär motorisches Areal
SMG	Gyrus supramarginalis
SMN	Somatomotorisches Netzwerk
SN	Salienz-Netzwerk/Salience network
SNA	Sympathikus-Nebennierenmark-Achse
SPM	Statistical Parametric Mapping (Software)
SPSS	Statistical Package für Social Sciences (Software)
STG	Superiorer Gyrus temporalis
SVF	Stressverarbeitungsfragebogen
T ₁	Längsrelaxation
T ₂	Querrelaxation
tb-fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie (task-based)
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
TSST	Trier Social Stress Test
VAN	Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk
vIPFC	Ventrolateraler Präfrontalcortex
vmPFC	Ventromedialer Präfrontalcortex
VN	Visuelles Netzwerk
vs.	versus
γ	Gyromagnetisches Verhältnis
ω	Larmorfrequenz

Verwendung des generischen Maskulinums

Aus Gründen des besseren Leseflusses wurde in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich sämtliche Personenbezeichnungen – sofern nicht anders gekennzeichnet – ohne wertenden Unterschied auf alle Geschlechter beziehen.

1 Einleitung

Wir alle kennen das Verlangen nach Zugehörigkeit und sozialer Einbindung. Dieses Bedürfnis ist uns vermutlich angeboren (Baumeister & Leary, 1995). So beschrieb Abraham Maslow, ein bekannter amerikanischer Psychologe aus dem 20. Jahrhundert, dieses als ein elementares Grundbedürfnis des Menschen und integrierte es in seine hierarchisch aufgebaute Bedürfnispyramide in der dritten Stufe mit der Bezeichnung „Soziale Bedürfnisse“ (Taormina & Gao, 2013). Das Gefühl, von einer Person oder Gruppe ausgeschlossen zu werden, versetzt uns in eine negative Stimmungslage: soziale Exklusion führt zu Gefühlen der Hilflosigkeit, einem verminderten Selbstwertgefühl und allgemein depressiver Verstimmung (Williams, 2009). Sogar besteht die Annahme, soziale Ausgrenzung bediene sich ähnlicher neuronaler Areale, wie sie bei Erfahren physischen Schmerzes aktiviert werden, sodass von einer Art „sozialen Schmerzes“ bei menschlicher Zurückweisung gesprochen werden kann (Eisenberger, 2012; Eisenberger et al., 2003). Soziale Exklusion wird von der betroffenen Person als belastende und stressende Erfahrung wahrgenommen. Dies beeinflusst unsere Gesundheit nachhaltig negativ, so stellen soziale Isolation und Stress beispielsweise wichtige Risikofaktoren in der Pathogenese depressiver Erkrankungen dar und sind ursächlich für eine erhöhte Mortalität (Cacioppo & Hawkley, 2009; Elovainio et al., 2017; Menard et al., 2016).

Jeder Mensch geht verschieden mit emotional beanspruchenden und stressigen Situationen um. Generell scheinen auch Frauen und Männer Emotionen unterschiedlich zu verarbeiten und in Stresssituationen verschieden zu reagieren (Childs et al., 2010; Kudielka et al., 1998; Stroud et al., 2002). Dies könnte die unterschiedliche Prävalenz diverser neuropsychiatrischer Erkrankungen, wie beispielsweise die bei Frauen, im Vergleich zu Männern, verstärkt auftretenden depressiven Erkrankungen, erklären (Kessler, 2000; Salk et al., 2017).

Eine nicht-invasive und inzwischen sehr etablierte Forschungsmethode zur Untersuchung neuronaler Aktivität im Ruhezustand mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT, englisch: fMRI) stellen sogenannte „resting-state fMRT“- (rs-fMRT-) Messungen dar (Nähere Informationen zu den Grundlagen der fMRT finden sich in Kapitel 1.1). Dabei ist unser Gehirn im Ruhezustand keinesfalls inaktiv. Die Untersuchung des Ruhezustands des Gehirns gibt uns nähere Auskunft über die

intrinsische Hirnaktivität und seine funktionelle Organisation. Es kommt hier vor allem zu internalen mentalen Prozessen wie Tagträumen, das Zurückgreifen auf vergangene Erfahrungen und deren Verarbeitung, soziale Kognition und Planungen bevorstehender Ereignisse (Grodd & Beckmann, 2014; Gruberger et al., 2011; Seitzman et al., 2019; Smitha et al., 2017). In Ruhezustandsmessungen der Amygdala wurden bereits Unterschiede in der funktionellen Konnektivität (rsFC, funktionelle Konnektivität im Ruhezustand) der Amygdala zwischen den Geschlechtern festgestellt (Engman et al., 2016; Kilpatrick et al., 2006; Kogler et al., 2016). Die Amygdala stellt den Knotenpunkt der neuronalen Emotionsverarbeitung dar, ist an der Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte beteiligt und ist Teil des sozialen Gehirns (Blakemore, 2008; Davis & Whalen, 2001; LeDoux, 2007). Stress und emotional belastende Erfahrungen scheinen Veränderungen an der rsFC der Amygdala hervorzurufen (van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011). Ebenso wurden Veränderungen der rsFC mit anderen Hirnregionen bei Patienten gefunden, welche an sozialer Phobie, sozialer Angststörung oder auch an Depression leiden (Demenescu et al., 2013; Hahn et al., 2011; Tang et al., 2018). Bisher gibt es nur eine Studie, welche die Auswirkungen sozialer Ausgrenzung auf die rsFC des Gehirns untersuchte (Clemens et al., 2017): Hier stellte man im Vergleich der rs-fMRT-Daten nach vs. vor sozialer Exklusion einen signifikanten Effekt dieser Erfahrung auf die neuronalen funktionellen Verbindungen der Probanden im Ruhezustand fest. Allerdings wurden in dieser Studie andere Gehirnareale analysiert und somit kein spezielles Augenmerk auf die rsFC der Amygdala gelegt, hinzu wurde auch das Geschlecht als potenziell modulierender Faktor nicht in die Untersuchung mit eingebunden. Herauszufinden, inwiefern sich die rsFC der Amygdala durch soziale Exklusion verändert und ob sich dieser Effekt zwischen den Geschlechtern unterscheidet, ist deshalb Ziel der vorliegenden Arbeit. Dies könnte beispielsweise mehr Licht in die Pathogenese stress-assoziiertes und in einem sozialen Kontext stehender psychiatrischer Krankheitsbilder und deren individuelle, geschlechterspezifische Vulnerabilität bringen.

1.1 Theoretische Grundlagen der funktionellen

Magnetresonanztomographie sowie von Ruhezustandsmessungen

Die vorliegende Arbeit bedient sich der funktionellen Magnetresonanztomographie bzw. den sogenannten Ruhezustandsmessungen des Gehirns, weshalb deren Prinzipien für ein genaueres Verständnis im Folgenden kurz beschrieben werden.

1.1.1 Funktionelle Konnektivität

Sauerstoff ist im Blut an Hämoglobin gebunden, man bezeichnet es dann als Oxyhämoglobin. Ist eine neuronale Region aktiv, steigt deren Sauerstoff-Verbrauch. Um diesen Verbrauch auszugleichen, steigt das Oxyhämoglobin des Blutes anteilig an und bewirkt durch seine magnetischen Eigenschaften dadurch eine Verstärkung des MRT-Signales. Nach diesem akuten Sauerstoff-Ausgleich resultiert im Sinne der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF) ein Signalabfall im MRT, welcher als Deaktivierung bezeichnet wird.

Jede unserer etwa 20 Milliarden Nervenzellen der Hirnrinde ist mit tausenden anderen Neuronen verbunden, die Anzahl wird dabei zwischen 5.000 und 10.000 geschätzt (Pakkenberg et al. 2003). Die funktionelle Konnektivität (FC) beschreibt die zeitliche Korrelation (synchrone Aktivität) zweier räumlich voneinander getrennter Hirnareale und basiert auf dem sogenannten „blood oxygenation level dependency“ (BOLD)-Kontrast. Dieser macht sich die veränderten magnetischen Eigenschaften des Sauerstoffgehaltes des Blutes zunutze (oxygeniertes versus desoxygeniertes Hämoglobin) und variiert je nach Aktivität der Neuronen. Es handelt sich um eine indirekte Methode, die Hirnaktivität bestimmter Areale zu messen. Ist eine neuronale Region aktiv, erfolgt daraufhin nach wenigen Sekunden ein erhöhter Blutfluss in diese, um die Versorgung mit ausreichend Sauerstoff sicherzustellen. Dieser Vorgang wird auch als „neurovascular coupling“ (Bijsterbosch et al., 2017, S. 114) bezeichnet. Ähneln sich die BOLD-Signale zweier Hirnregionen über eine Zeit, besteht also eine hohe Korrelation der BOLD-Zeitreihen, nimmt man eine Funktionelle Konnektivität dieser an. Dabei erklärt die FC jedoch nicht den kausalen Zusammenhang dieser Regionen, ist demnach ungerichtet, man kann also nicht wissen, von welchem dieser beiden Areale die Verbindung letztendlich ausgeht. Ist dies der Fall, spricht man von der effektiven Konnektivität (Bijsterbosch et al., 2017). *Abbildung 1* zeigt exemplarisch die Korrelation zweier Hirnregionen A und B.

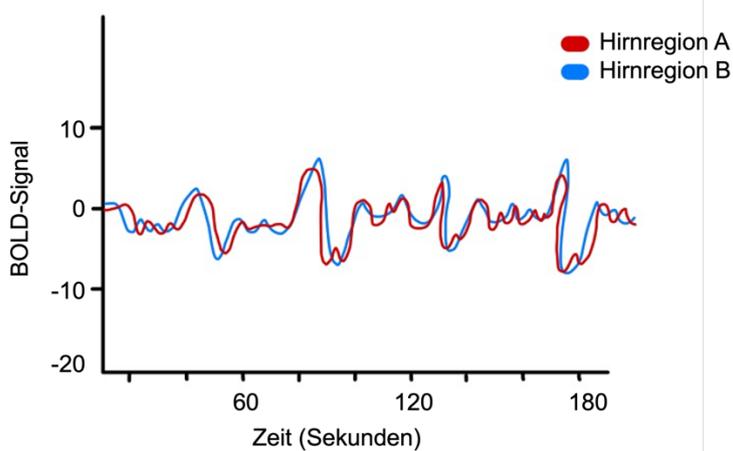


Abbildung 1: BOLD-Zeitreihen zweier korrelierender Regionen A und B (Quelle: abgeändert aus Schneider & Fink, 2013, S. 461, eigene Darstellung).

In der Regel sind diese detektierbaren Signalveränderungen sehr schwach, weshalb die FC auch oft als „correlated low-frequency fluctuations“ (Bijsterbosch et al., 2017, S. 8) beschrieben wird. Daher ist die Verwendung größerer Feldstärken für die fMRT förderlich. Anstelle der normalerweise verwendeten 1,5 Tesla werden daher meist Feldstärken im Bereich von 3 Tesla eingesetzt. Zudem ist das BOLD-Signal relativ störanfällig, da es durch viele andere Dinge, wie beispielsweise kardiale und pulmonale Faktoren, beeinflusst werden kann. Ein Ziel der Vorverarbeitung der fMRT-Daten (Preprocessing), auf welche im Kapitel 2.8.3 dieser Arbeit näher eingegangen wird, ist unter anderem, diese Geräuschanfälligkeit zu minimieren (Schneider & Fink, 2013).

Das task-based MRT misst die BOLD-Signalveränderungen einer Hirnregion zwischen dem durch den Task stimulierten neuronalen Zustand und dem Kontrollzustand. Anwendung findet die FC vor allem in der Untersuchung von Messungen im Ruhezustand, welche im nachfolgenden Kapitel erläutert werden.

1.1.2 Resting-State fMRT (rs-fMRT) und Ruhezustandsnetzwerke (RSN)

Der Begriff „Resting-state“ kann vom englischen Wort „rest“ (= Ruhe, Rast, Erholung) abgeleitet werden. Demzufolge beschreibt das rs-fMRT, im Gegensatz zum task-based fMRT, eine MRT-Messung in Ruhe am wachen Individuum, ohne Hinzuschalten einer spezifischen Aufgabe oder der Exposition eines äußeren Reizes. Bei letzterem findet die Messung während eines laufenden Experimentes/Stimulus statt und die externe Aufmerksamkeit des Individuums ist gefordert. Auch wenn beide Methoden auf den Veränderungen des BOLD-Signales und den veränderbaren magnetischen Eigenschaften

des Hämoglobins je nach Sauerstoffbindung basieren, unterscheiden sich die Ergebnisse jedoch deutlich voneinander und sind demnach nicht miteinander vergleichbar (Di et al., 2013; Greicius et al., 2003).

Bei der rs-fMRT liegt der zu untersuchende Proband mit geschlossenen Augen, ohne eine visuelle Fixation, für fünf bis zehn Minuten (vgl. Eickhoff & Müller, 2015, S. 190) im Scanner und wird dazu gebeten, an nichts Bestimmtes zu denken. Dabei bewegen sich die BOLD-Signale im niederfrequenten Bereich, in der Regel spricht man von korrespondierenden Frequenzen von Hirnregionen unter einer Frequenz von 0,1 Hertz (Hz) (Biswal et al., 1995). Die rs-fMRT stellt eine besonders günstige Methode dar, das ruhende Gehirn genauer zu untersuchen, da sie eine relativ kurze Scan-Dauer und wenig Bedarf an Personal bzw. Instruktion für die Teilnehmenden erfordert. Dies ist der Grund, weshalb die rs-fMRT heutzutage in vielen Bereichen Anwendung findet (Bijsterbosch et al., 2017). Interessanterweise gehen zwischen 60 und 80 Prozent des gesamten Energieverbrauchs des Gehirns auf den Zustand im Resting-state zurück (Smitha et al., 2017).

Inzwischen wurden einige neuronale Netzwerke entdeckt, welche unter Ruhebedingungen aktiv sind und in ihren BOLD-Zeitreihen miteinander korrelieren. Diese werden „Ruhezustandsnetzwerke“ (RSN) genannt. Dabei werden sie, je nach räumlicher Nähe und Zuständigkeitsbereich in verschiedene Untergruppen unterteilt. Das am meisten bekannte und größte RSN stellt das Default mode network (DMN) dar (Seitzman et al., 2019). Wenn externe Aufmerksamkeit gefordert ist, wird dieses „heruntergefahren“ und zeigt demnach nur eine Aktivität in Ruhe an. Das DMN widmet sich der Verarbeitung unserer eigenen Befindlichkeiten bzw. mentalen Zustände, wie etwa Tagträumen oder auch der Verarbeitung von Erlebnissen und Informationen (episodisches Gedächtnis) (Grodde & Beckmann, 2014; Seitzman et al., 2019; Smitha et al., 2017).

Daneben existieren noch eine Reihe an anderen, zu einem RSN zusammengeschlossene, Hirnregionen, wie beispielsweise das Salienz-Netzwerk (SN), das Exekutive Kontrollnetzwerk (ECN), das Somatomotorische Netzwerk (SMN) oder das Visuelle Netzwerk (VN) (Seitzman et al., 2019; Smitha et al., 2017; Soares et al., 2013).

1.2 Soziale Exklusion

Soziale Ausgrenzung begegnet uns in mehreren Bereichen. So können wir sie erfahren, wenn wir beispielsweise gegen bestimmte Regeln verstoßen, von unserem Gegenüber im Stillen ignoriert werden, die „kalte Schulter“ (übersetzt aus Williams & Sommer, 1997, S. 695) gezeigt bekommen oder auch in unserer Kindheit von einer Clique nicht als Mitglied angenommen werden. Auch im Tierreich findet soziale Exklusion statt, etwa wenn das jeweilige Tier der Gesamtheit nicht mehr in zufriedenstellendem Maße dienlich ist (Williams & Sommer, 1997). Allgemein wird unter sozialer Exklusion das Gefühl verstanden, von einer oder mehreren Personen ausgeschlossen und/oder ignoriert zu werden (Williams, 2009).

1.2.1 Subjektive Ebene sozialer Exklusion

Ein (Gruppen-)Zugehörigkeitsgefühl ist für unsere Zufriedenheit und Gesundheit elementar. Laut Baumeister und Leary (1995) ist uns dieses Bedürfnis angeboren und sollte in allen Kulturen aufzufinden sein. Fühlen wir uns nicht sozial eingebunden, nagt dies stark an unserem Selbstwertgefühl und lässt innere Zweifel an die eigene Person aufbringen (Williams & Sommer, 1997). Um Situationen wie diese zu vermeiden, versuchen wir uns von unserer „besten Seite“ zu zeigen, beispielsweise passen wir unser Handeln unseren Mitmenschen an oder investieren mehr Energie in unseren Beruf. Menschliche Zurückweisung hat weitreichende negative Auswirkungen auf das Verhalten, die Emotionen und die Gesundheit des betroffenen Individuums. Sie schließt negative soziale Bewertung unserer Person mit ein und bewirkt eine „sozial-evaluative Bedrohung“ (vgl. Dickerson & Kemeny, 2004, S. 355), eine Art Gefährdung unserer selbst durch andere, und gefährdet somit unsere Selbsterhaltung. Es können uns dabei negative, selbst-bezogene Gedanken beschäftigen, wie etwa „Ich bin nicht liebenswert“ oder „Andere Menschen mögen mich nicht“ (vgl. Slavich et al., 2010, S. 3). Demzufolge ist einleuchtend, dass soziale Exklusion bei uns Menschen emotionalen Stress auslöst und allgemein unsere mentale Gesundheit beeinträchtigt (Baumeister & Leary, 1995). Das Erfahren sozialer Ausgrenzung wird daher von vielen auch als eine Art sozialer Stressor betrachtet (Stroud et al., 2000), wobei dieser eher einen relativen als einen absoluten Stressor darstellt (Lupien et al., 2007). In einer Metaanalyse von Holt-Lunstad und Kollegen (2015) konnte gezeigt werden, dass die Abschottung von anderen Mitmenschen mit einem früheren Tod assoziiert ist. Dabei ist das Risiko interessanterweise vergleichbar

mit dem anerkannter Risikofaktoren, wie etwa körperliche Inaktivität oder Übergewicht (Holt-Lunstad et al., 2015). Außerdem ist soziale Abschottung mit einem erhöhten Risiko, an einer Depression zu erkranken, verbunden (Matthews et al., 2016). Da etwa 30 Millionen (sieben Prozent) der Menschen in Europa angeben, sich häufig einsam zu fühlen (D'Hombres et al., 2018) und soziale Isolation sichtbar einen enormen Einfluss auf die Gesundheit der betroffenen Individuen nimmt, ist dieses Thema von gesellschaftlicher Relevanz und bedarf einer erhöhten Aufmerksamkeit.

1.2.2 Geschlechterunterschiede hinsichtlich der subjektiven Ebene

Frauen und Männer verarbeiten Emotionen unterschiedlich und gehen anders mit belastenden Situationen um. Der emotionale Umgang mit allgemein stressigen und belastenden Situationen wird in der Psychologie auch als „Coping“ bezeichnet und weist bei Frauen und Männern jeweils verschiedene Muster auf (Goldfarb et al., 2019; Li et al., 2006; Lipinska-Grobelny, 2011). Frauen zeigen mehr passives Coping und ein „tend-or-befriend“-Verhaltensmuster (Goldfarb et al., 2019). Auch emotional-fokussierte Strategien und „self-referenced inner speech“ (Kogler et al., 2016) sowie ruminatives Denken sind bei Frauen häufiger vertreten (Bsp. Tamres et al., 2002). Letzteres (die Rumination = „das Wiederkauen“, die „reifliche Überlegung“) bezeichnet dabei ein kognitives Verhaltensmuster, bei welchem sich das Individuum „wiederholt und passiv mit Zeichen des Stresses auseinandersetzt und über deren mögliche Ursachen und Folgen“ nachdenkt (Butler & Nolen-Hoeksema, 1994; Wang et al., 2007). Ruminatives Denken findet im Vergleich zu Männern bei Frauen in Situationen sozialer Ausgrenzung vermehrt statt (Hawes et al., 2012; Paquette & Underwood, 1999) und ist mit negativen gesundheitlichen Auswirkungen, wie der Entwicklung von Depressionen (Jacob et al., 2020), verbunden. Männer gehen vergleichsweise verstärkt problem-orientiert vor und zeigen bevorzugt eine aktive Stressbewältigung, welche in Zusammenhang mit dem sogenannten „fight-or-flight“-Verhaltensmuster steht (Li et al., 2006; Lipinska-Grobelny, 2011; Nolen-Hoeksema, 2012).

Auch im Umgang mit sozialer Exklusion unterscheiden sich Frauen und Männer. So zeigen Studien unterschiedliche Verhaltensmuster als Reaktion auf soziale Ausgrenzung sowie verschiedene Attributionsstile zwischen den Geschlechtern (Karau & Williams, 1993; Williams & Sommer, 1997): Frauen werden nach Ausgrenzungserfahrungen etwa eher sozial aktiv, während Männer Zeichen „sozialen Faulenzens“ (Williams & Sommer,

1997) zeigen. Generell scheinen Studien zufolge Frauen durch Ereignisse menschlicher Zurückweisung mehr beeinflusst zu werden als Männer. Soziale Exklusion ruft bei Frauen im Allgemeinen stärkere negative Stimmungsveränderungen als bei Männern hervor (Helpman et al. 2017; Weik et al. 2010), wird als belastender empfunden und geht mit einem vergleichsweise niedrigeren Selbstwertgefühl einher (Williams & Sommer, 1997; Leary et al., 1995). Auch die Wertigkeit der eigenen Person wird von Frauen nach Erfahren sozialer Ausgrenzung negativer als die von Männern angegeben (Helpman et al., 2017; Leary et al., 1995; O'Brien & Bierman, 1988; Weik et al., 2010; Williams, 2007). Die Autoren Williams und Sommer (1997) meinen, dass eine potenzielle, rein spekulative Erklärung für diese geschlechterspezifischen Verhaltensunterschiede die gesellschaftliche Erwartungshaltung an die jeweiligen Geschlechter liefern könnte: Während Frauen ihre Emotionen im Allgemeinen mehr mitteilen würden, maskieren Männer häufiger ihre Emotionen, um diese besser zu regulieren und im sozialen Kontext ihr Gesicht zu bewahren („face-saving coping mechanisms“, Williams & Sommer, 1997, S. 703).

1.2.3 Physiologische Ebene sozialer Exklusion

Körperlicher und emotionaler Stress gehen in der Regel mit einer Aktivierung der Sympathikus-Nebennierenmark-Achse (SNA, englisch: sympatho-adrenomedullary axis) und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA, englisch: Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis), einem neuroendokrinen Stresssystem, einher. Die SNA-Achse ist für die schnelle Antwort auf physiologischer und Verhaltensebene verantwortlich und wirkt über die Hormone Adrenalin und Noradrenalin (NA). Die Aktivierung der HPA-Achse setzt etwas verspätet und langsamer ein, ihre neuroendokrine Antwort läuft hauptsächlich über die Ausschüttung des Glukokortikoid-Hormons Cortisol ab und sorgt für eine Art Homöostase nach Stresssituationen (Hermans et al., 2014). Dieses Stresshormon entfaltet über Andocken an Mineralokortikoid- (MR) und Glukokortikoid-Rezeptoren (GR) zahlreiche Wirkungen auf mehreren Ebenen, wie etwa kardiovaskulär, metabolisch, zentralnervös oder immunologisch (Kirschbaum et al., 1999; Kirschbaum et al., 1992). Es wurde gezeigt, dass psychologische Stressoren die stärksten Cortisol-Antworten hervorrufen, wenn sie eine sozial-bewertende Komponente beinhalten und zusätzlich dazu nicht oder nur schlecht zu kontrollieren sind (Dickerson & Kemeny, 2004). Eine Studie von Xia und Li aus dem Jahr 2018 zeigt gesundheitliche

Risiken sozialen Stresses auf: Einsamkeit ist mit erhöhten morgendlichen Cortisol-Spiegeln verbunden und kann durch eine Aktivierung der erwähnten Stress-Achse (HPA-Achse) und des sympathischen Nervensystems zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen, einer erhöhten Genexpression proinflammatorischer Zytokine, sowie zu oxidativem Stress im Gehirn (Xia & Li, 2018).

Studien, die den Effekt sozialer Ausgrenzung untersuchten, kamen jedoch meist zu dem Ergebnis einer ausbleibenden Cortisol-Antwort (Gaffey & Wirth, 2014; Radke et al., 2018; Seidel et al., 2013; Weik et al., 2010; Zoller et al., 2010; Zwolinski, 2012), wenn auch einzelne Studien diese Beobachtung nicht teilen (Blackhart et al., 2007; Stroud et al., 2002). Allgemein kann soziale Exklusion eher als relativer Stressor betrachtet werden, dessen Reaktion sich allgemein von Individuum zu Individuum, je nach gedanklicher Interpretation, unterscheidet und im Gegensatz zu einem absoluten Stressor nicht bei jedem mit einer (physiologischen) Reaktion einhergehen muss (Lupien et al., 2007). Gaffey und Kollegen (2014) führen für die ausbleibende Cortisol-Reaktion auf menschliche Zurückweisung die bei sozialer Ausgrenzung fehlende Notwendigkeit einer körperlichen Aktivierung und allgemein einer Mobilisierung von Energie als Begründung an.

1.2.4 Geschlechterunterschiede hinsichtlich der physiologischen Ebene

Auch wenn die meisten Studien keine eindeutige Reaktion des Cortisol-Spiegels auf soziale Exklusion berichten, scheinen Unterschiede in der Antwort zwischen Männern und Frauen zu bestehen. Generell zeigen Männer in Stresssituationen meist höhere Stressparameter auf physiologischer Ebene an, wie bspw. einen stärkeren Anstieg der, bei Stress vermehrt ausgeschütteten, Glukokortikoide (Childs et al., 2010; Steptoe et al., 1996). Jedoch scheint eine gewisse Geschlechterverteilung in Bezug auf den vorliegenden Stressor zu existieren: Während Frauen eine stärkere physiologische Reaktion (stärker ausfallende Cortisol-Reaktion) auf soziale Zurückweisung zeigen, sprechen Männer stärker auf sogenannte „Leistungsstressoren“, wie sie beim Bearbeiten mathematischer oder verbaler Aufgaben präsent sind, an (Stroud et al., 2002). Die Datenlage ist diesbezüglich jedoch inkonsistent, da in anderen Studien bei Männern nach sozialer Exklusion teils auch höhere Cortisol-Spiegel als bei Frauen beobachtet wurden (Helpman et al., 2017; Weik et al., 2010). Neben den Geschlechtshormonen scheint auch die Zyklusphase der Frau einen maßgeblichen Einfluss auf die HPA-Achsen-Aktivierung

und die Cortisolreaktion zu nehmen (Kirschbaum et al., 1999). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Abhängigkeit des freien Cortisols vom modulierenden Einfluss des Cortisol-bindenden Globulins (CBG) durch das weibliche Geschlechtshormon Östradiol (Kirschbaum et al., 1999).

Dem Anschein nach scheint soziale Ausgrenzung also, trotz erwähnter Unstimmigkeiten, doch einen gewissen Einfluss auf die physiologische Stressantwort des Individuums zu nehmen und dabei unterschiedliche Reaktionen bei den Geschlechtern hervorzurufen.

1.2.5 Neuronale Ebene sozialer Exklusion

Stress und allgemein Situationen emotionaler Erregung ziehen Änderungen auf neuronaler Ebene mit sich. Verschiedene neuronale Hirnregionen und Netzwerke weisen während akuten Stresses unterschiedliche Aktivitätszustände auf. So erfährt beispielsweise das Salienz-Netzwerk (SN), welches auch an der Generierung emotionaler Antworten beteiligt ist und unter anderem die Amygdala beinhaltet, eine stressbedingte Aktivitätszunahme (Hermans et al., 2014; Zhang et al., 2019). Allerdings ist es wichtig, zwischen einer durch die Exklusion als Stimulus hervorgerufenen Aktivierung von Hirnregionen (aufgabenbasierte fMRT, task-based fMRT, tb-fMRT), von welcher hier die Rede ist, und der Untersuchung der intrinsischen Hirnaktivität und funktionellen Organisation des Gehirns im Ruhezustand, d.h. ohne Ausführen einer bestimmten Aufgabe und in Abwesenheit jeglicher externer Reize (rs-fMRT), zu unterscheiden.

1.2.5.1 Netzwerk sozialer Exklusion

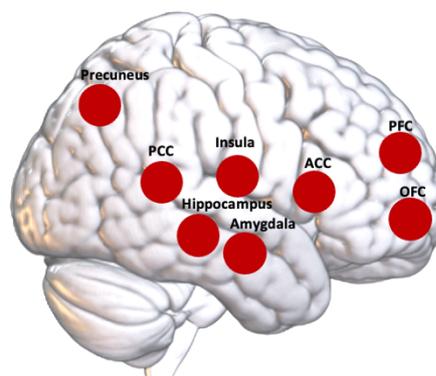


Abbildung 2: Netzwerk sozialer Exklusion, basierend auf Bolling et al., 2011; Eisenberger et al., 2003; Wang et al., 2017. Precuneus, anteriorer und posteriorer cingulärer Kortex (ACC, PCC), Hippocampus, Insula, Amygdala, Präfrontalkortex (PFC) und Orbitofrontalkortex (OFC) (eigene Darstellung).

Auch sozialer Stress in Form von sozialer Exklusion induziert bestimmte neuronale Veränderungen bei den Betroffenen. So konnte in task-based fMRT-Studien ein sogenanntes „social rejection network“ (Kumar et al., 2017) festgestellt werden, dessen Hirnregionen im Vergleich zur Inklusion stärker aktiviert werden, wenn das Individuum soziale Ausgrenzung erfährt. Zu den Regionen dieses Netzwerkes zählen der anteriore cinguläre Cortex (v.a. der subgenuale und dorsale Teil, sgACC und dACC), der posteriore cinguläre Cortex (PCC), Hippocampus, Precuneus, Präfrontalkortex (PFC), Orbitofrontalkortex (OFC), Teile des Temporallappens und die Insula (meist anterior, AI) (Bolling et al., 2011; Cacioppo et al., 2013; Eisenberger et al., 2003; Kumar et al., 2017; Masten et al., 2009; McIver et al., 2019; Radke et al., 2018; Wang et al., 2017). Eine Übersicht der beteiligten Hirnregionen während sozialer Exklusion ist in *Abbildung 2* zu sehen. Teils ist in Studien auch von einer Beteiligung der Amygdala während sozialer Exklusion die Rede (Eisenberger et al., 2007; Rudolph et al., 2016; Wagels et al., 2016). Die genannten Hirnregionen stehen mit der Verarbeitung selbst-bezogener Informationen, negativem Affekt und der (Neu-)Bewertung affektiver Informationen im Allgemeinen in Verbindung. Vor allem dem ACC und dem PFC werden dabei eine große Rolle in dieser Verarbeitung zugeschrieben (Etkin et al., 2011; Kelley et al., 2002; Slavich et al., 2010; Somerville et al., 2010). Zusammen mit der Amygdala bilden der ACC und der PFC eine Art spezifischen Regulationskreis für emotionale Konfliktsituationen (Etkin et al., 2011). Interessant ist auch, dass soziale Exklusion und physischer Schmerz möglicherweise ähnliche neuronale Muster aufweisen, so zeigt die fMRT-Studie von Eisenberger und Kollegen (2003) während sozialer Ausgrenzung eine verstärkte Aktivierung von ACC (vornehmlich dorsal), rechtem ventralen PFC und der AI. Besonders eine Aktivität des dACC steht dabei in Verbindung mit dem Netzwerk, welches durch physischen Schmerz aktiviert wird. Jedoch existieren diesbezüglich ebenso gegenteilige Behauptungen (Cacioppo et al., 2013), sodass ein potenzieller Zusammenhang dieser beiden Phänomene noch nicht gänzlich geklärt ist.

1.2.5.2 Geschlechterunterschiede auf neuronaler Ebene

Goldfarb und Kollegen (2019) postulieren in ihrer Arbeit, dass bei beiden Geschlechtern durch akut belastende oder stressige Situationen „unterschiedliche neuronale Netzwerke“ aktiviert werden und diese in Verbindung mit den bereits genannten Geschlechterunterschieden im emotionalen Umgang mit Stresssituationen gebracht

werden könnten. Auch andere Studien, wie etwa die von Wang und Kollegen (2007) zeigen, dass Frauen und Männer sich in der neuronalen Antwort auf Stresssituationen (hier psychosozialer Stress) unterscheiden. In Bezug auf soziale Exklusion als Stressor gibt es jedoch bis dato noch nicht sehr viele Informationen über potenzielle Geschlechterunterschiede in der neuronalen Auswirkung. In einer Metaanalyse von 120 Cyberball-Studien wurde gezeigt, dass Unterschiede im strukturellen Aufbau des Online-Spiels und der Zusammensetzung der Studienpopulation (Alter, Geschlecht, Land) die Effektstärke des Stressors soziale Exklusion im Allgemeinen nicht beeinflussen (Hartgerink et al., 2015). Zwei weitere Studien zur Untersuchung sozialer Exklusion konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen Frauen und Männern in der neuronalen Reaktion feststellen (Radke et al., 2018; Rotge et al., 2015). Aufgrund dieses überschaubaren Forschungsstandes auf dem Gebiet sozialer Exklusion wird daher für einen kurzen Überblick im Folgenden auf die Unterschiede zwischen Frauen und Männern auf neuronaler Ebene in Stresssituationen im Allgemeinen eingegangen.

Nach Stresseinfluss zeigt der PFC bei Männern eine stärkere Durchblutung an als bei Frauen (Wang et al., 2007). Generell wird eine stressbedingte, verstärkte Aktivierung des PFC in einigen Studien oft mit dem männlichen Geschlecht und dem dort vorherrschendem „fight-or-flight“-Verhaltensmuster in Verbindung gebracht (Goldfarb et al., 2019; Goldstein et al., 2010; Seo et al., 2011; Wang et al., 2007).

Bei Frauen wurde nach Stress eine längerfristige Aktivierung des Cingulums und der Insula beobachtet (Wang et al., 2007). Frauen zeigen in Stresssituationen eher eine Aktivierung limbischer Hirnregionen, was auch mit ruminativem Denken assoziiert wird (z.B. Goldfarb et al., 2019; Wang et al., 2007). Dieser Stress-Coping-Mechanismus findet sich im Geschlechtervergleich häufiger bei Frauen als bei Männern wieder (siehe Kapitel 1.2.2). Ruminative Gedankenmuster sind mit einer verstärkten rsFC zwischen Amygdala und dem MFG bzw. dem IFG verknüpft (Feurer et al., 2021). Außerdem wird Rumination mit einer Störung des Emotions-Regulationskreises zwischen Amygdala, PFC und ACC in Verbindung gebracht und scheint über diese neuronale Verknüpfung auch in die Entwicklung depressiver Stimmungen einzugreifen (Fowler et al., 2017), für welche Frauen mehr prädisponiert sind als Männer (Kessler et al., 1993). Depressionen sind mit einer Störung dieses Regulationskreises assoziiert (Andrewes & Jenkins, 2019; Johnstone et al., 2007). Etwa findet sich bei an Depressionen Erkrankten im Vergleich zu Gesunden

eine verstärkte rsFC zwischen Amygdala und ACC (Connolly et al., 2013). Der vACC steht wiederum in Verbindung mit erhöhtem Stressempfinden nach Erfahren sozialer Ausgrenzung (Cacioppo et al., 2013), welche für das weibliche Geschlecht belastender als für das männliche ist (Helpman et al., 2017; O'Brien & Bierman, 1988). Es ist zu sehen, dass in Stresssituationen bei Frauen und Männern verschiedene Gehirnregionen rekrutiert werden und dies in Zusammenhang mit dem geschlechtertypischen Umgang mit Stress und auch der verschiedenen Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen steht. Eine direkte Übertragung auf Situationen sozialer Exklusion ist jedoch nicht möglich und Aussagen können daher nur stark spekulativ gemacht werden. Hinzu analysierte keine der drei Arbeiten zu den neuronalen Auswirkungen sozialer Exklusion die Daten des Gehirns im Ruhezustand, wie es das Ziel dieser Arbeit ist, sodass dadurch ebenso keine konkreten Rückschlüsse auf etwaige Geschlechterunterschiede der rsFC gemacht werden können. Die bisher einzig existierende Studie zur Untersuchung des Effektes sozialer Exklusion auf die rsFC von Clemens und Kollegen (2017) widmete sich nicht der Frage nach potenziellen Geschlechterunterschieden, auch wenn die Studienpopulation gemischtgeschlechtlich aufgebaut war, was nochmals die Bedeutung der vorliegenden Arbeit unterstreicht.

1.2.5.3 Veränderungen der rsFC durch soziale Exklusion

Mehrere Studien haben bereits mittels der fMRT die akute Stressantwort des Gehirns auf soziale Exklusion analysiert. Um jedoch Aussagen über die nachgeschaltete Zeit nach Reizexposition, in der Literatur auch als „recovery period“ oder „aftermath“ bezeichnet, machen zu können und damit ebenso über die Verarbeitung des vorangegangenen Erlebnisses und ablaufende internale mentale Prozesse, macht man sich die rs-fMRT zunutze.

Clemens und Kollegen (2017) widmeten sich in ihrer rs-fMRT-Studie (n=89 Studienteilnehmer, darunter 43 Frauen und 46 Männer) den Auswirkungen sozialer Exklusion auf bestimmte Ruhezustandsnetzwerke unter Verwendung des sogenannten „Cyberball“ Paradigmas, einem gängigen Paradigma zur Untersuchung sozialer Exklusion. Die Autoren konnten signifikante Veränderungen durch soziale Exklusion in der rsFC des DMNs feststellen. Die wichtigsten Regionen dieses RSNs stellen der PCC, Precuneus, mPFC, IPL und der laterale Temporallappen dar (Bijsterbosch et al., 2017). Beobachtet wurde eine, durch die soziale Ausgrenzung bedingte, erhöhte rsFC des DMN

zu Kernregionen des SN (dACC, AI), außerdem zu sensomotorischen Arealen, Regionen der visuellen Verarbeitung höherer Ordnung, zum Gyrus postcentralis und zum Gyrus frontalis inferior (IFG). Keinen signifikanten Unterschied zur Ausgangslage vor Exklusion gab es jedoch in Hinblick auf die funktionelle Konnektivität der anderen untersuchten Netzwerke, heißt dem SN und dem ECN, deren Konnektivitätsmuster unverändert blieben. Die Autoren der Studie sprechen von einem, nach sozialer Exklusion existierenden, „vigilant and attentive mode“ des Gehirns (vgl. Clemens et al., 2017). Dieser Aufmerksamkeits-Modus als Antwort auf die soziale Stresssituation ermögliche dem Organismus eine entsprechende Vorbereitung auf zukünftig eintreffende Reize und Stressoren aus der Umgebung. Beispielgebend ist hier die Konnektivität des DMN zur AI, welche für das Erkennen neu eintreffender und hervorstechender Reize elementar ist und somit in der Stressadaption ein erhöhtes Bewusstsein schafft (Clemens et al., 2017). Auch wenn die rsFC des SN zum Rest des Gehirns untersucht wurde und die Amygdala eine zentrale Region dessen darstellt, wurden in dieser Studie keine spezifischen Daten der Amygdala analysiert, sodass Aussagen über potenzielle Veränderungen der rsFC folglich fehlen. Zudem fehlen in dieser Studie Aussagen über potenzielle Geschlechterdifferenzen.

1.3 Amygdala

1.3.1 Anatomie und Funktion

Anatomie

Die Amygdala, aufgrund ihres makroskopischen Aussehens zu Deutsch auch „Mandelkern“ genannt, wurde erstmals als eindeutige neuronale Struktur im frühen 19. Jahrhundert beschrieben (LeDoux, 2007) und ist dem limbischen System angehörig, welches im Gehirn das essenzielle Korrelat für Emotionen darstellt. Diesem übergeordneten neuronalen System zugehörig sind ebenfalls der Hypothalamus, der cinguläre Kortex (CC), der Hippocampus sowie die vorderen Kerne des Thalamus. Nach seinem Entdecker James Papez (Papez, 1937) benannt, ist bei dieser Konformation auch vom Papez-Neuronenkreis die Rede.

Die Amygdala lässt sich anatomisch im medialen Temporallappen als Teil des Telencephalons lokalisieren. Sie umfasst mehrere Kerngebiete und Regionen des Kortex, welche grob zu einer basolateralen, corticomediale und zentralen Region mit den Nuclei intercalares zusammengefasst werden können. Dabei besteht zwischen diesen eine enge

Verknüpfung. Neuronale Verbindungen geht die Amygdala vor allem zu kortikalen und subkortikalen Regionen des Gehirns ein, wie etwa den Basalganglien, dem Hippocampus, Thalamus und Hypothalamus (Dicke, 2020).

Funktion

Die Amygdala nimmt vor allem auf dem Gebiet der Emotionen eine zentrale Rolle ein. Neben der Verarbeitung und Konditionierung von Furcht, Angst und Emotionen (Murray, 2007; Sah et al., 2003), wirkt sie ebenso auf den Gebieten der Motivation und Belohnung (LeDoux, 2007; Murray, 2007). Die Amygdala ist Teil des „sozialen Gehirns“ und beteiligt sich an Situationen, welche in einem emotional-erregenden und sozialen Kontext stehen. Neben sozialer Kognition (Blakemore, 2008) ist eine ihrer typischen Aufgaben die Verarbeitung von Gesichtsausdrücken, welche bisher in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte (Adolphs et al., 1994; Derntl et al., 2009). Außerdem konnte eine erhöhte Amygdala-Aktivität während positiver sowie negativer sozialer Bewertungen beobachtet werden (Adolphs, 2009; Miedl et al., 2016). Interessant ist auch, dass die Größe des eigenen sozialen Netzwerkes mit dem Volumen der Amygdala zu korrelieren scheint (Bickart et al., 2011).

Eine weitere für die vorliegende Arbeit wichtige Funktion der Amygdala ist ihr Beitrag zu den Prozessen Lernen und Gedächtnis, bedeutend ist hier die Zusammenarbeit mit dem Hippocampus. Dabei hat die Amygdala vor allem einen Einfluss auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten, welche eine emotionale Antwort beim Individuum hervorrufen (Davis & Whalen, 2001; Dicke, 2020; Sah et al., 2003). Neben der Gedächtniskonsolidierung nimmt die Amygdala über den Hirnstamm und den Hypothalamus sogar Einfluss auf autonome und viszerale Funktionen und somit das Respirations- und Herz-Kreislaufsystem, sowie über Verbindungen zu motorischen Zentren des Hirnstamms auch auf das Fluchtverhalten. Gegenläufig geben diese neuronalen Areale der Amygdala Auskunft über den internen Zustand des Individuums. Generell erhält die Amygdala von extern über diverse Gehirnstrukturen Informationen (vor allem emotionaler und sensorischer Natur) und ist an deren Aufnahme, Integration, Verschaltung und Konsolidierung beteiligt (Dicke, 2020).

Auch an Stresssituationen ist die Amygdala beteiligt. Dies wird bereits dadurch deutlich, dass ein Charakteristikum der adaptiven Stressantwort ist, emotional erregende Ereignisse besser zu erinnern (Buchanan & Lovallo, 2001; Cahill et al., 2003; Roozendaal

et al., 2009) und generell im Sinne der Wiederherstellung der Homöostase die Regulation von Emotionen zu fördern (de Kloet et al., 2005). Außerdem bestehen Verbindungen der Amygdala zur SMA-Achse und zur HPA-Achse (Hermans et al., 2014). Die Amygdala bekommt adrenergen Input durch den Locus coeruleus (LC) im Hirnstamm, der Hauptquelle für Noradrenalin, und besitzt Rezeptoren für Cortisol als elementares Stresshormon (De Kloet et al., 1998).

Daneben erfüllt die Amygdala noch diverse weitere Funktionen, welche in Bezug auf diese Arbeit aber von geringerer Bedeutung sind und deshalb nicht explizit erläutert werden (siehe dafür Dicke, 2020).

1.3.2 Geschlechterunterschiede in der funktionellen Konnektivität der Amygdala

Interessant ist, dass die Amygdala in Bezug auf mehrere Parameter Unterschiede zwischen Frauen und Männern aufweist. So wurden zum einen Unterschiede im Volumen und der Gewebdichte der grauen Substanz der Amygdala zwischen den Geschlechtern beobachtet (Ruigrok et al., 2014). Zum anderen scheinen sich nicht nur die funktionellen Konnektivitäten der Amygdala im Ruhezustand zwischen Frauen und Männern zu unterscheiden, auch die Cortisol-Antwort auf diese neuronalen Verknüpfungen fällt im Geschlechtervergleich unterschiedlich aus (Kogler et al., 2016). Diese geschlechterspezifischen Differenzen in der Amygdala rsFC könnten zum Teil Erklärungen für die unterschiedliche Prävalenz von neuropsychiatrischen Krankheiten bei den Geschlechtern geben (Kilpatrick et al., 2006).

Es gibt einige Studien, welche zu dem Ergebnis geschlechterspezifischer Aktivierungsmuster der Amygdala durch diverse Stimuli kamen. So wurde beobachtet, dass die Amygdala bei Frauen und Männern verschieden auf emotionale Stimuli anspricht: Etwa reagiert die Amygdala bei Frauen scheinbar stärker auf negative Reize/Emotionen, bei Männern dahingegen auf positive (Andreano et al., 2014; Stevens & Hamann, 2012). Das zeigt, dass die Verarbeitung von Emotionen und deren zugrundeliegendes neuronales Geschehen durch den Faktor Geschlecht beeinflusst wird. Des Weiteren scheint bei beiden Geschlechtern jeweils eine gewisse Seitenpräferenz (Lateralisierung) in der Aktivierung der Amygdala durch emotionale Reize zu bestehen (Cahill et al., 2001; Killgore & Yurgelun-Todd, 2001): Dieses Phänomen der verstärkten Aktivierung der linken Amygdala beim weiblichen und der rechten Amygdala beim männlichen Geschlecht wird in diesen Studien auch als „asymmetry of amygdala

responses“ (Killgore & Yurgelun-Todd, 2001, S. 2547) bezeichnet. Die Autoren dieser Studie appellieren an eine Berücksichtigung etwaiger Geschlechterunterschiede in Neuroimaging-Studien. Andere Studien können diese Beobachtung der Lateralisierung nicht bestätigen und zeigen eine bilaterale Aktivierung der Amygdala während der Emotionsverarbeitung an, wenn dies auch auf die Präsentation verschiedener emotionaler Gesichtsausdrücke bezogen ist (z.B. Derntl et al., 2009).

1.3.3 Geschlechterunterschiede in rs-fMRT-Studien

Neben diesen berichteten Geschlechterunterschieden in Aktivierungsstudien zeigen auch rs-fMRT-Studien gewisse geschlechterspezifische Auffälligkeiten, wie eine Lateralisierung der Amygdala-Aktivität: Frauen scheinen eine insgesamt höhere rsFC der linken Amygdala als Männer zu haben, wohingegen Männer eine verstärkte Konnektivität der rechten Amygdala aufweisen (Kilpatrick et al., 2006; Kogler et al., 2016). Zudem liegen bei Frauen und Männern unterschiedliche funktionelle Verbindungen der Amygdala zu anderen Hirnregionen im Ruhezustand vor: Eine stärkere rsFC der rechten Amygdala in Männern im Vergleich zu Frauen zeigte sich vor allem zu den Regionen Pulvinar, sensomotorischer Cortex und Striatum. Eine stärkere rsFC der linken Amygdala in Frauen im Vergleich mit Männern zeigte sich insbesondere zum subgenualen Cortex und dem Hypothalamus. Die Studie von Kogler und Kollegen (2016), deren Stichprobe zum Großteil auch für die hier vorliegende Arbeit verwendet wurde, untersuchte auch die rsFCs der linken und rechten Amygdala im Geschlechtervergleich: Frauen zeigten im Vergleich zu Männern eine verstärkte rsFC der linken Amygdala zum mittleren Gyrus temporalis (MTG), IFG, Gyrus postcentralis (PCG) und zum Hippocampus. Diese Regionen sind beteiligt an der Gesichtserkennung, der selbst-bezogenen inneren Sprache, der Verarbeitung der Somatosensorik und des Schmerzes sowie der Angstkonditionierung und Gedächtnisverarbeitung. Dabei unterstreicht die verstärkte Verbindung zwischen Amygdala und IFG bei Frauen die, im Vergleich zu Männern häufiger beobachtete, Verwendung selbst-bezogener innerer Sprache und Rumination und die bereits erwähnten geschlechertypischen Unterschiede im emotionalen Umgang mit Stress (Kogler et al., 2016; Nolen-Hoeksema, 2012). Im Gegensatz zu den Frauen wiesen Männer in dieser Studie im Geschlechtervergleich keine signifikant stärkeren funktionellen Verbindungen der Amygdala als Frauen auf.

Eine andere Studie berichtet Geschlechterunterschiede in der rsFC von Subnuclei der Amygdala und den Effekt von Östrogenen: bei Frauen wurden im Vergleich zu Männern erhöhte rsFC der laterobasalen Kerne (LBA) zum Kleinhirn, IFG, Gyrus supramarginalis (SMG), Gyrus postcentralis und striatalen Regionen festgestellt (Engman et al., 2016). Männer hatten im Gegenzug eine stärkere Verbindung der LBA zum ventromedialen PFC (vmPFC) und Gyrus temporalis superior aufgebaut. Die zentromediale Amygdala (CMA) zeigte bei Frauen im Geschlechtervergleich eine verstärkte rsFC zum Kleinhirn, PCC und Precuneus, bei Männern hingegen zum IFG. Zudem wirkte sich die Höhe des Östrogenspiegels bei Frauen unterschiedlich auf die Konnektivität aus: Frauen mit einem höheren Östrogenspiegel wiesen eine verstärkte rsFC der LBA zum IFG, Gyrus praecentralis, SMG und STG auf, sowie der CMA zum Cuneus, Gyrus fusiformis, mittlerem Gyrus occipitalis und zum MTG (Engman et al., 2016). Möglicherweise vermitteln die in der Amygdala vorhandenen Östrogen-Rezeptoren ($ER\alpha$) diese geschlechterspezifischen Effekte (Osterlund & Hurd, 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die funktionellen Verbindungen der Amygdala zu anderen Hirnregionen bereits im Ruhezustand, ohne vorangeschalteten Reiz, zwischen Frauen und Männern unterscheiden. Auch scheinen emotionale Reize (je nach Valenz der Emotionen) verschiedenartige Aktivierungsmuster der Amygdala bei beiden Geschlechtern zu bedingen.

1.3.4 Einfluss sozial-evaluativer Stressoren auf die Amygdala rsFC

Viele Stressoren führen zu einer Cortisol-Reaktion und damit ebenso zu einer Veränderung der neuronalen Verbindungen der Amygdala im Ruhezustand. Kogler und Kollegen (2016) zeigten, dass dieser neuronale Effekt des Cortisols bei den Geschlechtern jeweils unterschiedlich ausfällt: Während in der Studie bei Männern ein erhöhter Cortisol-Spiegel mit einer verstärkten rsFC der Amygdala zu striatalen Regionen (Nucleus caudatus, Putamen), mittlerem OFG, ACC, MFG, SFG, SMA und zum Sulcus parieto-occipitalis einherging, bestand bei Frauen in dieser Hinsicht eine negative Assoziation von Cortisol zu diesen Verbindungen. Diese erwähnten Amygdala-Konnektivitäten werden in Zusammenhang mit der Verarbeitung von Emotionen, Belohnung und der Ausführung von Bewegungen gebracht. Die bei Frauen beobachtete negative Assoziation des Cortisol-Spiegels mit der Verbindung zum SMA, welches wichtig für die Bewegungskontrolle ist, passt zu deren „tend-and-befriend“-Verhalten,

der geringeren Notwendigkeit einer aktiven Handlungsausführung in Stresssituationen. Kogler und Kollegen zeigen also, dass sich nicht nur die rsFC der Amygdala zu anderen Hirnregionen zwischen den Geschlechtern unterscheiden, sondern auch die neuronale Antwort auf Cortisol.

Bisher existieren keine Untersuchungen bezüglich der neuronalen Auswirkungen sozialer Exklusion auf die Amygdala rsFC zu anderen Hirnregionen. Jedoch wurden bisher Veränderungen ihrer neuronalen Verbindungen durch andere, aber ebenfalls sozial-bewertende und emotional erregende Stressoren nachgewiesen. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Eine Studie generierte rs-fMRT-Daten von 26 Frauen unmittelbar nach einer Stressinduktion via Gewalt-Video-Material mit stark erregender Komponente und konnte eine, durch diese emotionale Belastung hervorgerufene, verstärkte Verbindung zwischen Amygdala und dem dACC, der AI und dem Hirnstamm (LC) im Vergleich zum Zustand vor emotionaler Erregung feststellen (van Marle et al., 2010). Die Verbindungen zum dACC und der AI, welche die Hauptregionen des bereits erwähnten SN verkörpern, zeigen eine Verarbeitung autonomer und interozeptiver Informationen und kognitive Kontrolle an (Critchley, 2005; Mesulam & Mufson, 1982). Dieses SN versetzt das Individuum in einen erhöhten Aufmerksamkeitszustand und reagiert auf hervorstechende („saliente“) Reize und negative Stimuli, um das Individuum auf eventuell eintreffende Bedrohungen vorzubereiten (Hermans 2014). Zusammen mit der verstärkten Konnektivität zum LC, einer Schlüsselstelle im noradrenergen System, welche stark mit der Amygdala gekoppelt ist und dort in Stresssituationen zu erhöhten Noradrenalin-Spiegeln führt (Hermans 2014), kennzeichnet dieses Muster eine Art „extended state of hypervigilance“ (vgl. van Marle et al., 2010, S. 353), welche dem Individuum eine fokussierte Aufmerksamkeit und Verarbeitung von Gedächtnisinhalten nach Ende der Belastung ermöglichen soll.

Veer und Kollegen (2011) wendeten den Trier Social Stress Test (TSST) an 47 Männern an, bei welchem es sich um einen psychosozialen Stressor handelt, welcher bei den Probanden, durch Halten einer Rede vor einem Publikum und Lösen einer mathematischen Aufgabe unter Zeitdruck, für eine stressige und sozial-bewertende Atmosphäre sorgt (Allen et al., 2017). Im Vergleich prä-TSST vs. post-TSST ergab sich bei den Probanden eine erhöhte Amygdala rsFC mit dem PCC, Precuneus und dem

vmPFC, wobei alle drei Regionen dem DMN angehörig sind und eine verstärkte Beteiligung nach Stressinduktion an der Gedächtniskonsolidierung, Emotionsregulation und sozialen Kognition anzeigen. Neben Veer und Kollegen (2011) weisen auch Vaisvaser und Kollegen (2013) eine verstärkte Konnektivität innerhalb dieses Ruhezustandsnetzwerkes DMN in der Zeit nach dem TSST nach. Hier bedingte der TSST bei einer Studienpopulation von 51 Männern unmittelbar im Anschluss eine verstärkte rsFC zwischen PCC und Thalamus, Nucleus caudatus, medialem Präfrontalkortex (mPFC) und dem inferioren Parietallappen (IPL) (letztere beiden dem DMN angehörend), zudem zwischen Hippocampus und rechtem MTG sowie Hippocampus und Amygdala. Zuletzt genannte Konnektivität blieb sogar bis zwei Stunden nach Test-Ende bei der Messung erhalten. Die verstärkte Konnektivität innerhalb des limbischen Systems könnte der Förderung ablaufender Gedächtnisprozesse und der emotionalen Reaktion dienen und zeigt die erhöhte Verarbeitung belastender Ereignisse in der unmittelbaren Zeit danach an (Vaisvaser et al., 2013).

Ein verstärktes Ineinandergreifen von Amygdala und DMN nach Stress mit sozial-evaluativer Komponente (Montreal Imaging Stress Task, MIST) wurde auch in der Studie von Dimitrov und Kollegen (2018) festgestellt: Unmittelbar im Anschluss an den MIST zeigten Männer eine im Vergleich zum Zustand vor MIST verstärkte rsFC der Amygdala zum PCC und Precuneus (Dimitrov et al., 2018). Ebenso von großer Bedeutung in der adaptiven Stressantwort scheint die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten, generell Gedächtnisfunktionen, zu sein. Neben der Studie von Vaisvaser und Kollegen (2013) zeigte sich auch bei Quaedflieg und Kollegen (2015) (n=42, davon 21 Frauen) eine erhöhte rsFC von Amygdala und Hippocampus post vs. prä Stressor. In dieser Studie wurde der Maastricht Acute Stress Test (MAST), ebenfalls ein Stressor mit sozial-bewertender Komponente (negatives Feedback), eingesetzt.

In Zusammenschau messen die erwähnten Studien allesamt besonders der Verbindung zwischen Amygdala und SN (ACC, AI) sowie DMN (PCC, PFC, IPL) eine große Bedeutung im Ruhezustand in der Zeit nach sozial-evaluativem Stress bei. Auch die Verbindung der Amygdala zum Hippocampus scheint für die Situationsverarbeitung mit Gedächtniskonsolidierung und Emotionsregulation elementar zu sein.

In keiner der genannten Studien wurde der Einfluss des Geschlechtes auf die jeweiligen Ergebnisse der rs-fMRT-Messungen untersucht, weshalb auch hier, wie bei Clemens und

Kollegen (2017), Aussagen über potenzielle Geschlechterdifferenzen fehlen. Jedoch ist aus den genannten Studienergebnissen ersichtlich, dass die Amygdala als neuronales Korrelat im Ruhezustand erheblich an der Verarbeitung von Situationen oder Reizen mit emotional erregender und stressiger Komponente mitwirkt und sich deren funktionelle Konnektivität dabei verändert.

1.4 Fragestellung und Hypothesen

Soziale Exklusion löst bei den Betroffenen negative Stimmungsveränderungen aus, wie etwa ein vermindertes Selbstwertgefühl, allgemein negative Gedanken über die eigene Person, ein Gefühl von Wertlosigkeit und depressive Verstimmungen, wirkt demnach auf die Betroffenen sehr belastend und geht mit negativen gesundheitlichen Folgen einher (Baumeister & Leary, 1995; Williams, 2009; Williams & Sommer, 1997). Die Amygdala stellt das zentrale neuronale Korrelat der Emotionsverarbeitung im Gehirn dar und ist an der Verarbeitung negativer Affekte, der Gedächtniskonsolidierung (Davis & Whalen, 2001; Murray, 2007; Sah et al., 2003) sowie an sozialer Kontextinformation beteiligt (Adolphs, 2010; Amaral, 2003; Blakemore, 2008). Diese regulierenden Funktionen sind nach einer emotional belastenden und aufregenden Situation sehr wichtig (Buchanan & Lovallo, 2001; Cahill et al., 2003; Oei et al., 2012). Während sozialer Exklusion ist eine Art spezifisches soziales Netzwerk bestimmter Hirnregionen aktiv, zu diesem Netzwerk werden Precuneus, ACC, PCC, Hippocampus, AI, PFC und OFC gezählt (Wang et al., 2017; Eisenberger et al., 2003; Bolling et al., 2011), einzelne Studien sprechen auch der Amygdala eine Beteiligung währenddessen zu (Eisenberger et al., 2007; Rudolph et al., 2016; Wagels et al., 2016). Bisher konnte bereits ein Effekt sozialer Exklusion auf die rsFC des DMN zu anderen Hirnregionen nachgewiesen werden. Dieses Netzwerk scheint unter anderem für eine adäquate Antizipation und Adaptation an Stressereignisse von Bedeutung zu sein (Clemens et al., 2017). In mehreren rs-fMRT-Studien wurde gezeigt, dass andere stressende, sozial-evaluative und emotional erregende Erfahrungen Veränderungen an den funktionellen Verbindungen der Amygdala im Ruhezustand vornehmen (Oei et al., 2012; Vaisvaser et al., 2013; van Marle et al., 2009; Veer et al., 2011, 2012). Frauen und Männer weisen bereits im Ruhezustand, ohne vorangeschalteten Stimulus, Unterschiede in ihrer Amygdala rsFC auf (Engman et al., 2016; Kilpatrick et al., 2006; Kogler et al., 2016). Ebenso unterscheidet sich bei den Geschlechtern die Beeinflussung der Amygdala rsFC durch emotionale Stimuli und das Stresshormon

Cortisol (Cahill et al., 2001; Killgore & Yurgelun-Todd, 2001; Kogler et al., 2016), was im unterschiedlichen Umgang von Frauen und Männern in belastenden Situationen und in deren verschiedener Emotionsverarbeitung begründet liegen kann (Nolen-Hoeksema, 2012; Thomsen et al., 2005; Wang et al., 2007). Auch auf Situationen sozialer Exklusion reagieren die Geschlechter verschieden: Soziale Exklusion scheint insgesamt belastender auf Frauen als auf Männer zu wirken (Helpman et al., 2017; O'Brien & Bierman, 1988; Weik et al., 2010; Williams, 2007; Williams & Sommer, 1997). Es zeigte sich, dass Stress in Bezug auf die Aktivität und FC der Amygdala verschiedene neuronale Veränderungen bei Frauen und Männern induziert (Dimitrov et al., 2018; Quaedflieg et al., 2015; Vaisvaser et al., 2013; van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011). Da bisher Studien zur Einflussnahme sozialer Exklusion auf die Amygdala rsFC und damit einhergehende potenzielle Geschlechterdifferenzen fehlen, befasst sich diese Arbeit erstmalig mit dieser Thematik und verfolgt daher eine stark explorative Herangehensweise.

Es haben sich folgende **Fragestellungen** ergeben:

1. Führt soziale Exklusion zu Veränderungen in der funktionellen Konnektivität der Amygdala im Ruhezustand?
2. Zeigen sich Geschlechterunterschiede in der funktionellen Konnektivität der Amygdala im Ruhezustand durch soziale Exklusion?

Folgende **Hypothesen** wurden aufgestellt:

1. Basierend auf Clemens und Kollegen (2017), erwarten wir einen Effekt sozialer Exklusion auf die rsFC des Gehirns. Wir vermuten eine Änderung der Amygdala rsFC vornehmlich zu Regionen des Netzwerkes sozialer Exklusion. Den Ergebnissen anderer rs-fMRT-Studien mit psychischer bzw. sozial-evaluativer Belastung folgend nehmen wir dabei einen Effekt auf die rsFC zu den Hirnregionen ACC, AI (van Marle et al., 2010), PCC, Precuneus, PFC (Dimitrov et al., 2018; Veer et al., 2011) bzw. Hippocampus (Quaedflieg et al., 2015; Vaisvaser et al., 2013) an.
2. Es wird erwartet, dass Frauen und Männer unterschiedliche Veränderungen der Amygdala rsFC mit anderen Hirnarealen durch soziale Exklusion aufweisen werden. Diese Annahme basiert auf dem grundlegenden geschlechterspezifischen

Unterschied der Amygdala rsFC (Engman et al., 2016; Kilpatrick et al., 2006; Kogler et al., 2016), außerdem auf der Tatsache, dass Frauen und Männer andere Amygdala rsFC in Studien psychischer/sozial-evaluativer Belastung zeigen (Dimitrov et al., 2018; Quaedflieg et al., 2015; Vaisvaser et al., 2013; van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011) sowie im subjektiven Empfinden verschieden auf soziale Exklusion reagieren (Helpman et al., 2017; O'Brien & Bierman, 1988; Weik et al., 2010; Williams, 2007; Williams & Sommer, 1997).

2 Material und Methoden

Im Folgenden sollen die in dieser Studie angewendeten Forschungsmethoden näher erläutert werden. Eingangs erfolgt eine Beschreibung der vorliegenden Stichprobe sowie generelle Informationen zum Aufbau und Design der Studie. Anschließend werden die für diese Arbeit angewendeten Analysemethoden, mit Vorstellung der statistischen Tests, präsentiert.

2.1 Studiendesign

2.1.1 Stichprobe

Die MRT-Daten von insgesamt 76 gesunden Personen (40 Frauen und 36 Männer) im Alter von 19 bis 34 Jahren wurden für diese Arbeit zusammengetragen und ausgewertet. Die Studie fand am Exzellenzzentrum für Hochfeld-MR der Medizinischen Universität Wien statt (Zeitraum Juni 2012 bis Juni 2013). Die dortige Ethikkommission hat die Studie bewilligt. Bei allen Studienteilnehmer handelt es sich um Rechtshänder. Folgende Ausschlusskriterien galten: Psychologie-Studium, neurologische oder psychiatrische Erkrankung in der Anamnese durch das SCID nach DSM-5 (Wittchen et al., 1997), chronische Erkrankungen, Substanzabusus (Drogen), Alkohol-Abhängigkeit, Nachtschicht-Arbeit, Leistungssportler, Einnahme hormoneller Verhütungsmittel, Vorliegen einer Schwangerschaft und Kontraindikationen für das Durchführen einer MRT-Messung.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte sowohl über Ausschreibungen der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien als auch über Aufrufe auf Internetseiten für Studenten. Es erfolgten eine schriftliche Einwilligung von Seiten der Probanden und eine Behandlung dieser nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (1964).

2.1.2 Studienablauf

Die Studie fand am Nachmittag zwischen 13:30 Uhr und 18:30 Uhr statt. Die Probanden wurden gebeten, bis zu 24 Stunden vor Studienbeginn sportliche Betätigung und den Konsum von Alkohol zu unterlassen sowie am Tag der Studie selbst keine Medikamente, Drogen oder Koffein zu sich zu nehmen. Ebenso wurde um den Verzicht der Nahrungsaufnahme und des Trinkens von Getränken, außer Wasser, zwei Stunden vor Beginn des Experimentes gebeten.

Neben der Erfassung allgemeiner Daten über die Studienteilnehmer, wie beispielsweise Alter und Zyklusphase, bearbeiteten die Probanden einige psychologische Fragebögen zur Erfassung von Stimmung, dem Umgang mit Stresssituationen und sozialen Interaktionen. Sowohl vor als auch nach Durchlaufen des Tasks für soziale Exklusion (Cyberball-Paradigma) wurde das subjektive Erleben der Probanden durch zwei Fragebögen erfasst. Ebenso wurden zu diesen beiden Zeitpunkten Speichelproben zur Bestimmung des Cortisol-Spiegels entnommen. Die entsprechenden Fragebögen werden in Kapitel 2.3 kurz vorgestellt.

Nach einer anatomischen MRT-Aufnahme des Gehirns fand eine 5-minütige fMRT-Ruhezustandsmessung vor sozialer Exklusion (T1) statt. Eine zweite Ruhezustandsmessung erfolgte direkt im Anschluss an den Task (T2). Um ungewollte Kopfbewegungen zu vermeiden, wurden eine Kopfpolsterung aus Schaumstoff und ein Klebeband, welches von der Kopfspule über die Probandenstirn gespannt wurde, eingesetzt.

Neben dem Task für soziale Exklusion durchliefen die Probanden, in randomisierter Reihenfolge, ebenso einen kognitiven Stresstask, eine abgeänderte Version des Montreal Imaging Stress Task (MIST). Die Ergebnisse dieses Stress-tasks fließen allerdings nicht in diese Arbeit mit ein. Zwischen den beiden Tasks gab es eine Pause von mindestens 60 Minuten.

Ein Überblick des Studienaufbaus gewährt *Abbildung 3*.

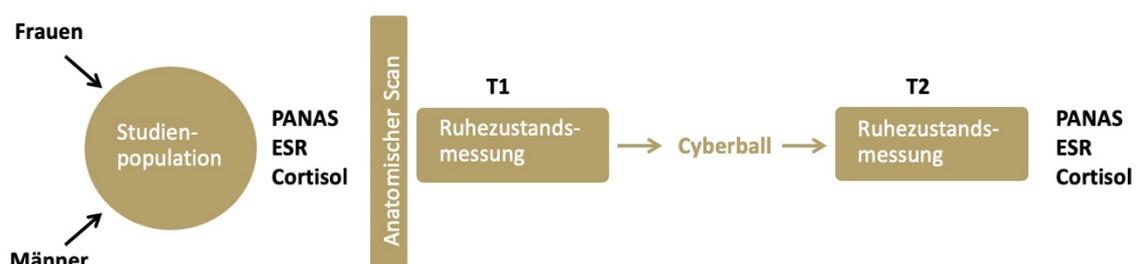


Abbildung 3: Graphische Darstellung des Studiendesigns. Positive and Negative Affect Scales (PANAS), Emotional Self-Rating (ESR) (eigene Darstellung).

2.2 Cyberball-Paradigma



Abbildung 4: Darstellung des verwendeten Cyberball-Paradigmas (abgeändert aus Radke et al. (2018)).

In dieser Arbeit wurde zur Untersuchung der Effekte sozialer Exklusion das sogenannte Cyberball-Paradigma herangezogen. Hierbei handelt es sich um ein Internet-Ball-Spiel, welches von den Autoren Williams und Kollegen (2000) entwickelt wurde und bei den Probanden das Gefühl sozialer Ausgrenzung hervorrufen soll. Der Proband und zwei bis drei virtuelle Personen, deren Ballverhalten durch den Computer gesteuert wird, werfen sich durch Betätigen entsprechender Tasten auf der Tastatur, gegenseitig einen Ball zu. Dabei ist der Proband der Annahme, es handele sich um reelle Mitspieler. Im Laufe des Tasks wird der Proband sukzessive vom gemeinsamen Spiel ausgeschlossen. Es wurde beobachtet, dass in das Ballspiel inkludierte Studienteilnehmer im Vergleich zu vom Spiel ausgeschlossenen Personen insgesamt zufriedener waren. So gaben ausgeschlossene Teilnehmer beispielsweise nach Beenden des Experimentes ein geringeres Zugehörigkeits- und Selbstwertgefühl an (Williams & Jarvis, 2006).

Für diese Arbeit wurde eine für das MRT kompatible und verifizierte Version dieses Spieles verwendet (Williams & Jarvis, 2006). Die zwei Spieler (ein Mann und eine Frau) wurden in dieser Studie jeweils auf der linken und rechten Bildschirmseite in Form einer schwarz-weißen Silhouette abgebildet (siehe *Abbildung 4*). Zwei Hände am unteren Bildschirmrand repräsentierten den Studienteilnehmer selbst. Insgesamt war das Spiel aus 15 Blöcken á 30-40 Sekunden mit jeweils 12 Würfeln aufgebaut. Es existierten jeweils fünf Blöcke der Inklusion und der sozialen Exklusion und ein Block der technischen Exklusion. Im Falle der Inklusion erhielt der Studienteilnehmer mindestens ein Drittel aller Würfe. Technische Exklusion zeichnete sich dadurch aus, dass dem Probanden als

Grund für die nicht mögliche Teilnahme am Spiel ein technischer Fehler (etwa eine Störung der Internetverbindung) vorgegeben wurde. Bei der sozialen Exklusion wurde der Teilnehmer jedoch ohne angegebenen Grund, bei Anzeige einer weiterhin intakten Netzwerkverbindung, vom gemeinsamen Ballspiel ausgeschlossen. Ihm wurde der Ball fortan nicht mehr zugespielt, sodass ihm nur noch das reine Beobachten des Ballspieles unter den anderen Teilnehmern blieb. An jedem Probanden wurde zuallererst der Block der technischen Exklusion durchgeführt. Darauf folgten drei Blöcke der Inklusion und fünf aneinander geschaltete der sozialen Exklusion. Beendet wurde das Paradigma mit zwei Inklusionsblöcken. Allen aufeinanderfolgenden Blöcken wurde jeweils eine Pause von ein bis drei Sekunden zwischengeschaltet. Der komplette Durchlauf eines Spieles nahm insgesamt eine Zeit von etwa zehn Minuten ein.

Um die Glaubwürdigkeit des Task zu erhalten, wurde den Studienteilnehmern zu Beginn berichtet, die zwei anderen Spieler befänden sich zwar in anderen Untersuchungsräumen, jedoch im gleichen Gebäude. Ein Treffen mit den anderen Spielern sei zwar vor Beginn des Spieles nicht möglich, jedoch nach Beenden erlaubt, falls Bedarf bestünde. Zudem wurde kurz vor Spielbeginn eine Wartezeit von einer Minute angegeben, um auf die anderen Spieler zu warten.

2.3 Verwendete Fragebögen

Rejection Sensitivity Scale (RJS). Dieser Fragebogen mit ursprünglich 18 Items nach Downey und Feldman (1996), hier angewendet in der deutschen Version mit 20 Items nach Staebler und Kollegen (2011), erfasst die Angst in sozialen Interaktionen sowie die vermutete Wahrscheinlichkeit in diesen eine Zurückweisung der eigenen Person zu erfahren. Gemessen werden diese jeweils anhand einer 6-Punkte-Likertskala. Für die Analyse wurde der Gesamtwert (1-36) verwendet, wobei höhere Werte eine größere Angst vor Zurückweisung widerspiegeln.

Ängste in sozialen Interaktionen (SIAS). Zur Erfassung der Ängste in Interaktionssituationen wurde dieser Fragebogen mit 20 Items verwendet. Die hier verwendete deutsche Version des Fragebogens (Petermann, 2017) basiert auf dem englischsprachigen Original nach Mattick und Clarke (1998), die Antwortskala enthält fünf Kategorien von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr stark“). Für die Analyse wurde der Gesamtwert (0-80) verwendet – ein höherer Wert spricht für ein stärkeres Ausmaß an Angst in sozialen Interaktionen.

Stressverarbeitungsfragebogen (SVF). Um die Art der von den Probanden verwendeten Stressverarbeitungsstrategien zu ermitteln, wurde dieser Fragebogen mit 120 Items, bestehend aus 20 Untertests mit jeweils sechs Items, verwendet. Es wird unterschieden zwischen positiven und negativen Stressverarbeitungsstrategien (Janke et al., 1997). Für die Auswertung wurden die jeweiligen Summenwerte miteinander verglichen.

Coping Inventory for Stressful Situations (CISS). Dieser Fragebogen nach Endler und Parker (1994) untersucht verschiedene Coping-Strategien. In dieser Arbeit wurde die deutsche 24-Item Kurzform verwendet (Kälin, 1995). Hierzu existieren jeweils eine Skala zu aufgaben-, emotions- und vermeidungsorientiertem Coping mit jeweils acht Items, sowie in der Neuentwicklung zwei Skalen zu palliativem Coping mit jeweils vier Items. Palliatives Coping erfährt die Aufteilung in palliativ (Erfolg) und palliativ (Versuch), wobei dies anzeigt, ob die jeweilige Person in Stresssituationen Kontrolle über ihre eigene Gefühlswelt hat (palliativ-Erfolg) oder diese zumindest versucht zu erreichen (palliativ-Versuch) (Endler & Parker, 1994). Eine beispielgebende Aussage für diese Unterteilung ist hier „Meistens bekomme ich meine Gefühle ganz gut in den Griff“ (Erfolg) vs. „Ich versuche, meine Gefühle in den Griff zu bekommen.“ (Versuch). Jedes Item wird auf einer fünfstufigen Skala bewertet, von 1 („sehr untypisch“) bis 5 („sehr typisch“) reichend. Für die Auswertung wurden die Summenwerte der Skalen herangezogen, ein hoher Wert repräsentiert dabei eine starke Ausprägung der jeweiligen untersuchten Coping-Strategie.

Positive and Negative Affect Scale (PANAS). Dieser Fragebogen besteht aus 20 Adjektiven (Items), welche das subjektive Empfinden und Gefühl beschreiben, mit jeweils zehn Adjektiven zur Erfassung von negativem und positivem Affekt. Die hier verwendete deutsche Version (Breyer & Bluemke, 2016) basiert auf dem englischsprachigen Original nach Watson und Kollegen (1988). Es existiert eine fünfstufige Skala von 1 („gar nicht“) bis 5 („äußerst“), für die Auswertung wird jeweils der Mittelwert der jeweiligen Dimension (positiver bzw. negativer Affekt) berechnet. Ein höherer Wert spiegelt eine stärkere Ausprägung der jeweiligen Dimension wider.

Emotional Self Rating (ESR). Dieser Fragebogen dient zur Erfassung der fünf Basisemotionen (Ärger, Ekel, Freude, Überraschung, Furcht, Trauer) (Schneider et al., 1994). Für die vorliegende Arbeit wurde zum Abbild negativer bzw. positiver Emotionen auf die zwei Emotionen Ärger und Freude fokussiert. Das Beantworten erfolgte mittels

einer fünfstufigen Antwortskala von 1 („gar nicht“) bis 5 („äußerst“), für die Auswertung wurden hieraus für die entsprechenden Variablen die Mittelwerte gebildet.

2.4 Stichprobenbeschreibung

Die Stichprobe dieser Arbeit basiert auf einem Datensatz von insgesamt 99 Personen (53 Männer, 46 Frauen), wobei die endgültige Studienpopulation 76 Personen mit einem vollständigen Datenumfang umfasst, darunter 36 Männer und 40 Frauen. Von den Frauen befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung 21 Frauen in der folliculären Phase und 19 Frauen in der Lutealphase des Menstruationszyklus.

Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche der einzelnen Variablen werden im Folgenden berichtet. Additive deskriptive Parameter der Variablen sind der beigefügten *Tabelle 1* zu entnehmen.

Alter. Das Alter der Probanden betrug durchschnittlich 24.46 Jahre. Dabei unterscheidet sich das Alter nicht signifikant zwischen Frauen und Männern (Mann-Whitney-U-Test: $U=670.5$; $Z=-.517$; $p=.605$).

Anzahl sozialer Kontakte. Für diese Variable zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern ($U=672.0$; $Z=-0.5$; $p=.617$).

Rejection Sensitivity Scale (RJS). Für die Empfindlichkeit auf Zurückweisung, welche im Rahmen des RJS-Fragebogens erfasst wurde, konnten für den Mittelwert keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern festgestellt werden ($t(74)=-0.555$, $p=.581$).

Ängste in sozialen Interaktionen (SIAS). Unter Ausschluss zweier Extremwerte (≥ 51) konnten für die Summenwerte dieses Fragebogens keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Frauen und Männern beobachtet werden ($t(72)=-.29$, $p=.977$).

Stressverarbeitungsfragebogen SVF. Beim Anwenden positiver Strategien ($t(74)=.284$, $p=.778$) trat kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern auf. Jedoch gaben Frauen im Vergleich zu Männern an, signifikant mehr auf negative Coping-Strategien zurückzugreifen ($t(74)=-3.797$, $p<.001$, Cohen's $d=16.84$).

Coping Inventory for Stressful Situations (CISS). Im aufgabenorientierten ($t(74)=-.177$, $p=.860$), emotionsorientiertem ($t(74)=-1.193$, $p=.237$) und vermeidungsorientiertem Coping ($t(74)=-1.367$, $p=.176$) konnten keine signifikanten Geschlechterdifferenzen festgestellt werden. Ebenso gab es, unter Berücksichtigung von

Extremwerten (zwei Probanden ≤ 8), in Bezug auf palliatives Coping (Erfolg) keinen signifikanten Unterschied zwischen Frauen und Männern ($t(72)=-.286$, $p=.776$). Jedoch ergab der Mann-Whitney-U-Test für die Variable CISS palliatives Coping-Versuch ein signifikantes Ergebnis im Gruppenvergleich ($U=509.5$; $Z=-2.216$; $p=.027$). Dabei zeigten Männer (Median=16.0) im Vergleich zu Frauen (Median=15.0) höhere Werte an, die Effektstärke nach Cohen liegt bei $r=-.2542$ und ist demnach schwach ($r<.3$).

Tabelle 1: Stichprobenbeschreibung für Frauen und Männer. Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), p-Wert (p) und t-Wert (t) bzw. U-Wert (U) für die erfassten Fragebögen. Signifikante Ergebnisse sind hervorgehoben.

Variable	Frauen		Männer		p	t/U	N
	MW	SD	MW	SD			
Alter	24.68	3.81	24.22	3.11	0.605	670.5	76
Anzahl sozialer Kontakte	19.30	20.51	24.25	35.50	0.617	672.0	76
RJS	8.41	3.27	8.1	3.01	0.581	-0.555	76
SVF	192.45	21.95	193.89	22.25	0.778	0.284	76
• Positive Strategien							
• Negative Strategien	115.83	16.79	101.14	16.89	p<0.001*	-3.797	76
SIAS#	16.89	9.17	16.83	9.22	0.977	-0.29	74
CISS	29.90	5.02	29.69	5.08	0.86	-0.177	76
• Aufgabenorientiert							
• Emotionsorientiert	23.58	6.42	22.03	4.63	0.237	-1.193	76
• Vermeidend	25.23	5.76	23.33	6.30	0.176	-1.367	76
• Palliativ (Erfolg)#	15.71	2.42	15.56	2.24	0.776	-0.286	74
• Palliativ (Versuch)	14.53	2.83	15.86	1.73	0.027*	509.5	76

*signifikantes Ergebnis, #unter Ausschluss von Extremwerten (Näheres siehe Text)

RJS=Rejection Sensitivity Scale, SVF=Stress-Verarbeitungs-Fragebogen, SIAS=Ängste in sozialen Interaktionen, CISS=Coping Inventory for Stressful Situations.

2.5 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien in Österreich bewilligt.

2.6 Verwendete Software

Für die Vorverarbeitung und Analyse der rsFC-Daten wurde SPM (SPM12, Statistical Parametric Mapping, The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, London) verwendet. Dies ist ein aus dem Internet kostenfrei zu beziehendes Programm zur Verarbeitung von MRT-, PET- und EEG-Daten und ist in MATLAB (Version R2020b, Matrix Laboratory, Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) implementiert. Zur Visualisierung signifikanter Gehirnaktivierung bzw. -konnektivität diente MRICron (v1.0.20190902, NITRC, <https://www.nitrc.org/projects/mricron>). Des Weiteren wurde SPSS (IBM SPSS Statistics Version 27.0, Statistical Package for the Social Sciences, Armonk, NY, IBM Corp.) für die Analyse der soziodemographischen Daten verwendet.

2.7 Datenaufnahme

Die Datenerhebung der dieser Arbeit zugrunde liegenden funktionellen und anatomischen MR-Bilder erfolgte durch Verwendung eines 3T TIM Trio Scanners (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland), ausgestattet mit einer 32-Kanal-Kopfspule. Die Bilder wurden unter Verwendung des BOLD-Kontrastes mit einer EPI-Schnittsequenz und folgenden Parametern aufgenommen: 23 Schichten, TE=38 ms, TR=1800 ms, Anregungswinkel von 90 Grad, verwendete Voxelgröße=1.5 x 1.5 x 3 mm, Bandweite = 1446 Hz/Pixel, Schichtdicke von 3 mm und eine Schichtlücke von 1.8 mm. Dabei wurden pro Proband 167 Bilder generiert.

Zusätzlich wurde zu Beginn der Datenerhebung jeweils ein hoch-auflösendes anatomisches Bild mit einer MPRAGE-Sequenz (3-D Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) akquiriert. Bei diesen Aufnahmen handelt es sich um 160 Schichten, eine TE von 4.21 ms, TR von 2300 ms, eine Auflösung von 1 x 1 x 1.1 mm, einem Anregungswinkel von 9 Grad und einer Inversionszeit von 900 ms. Dieses Bild ist für eine adäquate Vorverarbeitung der Daten (siehe nächstes Kapitel) essenziell.

2.8 Analyse der Daten

Für die vorliegende Studie mit Messwiederholung (zwei Studiengruppen und zwei Messzeitpunkte) wurde das allgemein gültige Signifikanzniveau von $p < .05$ verwendet.

2.8.1 Analyse der Stichprobe

Geschlechterunterschiede wurden hinsichtlich soziodemographischer Parameter sowie der Fragebogendaten analysiert. Dazu wurde, falls die Voraussetzungen zur

Durchführung parametrischer Tests gegeben waren, ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Falls die Voraussetzungen nicht erfüllt waren, wurden die Daten mittels non-parametrischer Mann-Whitney U-Tests untersucht.

2.8.2 Analyse der subjektiven Stimmungsdaten und physiologischen Parameter

Die Probanden wurden hinsichtlich Veränderungen des positiven und negativen Affektes (PANAS), der Emotionen Ärger und Freude (ESR) sowie des Stresshormons Cortisol untersucht.

Bis auf den positiven Affekt vor sozialer Exklusion ($p=.308$) zeigten alle Variablen des PANAS, ESR und Cortisols im Shapiro-Wilk-Test ein signifikantes Ergebnis an ($ps<.05$), sind demnach nicht normalverteilt und verletzen somit ein Kriterium der Voraussetzung zur Durchführung einer ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung. Trotz Untersuchung der Stichprobe auf Extremwerte bezüglich dieser nicht-normalverteilten Variablen und deren nachfolgendem Ausschluss konnte keine Normalverteilung hergestellt werden. Varianzhomogenität, als weiteres Kriterium zur Durchführung einer ANOVA, wurde durch den Levene-Test überprüft und besteht bei allen untersuchten Variablen. Sphärität ist aufgrund lediglich dichotomer Faktorstufen keine Voraussetzung und musste demnach nicht geprüft werden.

Immer wieder wird in der Literatur über den Umgang mit nicht normalverteilten Daten in Varianzanalysen diskutiert. Ist die Bedingung der Normalverteilung für eine ANOVA nicht erfüllt, können verschiedene Wege eingeschlagen werden: Oftmals werden die entsprechenden Daten transformiert, ebenso ist ein Bootstrapping möglich. Nach Datentransformation (Log, Wurzel, invers) sind die Ergebnisse oft schwieriger zu interpretieren, Informationsverluste sind nicht selten der Fall (Blanca et al., 2017). Einige Studien argumentieren mit der Robustheit der ANOVA (Berkovits et al., 2000; Blanca et al., 2017; Glass et al., 1972; Schmider et al., 2010). So zeigen Blanca und Kollegen (2017) eine Robustheit bei Manipulation von etwa der Studienpopulationsgröße, Verteilungsform oder der Variation der einzelnen Gruppengrößen an. In unserer Studie sind die Gruppengrößen annähernd gleich (40 Frauen, 36 Männer). Ist die Normalverteilung das einzig verletzte Kriterium zur Durchführung der ANOVA und Varianzhomogenität ist, wie in den hier vorliegenden Daten, gegeben, scheint die Varianzanalyse, laut mehrerer Studien, dieser Verletzung gegenüber relativ robust zu sein (Glass et al., 1972; Pagano, 2009). Die Variablen PANAS, ESR und Cortisol wurden

mittels SPSS log-, wurzel- und invers transformiert und anschließend auf Normalverteilung geprüft. Dabei stellten sich die Variablen Positiver Affekt nach sozialer Exklusion ($p=.104$), sowie der Cortisol-Spiegel vor ($p=.052$) und nach sozialer Exklusion ($p=.387$) nach Wurzel-Transformation gemäß des Shapiro-Wilk-Tests als normalverteilt heraus. Die restlichen Variablen negativer Affekt (PANAS) und ESR (Ärger und Freude) konnten durch entsprechende Transformationen jedoch nicht in normalverteilte Daten umgewandelt werden (Shapiro-Wilk-Test: $ps<.05$). Ebenso war hier ein Ausschluss von Extremwerten (negativer Affekt vor Exklusion sieben Werte ≥ 1.6 und nach Exklusion nach Exklusion sieben Werte ≥ 1.8) nicht erfolgsbringend. In den Histogrammen dieser Variablen war keine annähernde Normalverteilung zu finden, die Verteilungen waren stattdessen meist stark links- oder rechtsschief. Für die, selbst nach Transformation, nicht-normalverteilten Variablen negativer Affekt und ESR wurde aufgrund der oben erläuterten Robustheit der ANOVA deshalb ebenso jeweils eine 2x2 ANOVA mit Messwiederholung (mwANOVA) durchgeführt, mit dem Faktor ZEIT als Innersubjektfaktor (vor/nach sozialer Exklusion) und dem Zwischensubjektfaktor GESCHLECHT (Frau/Mann).

2.8.3 Vorverarbeitung der fMRT-Daten (Preprocessing)

Zuallererst wurden die, durch den MR-Tomographen generierten, DICOM-Dateien (Digital Imaging and Communications in Medicine) in das NIFTI-Format (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) umgewandelt und die ersten vier Bilder aus dem Datensatz entfernt. Dann wurden die Bilder in SPM12 entsprechend vorverarbeitet: Im ersten Schritt (Realignment) wurden, die bei der Datenakquisition potenziell entstandenen Kopfbewegungsartefakte korrigiert. Zuerst wurde jedes EPI-Bild („echo planar imaging“) auf das jeweils erste, ursprüngliche Volumen der Serie im Raum ausgerichtet, anschließend auf den Mittelwert aller Volumeneinheiten (mean image). Es wurden Rigid-body Transformationen mit sechs Bewegungsparametern (drei Translations- und drei Rotations-Achsen) durchgeführt. Diesem Schritt folgte ein Abgleich der funktionellen Bilder mit den T_1 -gewichteten Aufnahmen der anatomischen MRT-Messung (Coregistration), um die Bilder anatomisch besser einordnen zu können. Da sich die Gehirne zwischen den Probanden gewöhnlich in Größe und Form unterscheiden, erfolgte die Normalisierung (spatial normalization) der einzelnen EPI-Bilder auf die nicht-lineare MNI152 Vorlage („Montreal Neurological Institute“) unter

Anwendung einer ‚unified segmentation‘ (Ashburner & Friston, 2005), welche sich die Differenzierung des Gehirns in drei verschiedene Gewebeklassen (weiße und graue Substanz sowie die Hirnflüssigkeit) zunutze macht. Durch diese räumliche Skalierung der Gehirne konnten Vergleiche zwischen einzelnen Probanden und somit die „second-level analysis“ (Gruppenanalyse) gemacht werden. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und generell die Sensitivität der Analyse und damit die Vergleichbarkeit der Probandenhirne zu erhöhen, wurden die EPI-Bilder mit einer full-width-at-half-maximum (FWHM) 5-mm-Gauß-Funktion durch Hinzuziehen der benachbarten Voxelkontraste geglättet (smoothing). Dieser Schritt geschieht im Allgemeinen jedoch auf Kosten einer geringeren räumlichen Auflösung (Schneider & Fink, 2013).

Zu guter Letzt wurde ein Bandpass-Filter angewendet und dadurch Frequenzen unterhalb von 0.01 sowie oberhalb von 0.08 Hz entfernt. Ein Bandpassfilter in diesem Bereich hat im Vergleich zu einem Filter mit einem oberen cut-off von 0.1 Hz in der Studie von Satterthwaite und Kollegen (2013) eine signifikante Reduktion von FC-Korrelationen, welche durch Kopfbewegungen während des Scan-Vorgangs zustande kamen, bewirkt (Satterthwaite et al., 2013).

2.8.4 Analyse der fMRT-Daten

Die statistische Analyse der rs-fMRT-Daten für diese Arbeit basiert auf der multiplen linearen Regression mit einem Allgemeinen linearen Modell (ALM, zu Englisch GLM). Allgemein kann das GLM vereinfacht durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$Y = X \times \beta + \varepsilon$$

Dabei beschreibt Y die Daten (Outcome), X die Design-Matrix mit allen erklärenden Variablen, β den Beitrag eines jeden Regressors zu der Gesamtheit der Daten (Effektgröße) und ε den Error oder auch verdeutlichender die „leftover BOLD data“ (Bijsterbosch et al., 2017, S. 45).

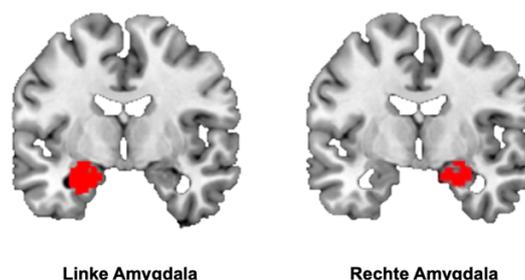


Abbildung 5: Kernregionen (linke und rechte Amygdala) jeweils im coronaren Schnittbild, $y=-6$.

Die beiden Regions of Interest (ROI) linke und rechte Amygdala wurden als Saatregionen, bereitgestellt durch die Anatomy Toolbox v2.0, in SPM12 implementiert. Dabei wurde die bilaterale ROI durch Kombination der Karten von CMA, SFA, LBA sowie der AStr gebildet. Es ist wichtig, dass bei der Auswahl der Maske eine exakte Lokalisierung der Zielregion erfolgt, da ansonsten erhebliche Unterschiede in der FC auftreten können und dies eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschwert bzw. unmöglich macht (Eickhoff & Müller, 2015).

Die BOLD-Zeitreihen wurden, konvolviert mit der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF), aus jedem einzelnen Voxel dieser ROIs extrahiert (erste Eigenvariate) und diese als Regressor (erklärende Variable) in ein GLM eingebunden. In diesem GLM wurde für jede einzelne Voxel-Zeitreihe im Gehirn ein Modell gebildet, die lineare Regression erfolgte voxelbasiert (Bijsterbosch et al., 2017) nach dem Prinzip des „mass univariate approach“. Für die saatbasierte Korrelationsanalyse (SCA) auf Ganzhirnebene (whole brain analysis) wurden Pearsons-Korrelationskoeffizienten (r) zwischen den Zeitreihen der linken und rechten Amygdala und den Zeitreihen aller anderen Voxel des Gehirns gebildet. Im Anschluss daran erfolgte bei jedem Probanden eine Umwandlung dieser ermittelten Korrelationskoeffizienten in z-Werte durch die Fisher-z-Transformation, für einen parametrischen statistischen Vergleich (Weissenbacher et al., 2009). Die extrahierten BOLD-Zeitreihen aus der Saatregion und der Regressoren „of no interest“ (Signalveränderungen in der weißen Substanz (WM) und im Liquor, sowie die sechs Bewegungsparameter mit den drei Translations- und drei Rotationsachsen) formten zusammen die Design-Matrix des GLM. Für jeden Regressor in jedem Voxel resultierte demnach eine Karte mit spezifischen β -Werten. Durch das Hinzufügen der unmodulierten, nicht interessierenden Regressoren in das GLM sollte die Diskrepanz zwischen den Daten und dem „best-fit“-Modell erklärt werden. Eine erhöhte Spezifität der rsFC für die Regression gegen diese Signale konnte nachgewiesen werden (Weissenbacher et al., 2009). Eine Regression gegen das globale Signal (global signal regression, kurz GSR, Mittelwert über alle Voxel des Gehirns), welche physiologische Störsignale vermindern soll, wurde in dieser Arbeit nicht angewendet, da in Studien eine Reduktion richtig positiver Korrelationen und eine Induktion anti-korrelierter Regionen festgestellt wurde (Murphy et al., 2009; Weissenbacher et al., 2009).

Eine 2x2x2 mwANOVA-Varianzanalyse mit den Innersubjektfaktoren LATERALITÄT (linke/rechte Amygdala) und ZEIT (T1 vs. T2) und GESCHLECHT (Frau/Mann) als Zwischensubjektfaktor sowie deren Interaktionen wurden durchgeführt, das Alter der Probanden wurde als Kovariate mitberücksichtigt. Beim Bilden von Kontrasten für die Design-Matrix wurden diejenigen Regressoren, welche nicht von primärem Interesse waren, in der Design-Matrix mit Null gewichtet und die zu interessierenden, je nach Fragestellung, entweder mit einer 1 oder einer -1. Daraus resultierte für jeden dieser Kontraste für jedes Voxel ein statistisch t-verteilter Wert.

Für die signifikante Korrelation eines jeden Voxels mit der ROI wurde ein Schwellenwert ab $p < .001$ (unkorrigiert) auf Voxel Ebene gewählt, Ergebnisse auf dem Cluster-Level werden ab einem Wert von $p < .05$ (FWE-korrigiert) als signifikant berichtet. Dabei werden für jedes Cluster jeweils die Aktivierungsmaxima, die Regionen mit dem stärksten signifikanten Effekt, beschrieben.

Durch Verwendung der, in SPM12 implementierten, Anatomy Toolbox v2.0 wurden die funktionellen Ergebnisse im MNI-Raum mit zytoarchitektonischen Karten abgeglichen und dadurch die Zuordnung zu entsprechenden anatomischen Korrelaten hergestellt. Dieser Vergleich geschieht unter Verwendung des Jülich-Düsseldorf Zytoarchitektonik-Atlas und ermöglicht eine, über die eigene Forschungseinrichtung hinausgehende, einheitliche Darstellung von Studienergebnissen mit gemeinsamer Referenz (Schneider & Fink, 2013).

3 Ergebnisse

3.1 Subjektive Stimmungsdaten und physiologische Parameter

Positiver Affekt (PANAS). In der ANOVA der wurzel-transformierten Variable Positiver Affekt konnte kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet werden ($F(1,74)=0.001$; $p=.981$), jedoch erwies sich ein signifikanter Haupteffekt für die Zeit ($F(1,74)=14.181$; $p<.001$): Vor Durchlaufen des Cyberballs hatten Frauen und Männer ein signifikant höheren positiven Affekt als danach (siehe *Abbildung 7A*). Die Interaktion ZEIT x GESCHLECHT war nicht signifikant ($F(1,74)=1.34$; $p=.715$).

Negativer Affekt (PANAS). Die Werte für den negativen Affekt lagen nach Cyberball geringfügig höher als davor, jedoch erwiesen sich hier keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen (alle $F(1,74) \leq 1.927$; $p_s \geq .169$).

Emotional self-rating Scale (ESR). Hier wurden die zwei Faktoren „Ärger“ und „Freude“ des Fragebogens analysiert. Für „Ärger“ ergab sich in Bezug auf das Geschlecht kein signifikanter Gruppenunterschied ($F(1,74)=1.521$; $p=.221$). Ein signifikanter Haupteffekt für die Zeit konnte hier aber gemessen werden: Ärger nahm vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 in der Stichprobe signifikant zu ($F(1,74)=9.548$; $p=.003$, siehe *Abbildung 7B*). Die Interaktion war nicht signifikant ($F(1,74)=0.297$; $p=.587$).

Für „Freude“ konnten sowohl für den Effekt ZEIT ($F(1,74)=1.657$; $p=.202$) als auch für den Effekt GESCHLECHT ($F(1,74)=0.012$; $p=.913$) keinerlei signifikante Unterschiede in der ANOVA festgestellt werden. Auch die Interaktion ZEIT x GESCHLECHT war für „Freude“ nicht signifikant ($F(1,74)=1.657$; $p=.202$).

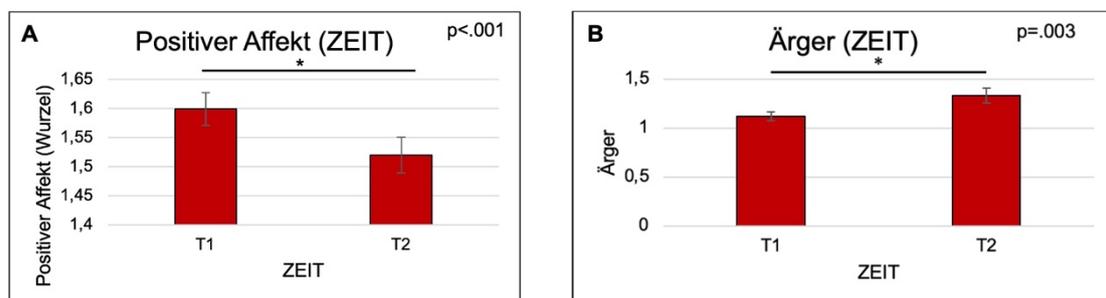


Abbildung 6: A: Positiver Affekt (ZEIT) nach Wurzeltransformation (links) bzw. B: Ärger (ZEIT) (rechts) im Vergleich T1 vs. T2 gemittelt über Frauen und Männer.

Cortisol-Spiegel. In der ANOVA des wurzel-transformierten Cortisols konnte ein signifikanter Zeiteffekt beobachtet werden, der Cortisol-Spiegel nahm im Vergleich T1 versus T2 bei der Studienpopulation mit der Zeit signifikant ab ($F(1,73)=8.288$; $p=.005$, siehe *Abbildung 8A*). Ebenso fand sich ein signifikanter Geschlechterunterschied, die Cortisol-Werte der Männer lagen signifikant höher als diejenigen der Frauen ($F(1,73)=5.653$; $p=.020$, siehe *Abbildung 8B*). Die Interaktion ZEIT x GESCHLECHT erwies sich nicht als signifikant ($F(1,73)=1.007$; $p=.319$).

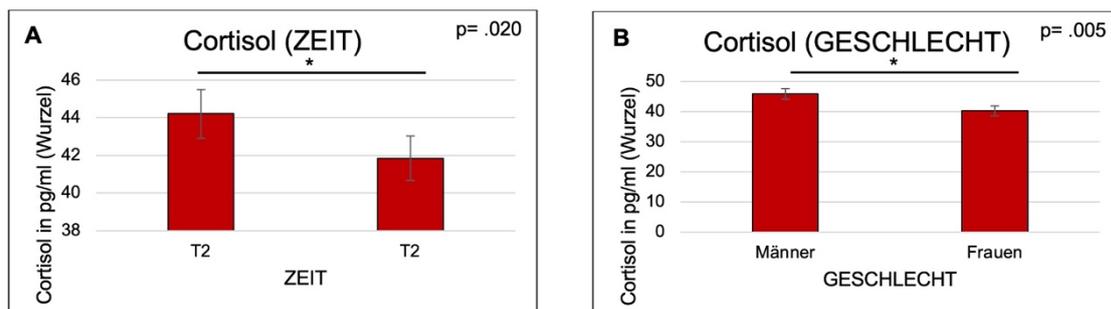


Abbildung 7: A: Cortisol (ZEIT) im Vergleich T1 vs. T2 (links) bzw. B: Cortisol (GESCHLECHT) nach Wurzel-Transformation (rechts).

3.2 Geschlechterunterschiede in der Amygdala rsFC – unabhängig von sozialer Exklusion

Die mwANOVA zeigte signifikante geschlechterspezifische Unterschiede in der funktionellen Konnektivität der Amygdala im Ruhezustand. Ein signifikanter Zeiteffekt oder eine signifikante Interaktion von ZEIT und GESCHLECHT konnten nicht gezeigt werden.

3.2.1 Frauen > Männer

Frauen zeigten im Kontrast *Frauen > Männer* eine signifikant stärkere rsFC zwischen rechter Amygdala und linkem Hippocampus, dies zeigte sich sowohl bei Betrachtung der rechten Amygdala ($k=74$), als auch der bilateralen Amygdala ($k=116$). Zusätzlich zeigte sich eine verstärkte Konnektivität zwischen linker Amygdala und dem rechten Gyrus temporalis superior (STG) ($k=298$). Ebenso wurde eine signifikant stärkere rsFC zwischen beiden Amygdalae und dem rechten MTG ($k=102$) festgestellt. Die Koordinaten der letzten beiden Cluster sind bis auf eine geringfügige Abweichung der y-Koordinate deckungsgleich, da diese anatomisch in der Grenzregion STG/MTG zu lokalisieren sind.

Eine Übersicht dieser Konnektivitäten ist in *Abbildung 8* zu sehen. Die entsprechenden Regionen sind jeweils farbig hervorgehoben. Genauere Angaben zur anatomischen Lokalisation (MNI-Koordinaten) sowie der T-Wert der jeweiligen signifikanten Cluster sind der untenstehenden *Tabelle 2* zu entnehmen.

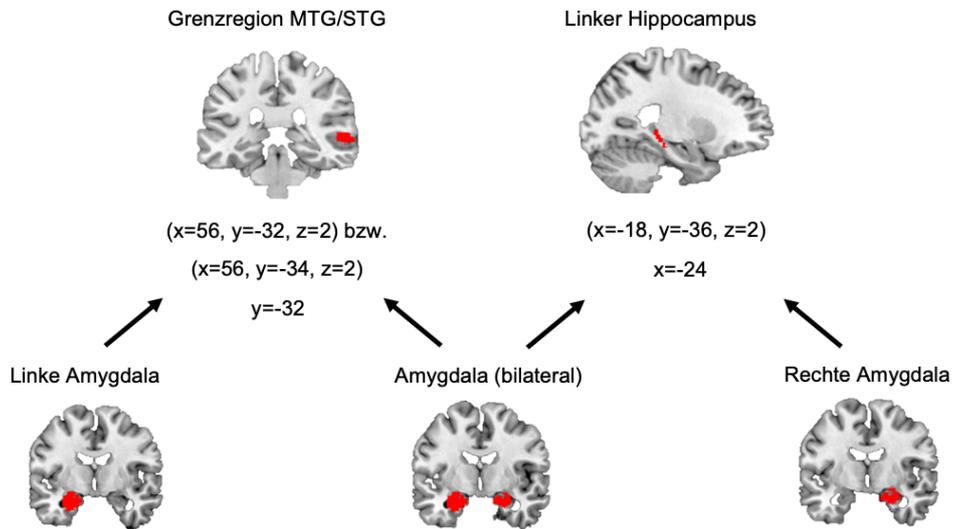


Abbildung 8: Signifikante Cluster im Kontrast *Frauen > Männer* für die rsFC der unilateralen sowie bilateralen Amygdala unter Angabe der anatomischen Region und der zugehörigen x-, y- und z-Koordinaten im MNI-Raum.

Tabelle 2: Geschlechterspezifische Unterschiede in der Amygdala rsFC. Signifikante Cluster im Kontrast *Frauen > Männer* unter Angabe von Clustergröße (k), Hemisphäre, Anatomischer Region, x-, y-, z-Koordinate im MNI-Raum, T-Wert.

Kontrast	k	Hemisphäre	Anatomische Region	x	y	z	T-Wert
Frauen > Männer							
Linke Amygdala	298	R	STG/MTG	56	-32	2	5.36
Rechte Amygdala	74	L	Hippocampus	-18	-36	2	5.05
Bilateral	116	L	Hippocampus	-18	-36	2	6.09
	102	R	STG/MTG	56	-34	2	4.81

3.2.2 Männer > Frauen

Männer zeigten im Kontrast *Männer > Frauen (bilateral)* eine verstärkte rsFC zwischen Amygdala und dem linken IPL (k=272) sowie Amygdala und dem linken intraparietalen Sulcus (IPS) (k=128). Ebenso verhielt es sich mit dem rechten IPL (k=106) und rechten

IPS ($k=85$), wobei letzterer seine genauere anatomische Lokalisation im Gyrus supramarginalis (SMG) wiederfindet. Die signifikanten Cluster unterscheiden sich hinsichtlich der Lage im MNI-Raum zwischen uni- und bilateraler Betrachtung der Amygdala nicht wesentlich, sodass hier fortan die funktionelle Konnektivität der Amygdala im Ganzen beschrieben wird.

Eine Übersicht dieser Konnektivitäten ist in der untenstehenden *Abbildung 9* zu sehen. Die entsprechenden Regionen sind jeweils farblich hervorgehoben. Genauere Angaben zur anatomischen Lokalisation (MNI-Koordinaten) und der T-Wert sind ebenso der *Tabelle 3* zu entnehmen.

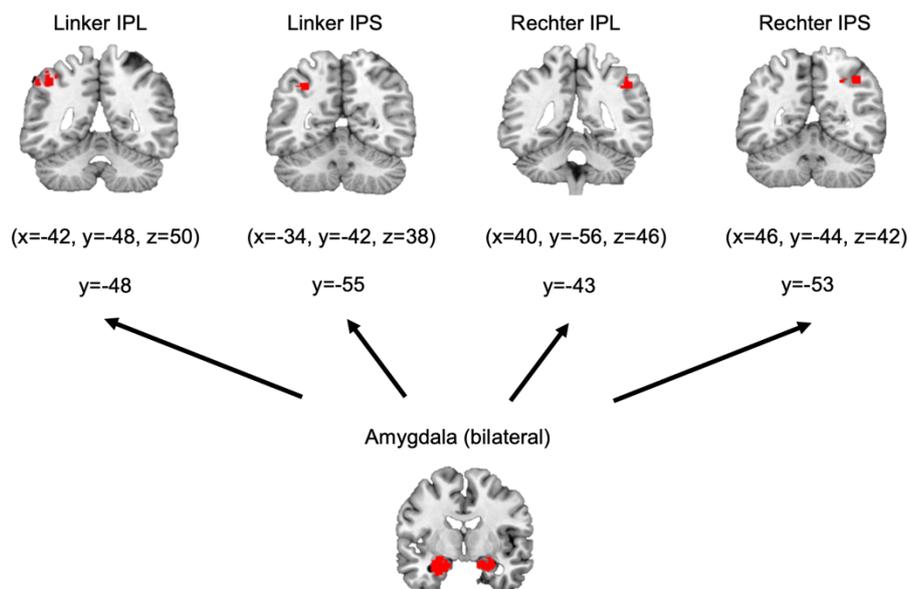


Abbildung 9: Signifikante Cluster im Kontrast *Männer* > *Frauen* für die rsFC der bilateralen Amygdala unter Angabe der anatomischen Region und der zugehörigen x-, y- und z-Koordinaten im MNI-Raum.

Tabelle 3: Geschlechterspezifische Unterschiede in der Amygdala rsFC. Signifikante Cluster im Kontrast *Männer > Frauen* unter Angabe von Clustergröße (k), Hemisphäre, Anatomischer Region, x-, y-, z-Koordinate im MNI-Raum, T-Wert.

Kontrast	k	Hemisphäre	Anatomische Region	x	y	z	T-Wert
Männer > Frauen							
Linke Amygdala	111	L	IPL	-42	-48	50	4.8
Rechte Amygdala	249	L	IPL	-30	-52	40	4.66
	234		IPL	-42	-48	48	5.14
	339	R	IPL	40	-56	46	4.91
Bilateral	272	L	IPL	-42	-48	50	5.47
	128		IPS	-34	-42	38	4.28
	106	R	IPL	40	-56	46	4.95
	85		SMG (IPS)	46	-44	42	4.27

3.3 Einfluss sozialer Exklusion auf die rsFC der Amygdala

Bei der Untersuchung des Effektes sozialer Exklusion auf die Amygdala rsFC konnten in der mwANOVA für den Haupteffekt ZEIT (T1/T2) keine signifikanten Effekte gezeigt werden. Dies ist auf beide Studiengruppen (Frauen, Männer) zutreffend (Signifikanzlevel: Voxelschwelle von $p < .001$ unkorrigiert).

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob soziale Exklusion Veränderungen an der Amygdala rsFC vornimmt und inwiefern sich die neuronale Antwort hier zwischen Frauen und Männern unterscheidet. Es zeigte sich, dass Frauen und Männer im Ruhezustand im Allgemeinen unterschiedliche funktionelle Konnektivitäten der Amygdala aufweisen: Während die Männer eine signifikant stärkere rsFC zwischen Amygdala und parietalen Regionen (IPL, IPS) als Frauen aufwiesen, zeigten letztere eine stärkere rsFC zwischen Amygdala und vornehmlich temporalen Regionen (STG, MTG) sowie dem Hippocampus. Im Gegensatz zu Männern, bei welchen sich die einzelnen rsFC der rechten und linken Amygdala nicht signifikant unterschieden, gingen linke und rechte Amygdala bei Frauen jeweils unterschiedliche funktionelle Verbindungen zu Hirnarealen ein. Bezogen auf soziale Exklusion ist zu sehen, dass diese einen Effekt auf die Stimmungsdaten der Studienteilnehmenden hatte. Keine Auswirkungen waren auf die physiologische Reaktion (Cortisol) zu verzeichnen. Im Vergleich T1 versus T2, dh vor vs. nach sozialer Exklusion, konnten kein signifikanter Unterschied in der Amygdala rsFC der Probanden und somit auch keine damit einhergehenden Geschlechterunterschiede beobachtet werden. Die eingangs aufgestellte Hypothese, soziale Exklusion würde die rsFC der Amygdala beeinflussen, wird deshalb erst einmal verworfen. Potenzielle Erklärungen für die genannten Beobachtungen und Phänomene und eventuell bestehende Limitationen dieser Arbeit sollen im Folgenden ausführlich diskutiert werden.

4.1 Diskussion der Geschlechterunterschiede der Amygdala rsFC – unabhängig von sozialer Exklusion

In dieser Arbeit konnten allgemeine Unterschiede zwischen Frauen und Männern in Bezug auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala im Ruhezustand festgestellt werden. Diese generelle Beobachtung deckt sich mit den bereits im Einleitungsteil dieser Arbeit beschriebenen Ergebnissen anderer Studien. Im Folgenden werden die jeweiligen Befunde genauer erläutert.

4.1.1 Frauen

Bei Frauen wurde in dieser Arbeit im Vergleich zu Männern eine signifikant stärkere rsFC zwischen Amygdala und rechtem MTG, übergehend in den STG, beobachtet. Eine simultane Aktivierung von Amygdala und diesen Arealen, besonders dem MTG, ist

bekannt für die Erkennung und Verarbeitung von Gesichtsausdrücken (Lee et al., 2006; Winston et al., 2007). Studien zeigen eine Aktivierung dieser Regionen bei der Präsentation von Gesichtsausdrücken an (Fusar-Poli et al., 2009; Habel et al., 2005). Eine verstärkte Konnektivität dieser Regionen könnte etwa auf eine bessere Zusammenarbeit bzw. Synchronisierung dieses Netzwerkes hinweisen. In der Literatur findet sich immer wieder die Beobachtung, dass Frauen in Studien der Gesichtserkennung Männer allgemein übertreffen und in der Lage sind, Gesichter besser wieder zu erkennen (Herlitz & Rehnman, 2008; Lewin & Herlitz, 2002). Eventuell basiert dieser „Vorsprung“ auf den entdeckten Konnektivitätsunterschieden zwischen den Geschlechtern oder vermittelt diese. Das Zusammenspiel von Östrogenen und der Amygdala rsFC wurde bereits näher erläutert. So gehen höhere Östrogenspiegel bei Frauen mit einer verstärkten Konnektivität zwischen Amygdala und STG/MTG einher (Engman et al., 2016). In der späten folliculären Phase des Menstruationszyklus sind die Östrogenspiegel bei Frauen am höchsten und in dieser Phase zeigen sich immer wieder Hinweise für gesteigerte Gesichtsbzw. Emotionserkennung im Vergleich zur Lutealphase (Osório et al., 2018; Derntl et al., 2008). Die höchste Präzision beim Erkennen ängstlicher Gesichter findet sich während der Zyklusphase des höchsten Östrogengehaltes (präovulatorisch) wieder, wohingegen während der Phase des geringsten Östrogenspiegels (Menstruation) die Präzision hier am niedrigsten ausfällt (Pearson & Lewis, 2005). Zudem zeigt die Amygdala während der Emotionserkennung eine stärkere Aktivierung an, wenn sich die Frauen in der ersten Hälfte des Zyklus befinden (Derntl et al., 2008). So scheint der Hormonstatus bei Frauen eine bedeutende Rolle für Aspekte der sozialen Kognition wie Emotions- und Gesichterverarbeitung zu haben bzw. Frauen in der folliculären Phase besonders sensibel dafür zu sein. Das Zusammenspiel zwischen Östrogenen, der rsFC zwischen Amygdala und STG/MTG und der Gesichter- bzw. Emotionsverarbeitung könnte Erklärungen für die weibliche Prädominanz auf diesem Gebiet geben und unterstreicht das Ergebnis der bei Frauen stärker als bei Männern ausgeprägten rsFC zwischen diesen Gebieten.

Neben der verstärkten rsFC zwischen Amygdala und MTG/STG wurde eine, im Vergleich zu Männern, stärkere Verbindung zwischen rechter Amygdala und linkem Hippocampus im Ruhezustand bei Frauen gefunden. Diese beiden Regionen sind eng miteinander verbunden und interagieren besonders auf dem Gebiet der Angstkonditionierung und Gedächtnisfunktionen (Fanselow & Dong, 2010; Kim & Cho,

2020; Roozendaal et al., 2009; Tovote et al., 2015). Dass emotional verknüpfte Inhalte oder Ereignisse besser erinnert werden können als neutrale, konnte bereits gezeigt werden, mit der Annahme, dass die Amygdala die Gedächtnisfunktionen des medialen Temporallappens (inklusive des Hippocampus) bei emotionalen Inhalten fördert. Dies legen die Ergebnisse der Studie von Dolcos und Kollegen (2004) nahe, indem sie zeigten, dass eine stärkere Interaktion dieser zwei Regionen vor allem bei der Enkodierung (Speicherung von Gedächtnisinhalten) emotionaler Stimuli/Inhalte erfolgt als bei neutraler (Dolcos et al., 2004). Die, im Vergleich zu Männern, bei Frauen beobachtete signifikant stärkere rsFC zwischen Amygdala und Hippocampus könnte zu einer vergleichsweise stärker ausgeprägten Gedächtniskonsolidierung von mit Ängsten und negativen Emotionen behafteten Erfahrungen beim weiblichen Geschlecht führen. Dies passt auch gut zu den Ergebnissen der TACOS-Studie, die klar aufzeigt, dass sich die Prävalenz von Angststörungen zwischen beiden Geschlechtern unterscheidet und das weibliche Geschlecht signifikant häufiger von Angststörungen betroffen ist als das männliche (Meyer et al., 2000). Mit einer Odds Ratio von 1,5 bis 2,2 sind soziale Ängste (Soziale Phobie oder Social Anxiety Disorder) bei Frauen etwa doppelt so häufig vorhanden als bei Männern (Fehm et al., 2005). Mit dem höheren Risiko für Frauen, an Depressionen und Angststörungen zu erkranken (Jacob et al., 2020; Nolen-Hoeksema, 2012) korreliert auch das bei den Frauen verstärkte Muster der Resignation und Rumination. Die Stichprobenanalyse der vorliegenden Arbeit zeigt, dass Frauen im Vergleich zu Männern signifikant häufiger negative Coping-Strategien anwenden. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass das Individuum aus der stressigen Situation versucht (gedanklich) zu fliehen, sich sozial zurückzieht, sich selbst bemitleidet und die Schuld an der vorliegenden Situation gibt oder sich der Situation ganz ergibt (Resignation). Im Allgemeinen wirkt sich ein solches Bewältigungsmuster „negativ“, d.h. stressvermehrend auf das Individuum aus (Balcar & Protivanská, 2012; Schon et al., 2007). Zu diesem beobachteten Verhaltensmuster passend ist die Erkenntnis der Arbeit von Tamres und Kollegen (2002), dass Frauen vermehrt versuchen, in emotional beanspruchenden oder stressigen Situationen sich vom Stressor abzulenken oder ihn ganz zu meiden („avoidance“ (Tamres et al., 2002, S. 14)). Männer hingegen werden oft aktiv und nutzen bestimmte Methoden/Aktivitäten, um ihre Emotionen in den Griff zu bekommen (Nolen-

Hoeksema, 2012). Die vorliegende Arbeit bestätigt also die bei beiden Geschlechtern zu findenden Unterschiede im Umgang mit belastenden Situationen.

Da Situationen sozialer Ausgrenzung mit einer Angst vor Zurückweisung der eigenen Person einhergehen und eine Bedrohung unserer selbst darstellen (Dickerson & Kemeny, 2004), könnte in Bezug auf die vorliegende Studie die Vermutung entstehen, dass so auch nach sozialer Exklusion, als emotional beschäftigender Stimulus, bei Frauen eine stärkere Verarbeitung bzw. Gedächtniskonsolidierung dieser Erfahrung als bei Männern stattfinden würde und sich dies auch auf neuronaler Ebene abzeichnen würde. Jedoch konnten im Vergleich T1 versus T2 keine (geschlechterspezifischen) Veränderungen der Amygdala rsFC festgestellt werden. Zu berücksichtigen ist auch, dass die Kenntnis der Frauen über ihre Teilnahme an einer Studie mit Leistungsanforderungen prinzipiell eine gewisse Erwartungshaltung mit Ungewissheit des Bevorstehenden hervorgerufen haben könnte und sich dieser Sachverhalt wiederum auf diese Amygdala rsFC niedergeschlagen haben könnte.

4.1.2 Männer

Beim männlichen Geschlecht wurden im Vergleich zu Frauen in dieser Studie signifikant stärkere funktionelle Verbindungen im Ruhezustand zwischen Amygdala und parietalen Regionen, genau genommen dem inferioren Partiallappen (IPL) und dem inferioren parietalen Sulcus (IPS) beidseits, festgestellt. Dies war nicht nur bei unilateraler, sondern auch bei bilateraler Betrachtung der Amygdala der Fall, sodass sich die linke und rechte Amygdala in ihrem Konnektivitätsmuster, im Gegensatz zu Frauen, nicht unterschieden. Der IPL spielt vor allem eine Rolle in der Körper- bzw. Bewegungsverarbeitung (Engelen et al., 2015; Iacoboni et al., 2005) und kommt besonders dann zum Einsatz, wenn eine Emotionswahrnehmung in eine Handlung (Engelen et al., 2018) umgesetzt werden soll. Mittels Verbindung zum prämotorischen Cortex kann diese Handlungsplanung ermöglicht werden (Engelen et al., 2018). Ferner wurde gezeigt, dass die FC zwischen Amygdala und IPL bei der Wahrnehmung wütender Gesichter stärker ausfällt als bei neutralen Gesichtsausdrücken (Diano et al., 2017). Die Arbeit von Engelen und Kollegen (2015) zeigt zudem, dass der IPL vor allem bei der Verarbeitung ängstlicher Körperhaltungen beteiligt ist (Engelen et al., 2015). Zu beachten ist bei diesen beiden Studien, dass eine gemischte Stichprobe untersucht wurde und keine Geschlechterunterschiede berechnet wurden. Somit kann nur von einer generellen und

keiner geschlechterspezifischen Funktion der anatomischen Region bzw. FC von Amygdala und IPL gesprochen werden kann. In der vorliegenden Studie wurde ein Cluster im rechten IPS und dabei genauer im rechten Gyrus supramarginalis (SMG) lokalisiert. Die Verbindung zwischen SMG und Amygdala ist vor allem bei der Verarbeitung von Gesichtsausdrücken verstärkt, vornehmlich, wenn diese Angst zeigen (Diano et al., 2017). Generell zeigen diese Befunde, dass die rsFC zwischen Amygdala und IPL/IPS wohl vor allem dann von Bedeutung ist, wenn eine emotionale Bedrohung, wie etwa durch eine auffällige Körperhaltung, eminent ist und wahrgenommen wird und das Individuum aktiv werden soll, wie etwa mittels Ergreifens der Flucht. Männer werden stereotypisch oft als das starke, aktive, bestimmte und energetisch handelnde sowie rationale Geschlecht dargestellt (Taylor, 2003 vgl. Elsen, 2018; Huddy & Terkildsen, 1993). Dies spiegelt sich auch in den Geschlechterunterschieden der Coping-Strategien, mit dem bei Männern gehäuft vorkommendem aktivem „fight-or-flight“-Verhaltensmuster bzw. mehr problemorientiertem Handeln, wider (Goldfarb et al., 2019). Die Ergebnisse unserer Stichprobenanalyse passen in dem Sinne dazu, dass das bei Männern signifikant häufigere palliative Coping mehr der aktiven Kontrolle der Stresssituation dient und diese weniger in ruminative, resignierte Gedankenmuster, wie es bei Frauen beim negativen Coping vorkommt, fallen. Kurzfristig kommen hier Methoden wie die Einnahme von Psychostimulanzien, anderen Ablenkungsmechanismen oder die sportliche Betätigung in Frage. Längerfristig („palliativ-regenerativ“) werden jegliche Entspannungsverfahren und -übungen (Bsp. Progressive Muskelrelaxation), das Verfolgen von Freizeitinteressen und Hobbies sowie regelmäßige sportliche Aktivität eingesetzt (Kaluza & Chevalier, 2017; Klauer, 2012).

Eine interessante Beobachtung machten auch Alarcón und Kollegen (2015), welche die Amygdala rsFC von insgesamt 122 Adoleszenten (davon n=71 Jungen) im Alter von 10-16 Jahren untersuchten. Hier nahm mit steigendem Alter bei männlichen Jugendlichen die rsFC zwischen Amygdala und IPL zu, nicht jedoch bei Mädchen. Die Autoren bringen dies mit der Entwicklung des räumlich-mathematischen Gedächtnisses in Verbindung, was auch die Bedeutung des IPS für das Zahlenverständnis, für visuomotorische Aufgaben und eine allgemein visuospatiale Aufmerksamkeit stützt (Caspers et al., 2012; Grefkes & Fink, 2005). Dies passt zu oftmals berichteten Geschlechtsunterschieden in Bezug auf räumliche Fertigkeiten, wie etwa räumliche Orientierung und Navigation

(Chen et al., 2012; Voyer et al., 1995; Zhang et al., 2020); So erzielten Männer in der Navigationsstudie von Voyer und Kollegen (1995) beispielsweise bessere Ergebnisse als Frauen und zeigten, etwa unter Verwendung weniger Pausen, einen direkteren Weg zum Zielpunkt an (Voyer et al., 1995).

So würde die, verglichen mit Frauen, bei Männern stärkere rsFC zwischen Amygdala und IPL/IPS zumindest einige der vom männlichen Geschlecht existierenden stereotypischen Bilder bedienen und die Geschlechterunterschiede im Stressverhalten sowie räumlichen Fertigkeiten verkörpern.

Die von mehreren Studien beobachtete Geschlechterunterschied in der Lateralisierung der Amygdala rsFC (Kilpatrick et al., 2006; Kogler et al., 2016) konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Jedoch war bei den männlichen Studienteilnehmern kein Unterschied im Konnektivitätsmuster zwischen linker und rechter Amygdala zu vernehmen, während linke und rechte Amygdala bei Frauen jeweils verschiedene Konnektivitäten zeigten.

4.2 Effekt sozialer Exklusion auf Stimmungsdaten und Cortisol

In der Datenanalyse der Studienpopulation fiel das Ausmaß an „Ärger“ (ESR) nach Ende des Experimentes signifikant höher aus als vor Beginn und der positive Affekt (PANAS) war bei den Probanden zum Zeitpunkt T2 geringer als zu T1, sodass eine generelle Stimmungsverschlechterung im Laufe des Tasks zu verzeichnen war. Geschlechterunterschiede bezüglich dieses subjektiven Erlebens waren hier nicht zu beobachten. Positive Emotionen, wie etwa Zufriedenheit, Freude oder Liebe, sind Zeichen dafür, dass sich das Individuum insgesamt sehr wohl fühlt und einen auflebenden Gefühlsstatus einnimmt. Außerdem sind währenddessen negative Emotionen, wie etwa Angst, Traurigkeit und Verzweiflung, nicht vorhanden und die Individuen werden dazu angeregt, bestimmte relevante Aktivitäten aufzunehmen (Fredrickson, 2001; Llu et al., 1992). Die Stimmungsverschlechterung bei den Studienteilnehmern deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. So konnten einige Studien, welche ebenfalls die Effekte sozialer Zurückweisung untersuchten, im Laufe des Tasks ebenso eine Zunahme von Ärger feststellen (Clemens et al., 2017; Seidel et al., 2013; Weik et al., 2010; Zoller et al., 2010). Auch wurde bereits in anderen Arbeiten die Abnahme positiver Stimmung und die Zunahme negativen Affektes durch soziale Ausgrenzung berichtet (Blackhart et al., 2007; Clemens et al., 2017; Seidel et al., 2013; Stroud et al., 2002). Diese Ergebnisse zeigen

also, dass soziale Exklusion, wie sie in der vorliegenden Arbeit stattfand, einen signifikanten Effekt auf die Stimmung der Betroffenen hat, es schafft, diese negativ zu beeinflussen.

Mit den Ergebnissen anderer Studien deckend, ist ebenso die Beobachtung, dass die Cortisol-Spiegel in der vorliegenden Studie nach Erfahren sozialer Ausgrenzung keine höheren Werte als davor aufweisen. Eine fehlende Cortisol-Antwort auf soziale Exklusion wurde bisher in mehreren Studien festgestellt (Seidel et al., 2013; Weik et al., 2010; Zoller et al., 2010; Zwolinski, 2012). Zwei Studien beobachteten bei den Probanden eine Zunahme des Speichel-Cortisols durch das Erfahren sozialer Ausgrenzung (Blackhart et al., 2007; Stroud et al., 2002), wonach die Datenlage diesbezüglich erst einmal inkonsistent erscheint. Allerdings verwendeten jene Studien, die einen Cortisol-Effekt berichteten, einen naturalistischeren und realitätsnäheren Task außerhalb des MRTs, was die unterschiedliche Reaktion erklären könnte. Da der Cyberball per se nicht als ein Cortisol-induzierender Task angelegt wurde (Gaffey & Wirth, 2014), war diese hier auch nicht zu erwarten. Der Cortisolspiegel wird durch eine Vielzahl biologischer und psychologischer Reize/Situationen beeinflusst (Hellhammer et al., 2009). Vor allen Dingen dann, wenn die vorliegende Situation nicht kontrollierbar oder vorhersehbar erscheint und das Individuum in seiner Person oder Wertigkeit von außen bewertet wird, fällt die Cortisol-Antwort stark aus (Dickerson & Kemeny, 2004). Den Grund für die ausbleibende Cortisol-Antwort auf soziale Exklusion könnte zum einen die eigentliche Funktion des Stresshormones Cortisol der Energiebereitstellung (Bsp. Fluchtreaktion) darstellen (Robinson et al., 2013). Zudem könnte der beobachtete Abfall des Hormonspiegels die natürliche zirkadiane Rhythmik des Cortisols (Van Cauter, 1994; Van Cauter et al., 1996) beschreiben.

Dass sich die Cortisol-Spiegel in unserer Studie signifikant zwischen Frauen und Männern unterscheiden, könnte in der physiologischen Natur des Mannes begründet liegen: Frauen haben in der Prämenopause geringere Cortisol-Spiegel als Männer des gleichen Alters (Van Cauter et al., 1996). Außerdem scheinen die bei Frauen i.A. höheren Östrogen-Spiegel einen dämmenden Effekt auf die Cortisol-Antwort in Stresssituationen zu haben (Kajantie & Phillips, 2006). Das weibliche Sexualhormon Östradiol ist in der Lage, eine Änderung des CBGs zu induzieren und somit die Antwort des Individuums auf Stress zu modulieren (Kirschbaum et al., 1999). Dies wurde bereits in Kapitel 1.2.4

kurz beschrieben. Denkbar wäre auch, dass die soziale Ausgrenzung bei Männern eine etwas stärkere Cortisol-Antwort hervorruft als bei Frauen und der Abfall bei ihnen somit vergleichsweise geringer ausfällt. Obwohl eigentlich Frauen stärker emotional als Männer auf soziale Exklusion reagieren (Helpman et al., 2017; Leary et al., 1995; O'Brien & Bierman, 1988; Weik et al., 2010; Williams, 2007), zeigen Studien, dass Männer auf Stress allgemein mit höheren Cortisol-Spiegeln als Frauen zu reagieren scheinen (Kudielka et al., 1998; Kudielka & Kirschbaum, 2005).

Zur Beurteilung der erhobenen Stimmungsdaten und physiologischen Parameter ist auch wichtig zu erwähnen, dass an das Cyberball-Paradigma am selben Tag zusätzlich ein anderer Task zur Induktion psychosozialen Stresses gekoppelt wurde. Die Probanden durchliefen, zusätzlich zum Cyberball, eine überarbeitete Version des MIST (Montreal Imaging Stress Test), einem mental-arithmetischen Task unter Zeitdruck. Eine Einflussnahme dessen auf die subjektiven Stimmungsparameter und den Cortisol-Spiegel ist ebenso denkbar. Die potenzielle Interaktion dieser beiden Studientasks wird im Folgenden der Arbeit noch näher diskutiert werden.

Insgesamt ist aus den Ergebnissen ersichtlich und dabei die Ergebnisse bisheriger Studien replizierend, dass der Cyberball offenbar Auswirkungen auf die psychologische Stressreaktion der Probanden hat, die Stimmung negativ beeinflusst wird. Ein Effekt auf physiologischer Ebene im Sinne einer Aktivierung der HPA-Achse konnte nicht festgestellt werden.

4.3 Ausbleibender Effekt sozialer Exklusion auf die Amygdala rsFC

In der vorliegenden Arbeit konnte keine signifikante Veränderung der Amygdala rsFC vor vs. nach Erleben sozialer Exklusion bei den Probanden festgestellt werden. Folglich konnten hier auch keine geschlechterspezifischen Differenzen in den Konnektivitäten detektiert werden. Der ausbleibende Effekt soll im Folgenden diskutiert werden.

4.3.1 Studienpopulation und Studiendesign

Die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit ist mit 76 Studienteilnehmern, davon 53% Frauen und 47% Männer, annähernd gleich verteilt gewesen. Auch in Bezug auf das Alter bestand kein signifikanter Gruppenunterschied.

Die Größe der Studienpopulation ist mit derer anderer Studien, welche ebenfalls den Effekt von Stress auf die rsFC untersuchten (Clemens et al., 2017; Dimitrov et al., 2018;

Quaedflieg et al., 2015; Vaisvaser et al., 2013; van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011), vergleichbar und sogar als relativ groß zu beurteilen.

In Studien wurde gezeigt, dass die Amygdala rsFC stark altersabhängig ist und in verschiedenen Altersstufen andere Muster aufweist (Alarcon et al., 2015; Gabard-Durnam et al., 2014). So scheint etwa die rsFC zwischen Amygdala und dem IPL bei Jungen mit dem Alter zuzunehmen, während dies bei Mädchen nicht der Fall ist (Alarcon et al., 2015). Auch die Studie von Kilpatrick und Kollegen (2006) unterscheidet sich beispielsweise von unserer hinsichtlich des Altersspektrums und inkludierte teils Probanden mit einem Lebensalter von über 50 Jahren. Die Studie von Engman und Kollegen (2016) ist hier mit einem etwaigen Altersdurchschnitt von 23 Jahren mit unserer Population vergleichbar. Unterschiede im Alter der Studienteilnehmenden könnten daher ebenso zu den unterschiedlichen Ergebnissen der Studien geführt haben und sollten bei der Konzeption von Studien mit ähnlichen Fragestellungen mitberücksichtigt werden.

Die Studienpopulation dieser Arbeit beinhaltete Frauen mit natürlichem Menstruationszyklus, die rs-fMRT-Messungen fanden bei der Hälfte der Teilnehmerinnen in der Lutealphase und der anderen Hälfte in der folliculären Phase statt. Während dadurch unterschiedliche hormonelle Phasen der Frau berücksichtigt wurden, bedingt dies auch eine vergleichsweise größere Streuung der Hormonwerte im Vergleich zu Frauen, welche hormonelle Verhütungsmittel anwenden. Der Einfluss von Sexualhormonen und insbesondere Östrogenen auf die Amygdala rsFC ist bekannt (z.B. Engman et al., 2016). Eine Modulation der rsFC-Ergebnisse dieser Arbeit durch die unterschiedlichen Hormonspiegel ist also denkbar. Da die Daten zu den Hormonspiegeln der Probanden vorhanden sind, könnte ein potenzieller Effekt der Sexualhormone auf die Ergebnisse, durch Inkludierung dieser als Kovariate in die Analyse, untersucht werden – dies könnte Gegenstand einer weiteren wissenschaftlichen Arbeit sein.

Viele der anderen berichteten rsFC-Studien führten am selben Studientag weitere Tasks an den Probanden durch, welche zu einer Konfundierung geführt haben könnten. Diese umfassten etwa eine Arbeitsgedächtnisaufgabe oder einen Task mit Präsentation von Gesichtsausdrücken (Quaedflieg et al., 2015; van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011), welche, aufgrund der Gesichtserkennung und -verarbeitung als eine der Hauptfunktionen der Amygdala (Adolphs et al., 1994; Derntl et al., 2009), deren Ergebnisse mitbeeinflusst haben könnten. Allerdings verfügten diese, verglichen mit der vorliegenden Arbeit, über

eine Kontrollgruppe, gegen welche die Messung erfolgte, sodass potenzielle Effekte der vorab durchgeführten Tasks auf die Amygdala rsFC sehr wahrscheinlich ausgeschaltet wurden. In der vorliegenden Arbeit jedoch wurde keine Studienkontrollgruppe verwendet. Die Einführung einer solchen hätte auch genauere Rückschlüsse auf eine mögliche Modulation der Studienergebnisse durch den hier zusätzlich durchgeführten Studientask MIST geben können. Ein denkbare Konzept von Folgestudien wäre hier etwa die Verwendung eines anderen Blockdesigns, bei welchem die Hälfte aller Probanden dem Paradigma unter reiner Erfahrung von Inklusion zugeteilt und dann gegen diese Studiengruppe gemessen werden würde.

Alle Probanden durchliefen in randomisierter Abfolge sowohl den MIST als auch das Cyberball-Paradigma. Es zeigte sich zwar kein order effect auf die Amygdala rsFC und auch nicht auf die Cortisolaktivität (vgl. Bürger et al., 2023), dennoch kann ein konfundierender Effekt nicht ganz ausgeschlossen werden. Das ursprüngliche Studienziel des gesamten Experimentes war, Unterschiede zwischen sozialer Exklusion und Leistungsstress zu erforschen. Für eine reine Beleuchtung und Analyse sozialer Exklusion könnten Folgestudien etwa lediglich den Cyberball als Task verwenden und somit eine Interaktion durch einen anderen Task von vorneherein ausschließen.

4.3.2 Cyberball Paradigma

Eine Erklärung für den ausbleibenden Effekt auf die Amygdala rsFC wäre auch, dass die Amygdala durch das hier verwendete Paradigma nicht adäquat angesprochen wurde, beziehungsweise, dass das Paradigma im Allgemeinen einen zu geringen Effekt hatte und mit dem Erfahren sozialer Ausgrenzung im alltäglichen Leben nicht gleichzusetzen ist. Im Gegensatz zu sozialer Ausgrenzung im Alltagsleben, findet diese beim Cyberball lediglich fiktiv statt und ist wenig naturalistisch. Die anderen Mitspieler werden am Bildschirm lediglich durch Silhouetten repräsentiert, eine Mimik ist nicht zu erkennen. Um die Glaubwürdigkeit des Experimentes zu erhalten und ein realeres Abbild sozialer Exklusion zu schaffen, wurde den Probanden vorgegeben, die anderen Mitspieler säßen in einem anderen Raum. Auch die Namensgebung der Mitspieler sowie die anfänglichen, vorgetäuschten Startschwierigkeiten des Tasks (technische Exklusion) sollten zu einer stärkeren Plausibilität des Tasks führen. Da die Amygdala Teil des sozialen Gehirns ist (Blakemore, 2008) und vor allem auf Gesichtsausdrücke sowie (positive und negative) sozial-bewertende Kommentare an die eigene Person eine Reaktion zeigt (Derntl et al.,

2009; Miedl et al., 2016), wäre es möglich, dass die Amygdala rsFC zu anderen Hirnarealen bei realistischeren Bedingungen der sozialen Exklusion (beispielsweise mit personeller Interaktion) eine Veränderung gezeigt hätte.

In der Zeit nach Stress ist es allgemein wichtig, wieder in eine Art Gleichgewichtszustand zurückzukehren und das Erlebte (emotional) zu verarbeiten, um sich auf die Zukunft adäquat vorzubereiten. Vor allem vier größere Hirnnetzwerke scheinen daran beteiligt zu sein: Das DMN inklusive des PCCs, das SN mit seinen zwei Hauptregionen ACC und AI, das ECN inklusive Teilen des PFC und zu guter Letzt das Limbische System, welchem auch die Amygdala zugehörig ist (Clemens et al., 2017; Hermans et al., 2014; Tobia et al., 2017; Zhang et al., 2019). Clemens und Kollegen (2017) widmeten sich deshalb der Untersuchung des DMN, ECN und SN. Der Cyberball führte bei ihnen im Vergleich prä/post zu einer verstärkten rsFC des DMN zum dACC, zur AI, zu Regionen der sensomotorischen Verarbeitung und visuellen Arealen höherer Ordnung. Die Autoren suggerieren insgesamt eine „ongoing evaluation“ (Clemens et al., 2017) der Ausgrenzungserfahrung, welche dem Individuum eine erhöhte Aufmerksamkeit und die Verarbeitung der entwickelten Emotionen/Affekte und somit eine Vorbereitung auf nachfolgend eintretende Ereignisse ermöglichen soll. Vornehmlich die Verbindungen zum dACC und der AI scheinen hier für die Erkennung neuer und hervorstechender Reize von Bedeutung zu sein. Des Öfteren ziehen die Autoren die Arbeit von Hermans und Kollegen (2014) heran und sehen die signifikanten Veränderungen der rsFC in einer Umverteilung neuronaler Ressourcen, vornehmlich über Noradrenalin, bedingt (Hermans et al., 2014). Sie schreiben, dass akuter Stress zu einer schnellen Umverteilung neuronaler Ressourcen (Energie) führe: Unmittelbar nach Stress finde sich eine erhöhte Aktivität im SN und die Antwort der Amygdala auf hervorstechende Reize sei erhöht, dies soll eine emotionale Reaktion und Aufmerksamkeit bzw. Prozesse höherer Ordnung im Allgemeinen ermöglichen. Diese Phase ist durch einen Anstieg der Katecholamine (v.a. Noradrenalin) und Glukokortikoide (Cortisol) gekennzeichnet. Die Umverteilung bedingt eine reziproke Aktivierung bestimmter Netzwerke durch ein kompetitives „Anzapfen“ der Energiespeicher und lenkt somit den Fokus auf gewisse Aufgaben, wie etwa erhöhte Aufmerksamkeit durch eine Aktivierung des SN direkt im Anschluss an eine Stresssituation (Hermans et al., 2014). Tatsächlich scheint unmittelbar nach Stress diese noradrenerge Beeinflussung der Amygdala über ihre starke Verbindung zum Locus

coeruleus (de Kloet et al., 2005; van Marle et al., 2010) die Amygdala rsFC zu regulieren und könnte somit auch in unserer Arbeit vorgelegen haben. Eine Bestimmung der Katecholamine erfolgte hier jedoch nicht. Später sprechen Hermans und Kollegen (2014) von der Erholungsphase als eine Phase der Förderung von Prozessen höherer Ordnung zur Wiederherstellung der Homöostase unter erhöhten Glukokortikoid-Spiegeln. Die Aktivität des SN und dabei auch der Amygdala ist hierunter reduziert (Hermans et al., 2014). Das DMN ist im Gegenzug mehr für eine längerfristige Anpassung an Stresssituationen und damit eine schnellere Adaption an eintreffende Ereignisse in der Zukunft elementar (Hermans et al., 2014). Die ausbleibende Veränderung der ebenfalls untersuchten Netzwerke SN und ECN führen Clemens und Kollegen (2017) hier auf die rasche Normalisierung dieser Netzwerke mit dem relativ schnellen Übergang zurück in den Zustand vor sozialer Exklusion zurück. Auch wenn die Autoren im Einleitungsteil ihrer Arbeit die Amygdala als Teil des SN erwähnen, ist die Amygdala in dem von ihnen verwendeten Modell des SN nicht aufgelistet. Da einige Studien die Amygdala jedoch als Teil dieses Netzwerkes ansehen (Hermans et al., 2014; Seeley, 2019; Yin et al., 2018) und sich die rsFC des SN zu anderen Hirnregionen nach Stress rasch normalisiert, könnte der in dieser Arbeit ausbleibende Effekt der sozialen Exklusion ebenso auf dieses Phänomen und damit eine zu späte Detektion dieser Veränderung in der vorliegenden Arbeit zurückzuführen sein. Diese Überlegung wird zusätzlich von der, im Vergleich zu Clemens und Kollegen (2017), hier gewählten kürzeren Dauer des Cyberballs unterstrichen: Die Dauer des Task nahm in unserer Arbeit insgesamt lediglich eine Zeit von etwa zehn Minuten ein, während diese etwa bei Clemens und Kollegen (2017) mehr als doppelt so lang war (24 Minuten). Hinzu kommt, dass das Paradigma unter der Verwendung zweier Inklusionsblöcke statt Exklusionsblöcke terminiert wurde und somit nicht mit der Situation von Ausgrenzung endet. Dies mag sich im Nachhinein, speziell für die Fragestellung der hier vorliegenden Arbeit, aufgrund etwa einer rascheren Erholung für die Untersuchung des Gehirns im Ruhezustand, als eher ungünstig herausgestellt haben. Radke und Kollegen (2018) stellten einen signifikanten Unterschied im positiven Affekt zwischen der Inklusions- und den beiden Exklusionssituationen fest, mit höheren Angaben nach den Inklusionsblöcken. Die fehlende Detektion einer Veränderung der Amygdala rsFC zum Rest des Gehirns durch soziale Exklusion bedeutet jedoch nicht, dass das Paradigma - unter Terminieren mit Inklusion - keinen erfolgreichen

Einfluss auf die Probanden hatte, ist es doch gelungen, in dieser Arbeit zumindest einen signifikanten Effekt auf die Stimmungsdaten zu zeigen. Während unsere Messung nicht direkt im Anschluss an die stressende Ausgrenzungserfahrung, sondern an die Inkludierung der Probanden in das Ballspiel, erfolgte, fanden die rs-fMRT-Messungen der anderen Vergleichsstudien fast alle direkt nach der Stresssituation statt (Dimitrov et al., 2018; Quaedflieg et al., 2015; Vaisvaser et al., 2013; van Marle et al., 2010). Eine Ausnahme stellen hier die beiden Studien von Veer und Kollegen (2011) und Vaisvaser und Kollegen (2013) dar, welche sogar teils bis zu zwei Stunden nach Task-Ende eine signifikant verstärkte Konnektivität zwischen Amygdala und anderen Hirnregionen nachweisen konnten. Bei der Studie von Veer und Kollegen (2011) ist jedoch ebenso die bereits erwähnte starke einhergehende Cortisol-Reaktion mit der potenziellen Modulation der rsFC zu beachten. So ist es denkbar, dass soziale Exklusion zwar grundsätzlich in der Lage ist, eine Veränderung an der Amygdala rsFC mit anderen Hirnregionen vorzunehmen, diese in der vorliegenden Arbeit jedoch zu spät erfasst wurde, da sich diese bereits wieder „normalisierte“. Eventuell wäre für einen stärkeren Effekt im Nachhinein eine Umstellung der verwendeten Blöcke, mit Termination des Paradigmas durch Exklusionseinheiten, und eine insgesamt längere Dauer des Paradigmas für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit noch besser geeignet gewesen, auch, um den Gesamteffekt des Paradigmas und somit die Reaktion des Individuums auf das Erfahren sozialer Exklusion zu verstärken.

4.3.3 Diskussion der Analysemethode

Untersuchungen der rsFC werden aufgrund der Oszillationen im niederfrequenten Bereich oft als störanfällig angesehen, weshalb der Vorverarbeitung der fMRT-Daten eine besondere Beachtung geschenkt wird. Da die Vorverarbeitung der rs-fMRT-Daten einen maßgeblichen Einfluss auf das Ergebnis der Konnektivitätsdaten hat und die Reliabilität dieses Verfahrens maßgeblich mitbestimmt (Shirer et al., 2015), wurde in dieser Arbeit versucht, durch die Vorverarbeitung konfundierende (Stör-)Variablen weitestgehend zu eliminieren (siehe auch Methoden 3.8.3).

Diese Arbeit ging zum ersten Mal der Frage nach Veränderungen der Amygdala rsFC durch soziale Exklusion nach und erfolgte deshalb rein explorativ. Um sich daher einen generellen Überblick der Amygdala rsFC zu verschaffen und keine signifikanten Ergebnisse zu verlieren, erfolgte in dieser Arbeit eine Ganzhirnanalyse unter Cross-

Korrelation zwischen den Zeitreihen der Amygdala und allen anderen Voxeln des Gehirns. Im Vergleich zur Netzwerk-Analyse von a priori definierten Regionen, wie sie etwa Anwendung bei den Studien von Dimitrov und Kollegen (2018), van Marle und Kollegen (2010) und Veer und Kollegen (2011) fand, ist hinsichtlich der saatenbasierten Analyse auf Ganzhirnebene anzumerken, dass durch das Hinzufügen von vergleichsweise mehr Voxeln mehr Rauschen entsteht und zufällige Korrelationen dadurch wahrscheinlicher werden. Eine hypothesen-geleitete Netzwerk-Analyse vorab definierter Regionen in Folgestudien würde durch die begrenzte Anzahl an Voxel das Problem multipler Vergleiche insgesamt mildern und aller Wahrscheinlichkeit nach zu einer höheren Sensitivität der Ergebnisse führen. Die Arbeit von Bürger und Kollegen (2023), welche auf derselben Studienpopulation basiert, verwendete eine „seed-to-seed“-Analyse der Amygdala unter Zuziehen vorab definierter Regionen (ROIs): mPFC, dlPFC und vACC. Hier stellten die Autoren im Geschlechtervergleich bei Frauen für soziale Exklusion eine signifikant höhere rsFC zwischen Amygdala und vACC sowie Amygdala und mPFC als bei Männern fest. Außerdem zeigten sich in der Studie im Geschlechtervergleich unterschiedliche Konnektivitäten bei den jeweiligen Stressoren (Cyberball vs. MIST). Etwa fiel die rsFC zwischen Amygdala und vACC bei Frauen bei sozialer Exklusion stärker aus als beim MIST. Der unterschiedliche Effekt von MIST vs. Cyberball auf Amygdala rsFC lässt Anhalt dafür geben, dass soziale Exklusion doch einen gewissen spezifischen Effekt auf die Amygdala rsFC genommen haben muss. Denkbar ist, dass die Verwendung der seed-to-seed-Analysemethode zu einer einfacheren Detektion des Effektes führte beziehungsweise dadurch insgesamt sensitivere Ergebnisse liefern konnte.

Generell erfolgte eine Restriktion auf die Amygdala als Saatenregion und der potenzielle Effekt sozialer Exklusion auf andere Hirnareale wurde demnach nicht untersucht. So bedeutet die fehlende Detektion eines Effektes sozialer Exklusion auf die Amygdala rsFC zu anderen Hirnregionen nicht, dass soziale Exklusion nicht in der Lage ist, Änderungen an der rsFC unterschiedlicher Hirnstrukturen bzw. Netzwerke vorzunehmen. Denkbar ist, dass soziale Exklusion eine Modulation an anderen, hier nicht untersuchten, Hirnregionen im Ruhezustand ausübt und hier somit eine Detektion dieser „verpasst“ wurde.

4.4 Ausblick und Forschungsperspektiven

Diese Arbeit fokussierte auf die Amygdala rsFC. Zukünftige Studien könnten hypothesengeleitete Netzwerk-Analysen mit erhöhter Sensitivität durchführen. In Frage kämen hierfür vor allem die Verbindungen zwischen Amygdala und Regionen des sozialen Netzwerkes, d.h. AI, ACC und PCC, PFC, OFC, Hippocampus und Precuneus. Ein interessantes Forschungsziel wäre hier auch die Frage nach der Beteiligung des, offenbar in Situationen sozialer Exklusion sehr bedeutsamen, Emotions-Regulationskreises von PFC, ACC und Amygdala an sozialer Exklusion im Ruhezustand, wie in der Arbeit von Bürger und Kollegen (2023) auch behandelt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der grundsätzlich existente Unterschied in Coping-Strategien zwischen Frauen und Männern bestätigt. Die in Stresssituationen bei Frauen im Vergleich zu Männern allgemein dominierenden, ruminativen Gedankenmuster gehen mit einer verstärkten rsFC zwischen Amygdala und dem MFG bzw. dem IFG einher (Feurer et al., 2021), so wäre auch eine Einbindung dieser zwei Hirnregionen in die Netzwerkanalyse der Amygdala im Ruhezustand von größerem Interesse.

In dieser Arbeit wurden die subjektiven Stimmungsdaten zwar im Verlauf des Experimentes erhoben, jedoch wurden diese nicht im direkten Zusammenhang mit der Amygdala rsFC nach der Ausgrenzungserfahrung analysiert. Immer wieder wurde in Studien gezeigt, dass soziale Exklusion mit einer Stimmungsverschlechterung bei den Betroffenen und einer negativen Beeinflussung des Selbstwertgefühls einhergeht. Daher, wäre hier zur Untersuchung dieser Korrelation zwischen Stimmung und Amygdala rsFC auf Ganzhirnbasis die Durchführung einer Kovarianzanalyse mit diesen Parametern (Bsp. Ärger, Freude) als zusätzliche Variable zielführend. Auch wäre es von Interesse, einen Zusammenhang gewisser Faktoren, wie etwa einer gesteigerten Angst in sozialen Situationen oder der Empfindlichkeit auf Zurückweisung, mit Veränderungen des Gehirns im resting-state nach Erleben sozialer Exklusion zu untersuchen.

Ein bedeutsames Thema für Folgestudien ist ferner die Analyse des Einflusses durch die Sexualhormone: Durch eine Kovarianzanalyse und unter Einbinden der weiblichen Zyklusphase in die Untersuchung könnte etwa beurteilt werden, ob und inwiefern die Geschlechtshormone die Studienergebnisse, wie etwa die Amygdala rsFC und deren Geschlechterunterschiede, auch in Reaktion auf soziale Exklusion, beeinflussen. Da in der Diskussion gezeigt wurde, dass die Amygdala rsFC zu anderen Hirnarealen durch die

Geschlechtshormone deutlich moduliert werden kann (Engman et al., 2016), wäre diese Fragestellung von besonderem Interesse. Folgestudien könnten so die Messungen an Frauen zu verschiedenen Zeitpunkten ihres Zyklus durchführen, dabei deren Hormonspiegel erheben und dies in Bezug auf die Effekte sozialer Exklusion analysieren. Sehr aktuell und vielfach diskutiert werden momentan in der Gesellschaft die Themen Geschlechterrolle und Geschlechtsidentität. In dieser Arbeit wurde lediglich das biologische Geschlecht (sex) der Studienteilnehmer berücksichtigt und das soziale Geschlecht (gender) demnach nicht berücksichtigt. Es ist möglich, dass auch dieses die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinflusst haben könnte. Ein Forschungsziel hoher gesellschaftlicher Relevanz wäre daher, neben dem biologischen Geschlecht ebenso mögliche Einflüsse des sozialen Geschlechts auf die physiologische Reaktion auf soziale Exklusion, Stimmungsparameter und letzten Endes auch auf die Amygdala rsFC, etwa durch Vorlage des BSRI (Bem Sex Role Inventory, (Schneider-Düker & Kohler, 1988)) oder analoger Fragebögen zur Abklärung der Geschlechterrollen(Identität), zu untersuchen.

Generell stellt die Untersuchung des Gehirns im Ruhezustand eine sehr effektive und nicht-invasive Methode dar, um die neuronalen Auswirkungen von Stress und belastenden Situationen weiter zu erforschen. Die Amygdala ist als zu untersuchende Hirnregion insofern von großer Relevanz, als dass sie die Schlüsselfunktion in der Emotionsverarbeitung übernimmt (Davis & Whalen, 2001; LeDoux, 2007), in etlichen Situationen von Stress involviert ist (de Kloet et al., 2005; Roozendaal et al., 2009; van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011) und zudem einige Unterschiede in ihrer Konnektivität und Reaktion auf Stimuli zwischen den Geschlechtern aufweist. Außerdem wurden Veränderungen ihrer rsFC mit anderen Hirnregionen bisher bei mehreren neuropsychiatrischen Erkrankungen festgestellt, für welche Frauen und Männer unterschiedlich empfänglich zu sein scheinen (Demenescu et al., 2013; Hahn et al., 2011; Tang et al., 2018). Da Ausgrenzung durch Mitmenschen weiterhin ein zentrales Thema der Gesellschaft ist und die Zahl an depressiv Erkrankten im Zeitraum 2005 bis 2015 um fast 20 Prozent zugenommen hat (World Health Organization, 2017), bedarf dieses Thema weiterhin einer großen Aufmerksamkeit.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit widmete sich der Frage nach potenziellen Veränderungen der funktionellen Konnektivität der Amygdala im Ruhezustand (rsFC) vor vs. nach sozialer Exklusion und damit einhergehenden Geschlechterunterschieden.

Um die (geschlechterspezifischen) Auswirkungen sozialer Exklusion auf die Amygdala rsFC zu untersuchen, wurden Ruhezustandsmessungen (rs-fMRT) von insgesamt 76 Probanden (40 Frauen und 36 Männer) im Alter von 19 bis 34 Jahren vor bzw. nach Durchführung des Cyberball-Paradigmas, einem Ballspiel am Computer, untersucht, unter welchem der Proband im Laufe ausgeschlossen wird. Vor und nach Durchlaufen des Experimentes wurden neben der Aufnahme des Gehirns im Ruhezustand auch die Cortisol-Konzentration im Speichel und einige Stimmungsparameter der Probanden mittels Fragebögen erhoben. Die Untersuchung der rs-fMRT-Daten erfolgte durch eine regionenbasierte („seed-based“) Analyse der Amygdala auf Ganzhirnebene unter Verwendung einer mehrfaktoriellen, messwiederholten Varianzanalyse.

Während die soziale Exklusion hinsichtlich Stimmung zu einer Veränderung führte, zeigten sich für Cortisol und die Amygdala rsFC kein signifikanter Effekt des Experiments und auch keine Interaktion mit dem Geschlecht. Allerdings fanden sich allgemeine Geschlechterunterschiede sowohl in Hinblick auf Cortisol, eine höhere Konzentration bei Männern als Frauen, als auch in der Amygdala rsFC wieder: Frauen zeigten in dieser Arbeit eine stärkere Amygdala-Verbindung als Männer zu temporalen Hirnregionen (MTG, STG) sowie dem Hippocampus, Regionen, welche vor allem für die Erkennung und Verarbeitung von Gesichtsausdrücken, die Angstkonditionierung und Konsolidierung vorrangig emotionaler Gedächtnisinformationen von Bedeutung sind. Männer zeigten im Vergleich zu Frauen eine stärkere Amygdala rsFC zu parietalen Hirnregionen (IPL, IPS). Der IPL ist neben der Körperwahrnehmung, der Wahrnehmung wütender Gesichter sowie ängstlicher Körperhaltungen auch für räumlich-mathematische Fähigkeiten elementar.

Während die Ergebnisse hinsichtlich subjektiver Einschätzung und auch Cortisol erfolgreich bisherige Studien replizieren, wurde erstmals eine Veränderung der Amygdala rsFC durch soziale Exklusion untersucht, allerdings ohne signifikanten Effekt. Dies könnte durch mehrere Faktoren oder einer Kombination dieser bedingt sein. Es ist denkbar, dass Veränderungen der Amygdala rsFC und eventuell auch damit

einhergehende Geschlechterunterschiede unter realen Bedingungen beziehungsweise bei einer insgesamt intensiveren und naturalistischeren Umsetzung sozialer Exklusion sowie einer rs-fMRT-Messung unmittelbar im Anschluss an die Ausgrenzungserfahrung festgestellt werden könnten. Unterstützt wird diese Überlegung von der Theorie der raschen Umverteilung neuronaler Ressourcen unmittelbar nach Stress. Auch ein Übertragungseffekt des vorher durchgeführten Tasks sollte mitberücksichtigt werden. Ebenso könnten weitere Studien Fluktuationen im weiblichen Menstruationszyklus, etwa durch hormonzyklusadaptierte Messungen, zwischen den Frauen erfassen, da diese potenziell auch die Amygdala rsFC beeinflussen können.

Soziale Exklusion stellt einen Risikofaktor für Depressionen und soziale Angststörungen dar. Da diese Erkrankungen mit spezifischen Veränderungen der Amygdala rsFC einhergehen, sich deren Prävalenz deutlich zwischen den Geschlechtern unterscheidet und Depressionen weiterhin auf dem Vormarsch sind, ist es von gesellschaftlicher Relevanz, diesem Thema weiterhin nachzugehen.

6 Abstract

Social exclusion can evoke negative moods and can have a sustained negative impact on our health. The resting state functional connectivity (rsFC) of the amygdala, a central structure for processing emotions, is strongly influenced by psychosocial stress. Women and men differ in their way of processing emotions and managing situations like stress and social exclusion. It is already known that there are sex-specific differences in the amygdala rsFC. To explore the (sex-specific) effects of social exclusion on amygdala rsFC, resting-state-data was analyzed from 76 subjects (40 women and 36 men) using the Cyberball paradigm, a computerized ball tossing game in which the subject is excluded from the game. A seed-based analysis of amygdala connectivity on a whole-brain level was implemented. Before and after saliva samples for cortisol and affect ratings were collected from all subjects.

As hypothesized, social exclusion led to a significant effect on positive affect but showed no impact on cortisol or amygdala rsFC. Data analysis however, revealed general sex differences in amygdala rsFC: While women demonstrated significantly stronger rsFC between the amygdala and temporal brain regions (MTG, STG) and limbic system (hippocampus), men showed stronger coupling between the amygdala and parietal brain regions (IPL, IPS).

This is the first study to investigate the effect of social exclusion on amygdala rsFC, however, no significant effect was observed. This might be explained by several factors or a combination thereof. It is possible that changes in the amygdala rsFC and possibly also accompanying sex differences could be experimentally accessed with a more intense and naturalistic implementation of social exclusion combined with rs-fMRI measurements immediately after the exclusion experience. This is supported by the theory of a rapid reallocation of neuronal resources. A carry-over effect from the previous task should also be taken into consideration. Future studies could further implement measurements adapted to the female menstrual cycle as it is known that sex hormones can influence amygdala rsFC. Social exclusion is a potential risk factor for the development of depression and social anxiety disorders. As these disorders seem to be associated with specific changes in the amygdala rsFC, their prevalence clearly differs between the sexes, and depression disorders are still on the rise, it is of high social relevance to explore this topic further.

7 Literaturverzeichnis

- Adair, J. G. (1984). The Hawthorne effect: A reconsideration of the methodological artifact. *Journal of Applied Psychology, 69*(2), 334-345. doi:10.1037/0021-9010.69.2.334
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual Review of Psychology, 60*, 693-716. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163514
- Adolphs, R., et al. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature, 372*(6507), 669-672. doi:10.1038/372669a0
- Alarcon, G., et al. (2015). Developmental sex differences in resting state functional connectivity of amygdala sub-regions. *Neuroimage, 115*, 235-244. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.04.013
- Allen, A. P., et al. (2017). The Trier Social Stress Test: Principles and practice. *Neurobiology of Stress, 6*, 113-126. doi:10.1016/j.ynstr.2016.11.001
- Andreano, J. M., et al. (2014). Sex differences in the persistence of the amygdala response to negative material. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 9*(9), 1388-1394. doi:10.1093/scan/nst127
- Andrewes, D. G., & Jenkins, L. M. (2019). The Role of the Amygdala and the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotional Regulation: Implications for Post-traumatic Stress Disorder. *Neuropsychology Review, 29*(2), 220-243. doi:10.1007/s11065-019-09398-4
- Balcar, K., & Protivanská, A. (2012). Stressbewältigungsstrategien im Zusammenhang mit der existenziellen Verankerung (Stress coping strategies in relationship to existential grounding). *Existenzanalyse, 29*, 118-119.
- Baumeister, R. F., & Leary, M. R. (1995). The need to belong: desire for interpersonal attachments as a fundamental human motivation. *Psychological Bulletin, 117*(3), 497-529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7777651> (Zugriff zuletzt am 20.02.2023)
- Berkovits, I., et al. (2000). Bootstrap Resampling Approaches for Repeated Measure Designs: Relative Robustness to Sphericity and Normality Violations. *Educational and Psychological Measurement, 60*(6), 877-892. doi:10.1177/00131640021970961
- Bickart, K. C., et al. (2011). Amygdala volume and social network size in humans. *Nature Neuroscience, 14*(2), 163-164. doi:10.1038/nn.2724
- Bijsterbosch, J., et al. (2017). *Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity* (Vol. 1). New York: Oxford University Press.
- Biswal, B., et al. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine, 34*(4), 537-541. doi:10.1002/mrm.1910340409

- Blackhart, G. C., et al. (2007). Salivary cortisol in response to acute social rejection and acceptance by peers. *Biological Psychiatry*, 75(3), 267-276. doi:10.1016/j.biopsycho.2007.03.005
- Blakemore, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 267-277. doi:10.1038/nrn2353
- Blanca, M. J., et al. (2017). Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*, 29(4), 552-557. doi:10.7334/psicothema2016.383
- Bolling, D. Z., et al. (2011). Dissociable brain mechanisms for processing social exclusion and rule violation. *Neuroimage*, 54(3), 2462-2471. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.049
- Breyer, B., & Bluemke, M. (2016). Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule PANAS (GESIS Panel). *Zusammenstellung sozialwissenschaftlicher Items und Skalen (ZIS)*. doi:10.6102/zis242
- Buchanan, T. W., & Lovallo, W. R. (2001). Enhanced memory for emotional material following stress-level cortisol treatment in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 26(3), 307-317.
- Buckner, R. L., et al. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Bürger, Z., et al. (2023). Stressor-Specific Sex Differences in Amygdala-Frontal Cortex Networks. *Journal of clinical medicine*, 12(3), 865. doi:10.3390/jcm12030865
- Cacioppo, J. T., & Hawkey, L. C. (2009). Perceived social isolation and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(10), 447-454. doi:10.1016/j.tics.2009.06.005
- Cacioppo, S., et al. (2013). A quantitative meta-analysis of functional imaging studies of social rejection. *Scientific Reports*, 3, 2027. doi:10.1038/srep02027
- Cahill, L., et al. (2003). Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with the degree of arousal at encoding. *Learning and Memory*, 10(4), 270-274. doi:10.1101/lm.62403
- Cahill, L., et al. (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiology of Learning and Memory*, 75(1), 1-9. doi:10.1006/nlme.2000.3999
- Caspers, S., et al. (2012). Chapter 28 - Posterior Parietal Cortex: Multimodal Association Cortex. In J. K. Mai & G. Paxinos (Eds.), *The Human Nervous System (Third Edition)* (pp. 1036-1055). San Diego: Academic Press.
- Chen, Y., et al. (2012). Age- and sex-related differences in vascular function and vascular response to mental stress. Longitudinal and cross-sectional studies in a cohort of healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*, 220(1), 269-274. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.030
- Childs, E., et al. (2010). Cardiovascular, hormonal, and emotional responses to the TSST in relation to sex and menstrual cycle phase. *Psychophysiology*, 47(3), 550-559. doi:10.1111/j.1469-8986.2009.00961.x

- Clemens, B., et al. (2017). Alerted default mode: functional connectivity changes in the aftermath of social stress. *Scientific Reports*, 7, 40180. doi:10.1038/srep40180
- Connolly, C. G., et al. (2013). Resting-state functional connectivity of subgenual anterior cingulate cortex in depressed adolescents. *Biological Psychiatry*, 74(12), 898-907. doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.036
- Corbett, B., et al. (2017). The effect of mild acute stress during memory consolidation on emotional recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 145, 34-44. doi:10.1016/j.nlm.2017.08.005
- Critchley, H. D. (2005). Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *Journal of Comparative Neurology*, 493(1), 154-166. doi:10.1002/cne.20749
- Davis, M., & Whalen, P. J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6(1), 13-34. doi:10.1038/sj.mp.4000812
- de Kloet, E. R., et al. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475. doi:10.1038/nrn1683
- De Kloet, E. R., et al. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19(3), 269-301. doi:10.1210/edrv.19.3.0331
- Dedovic, K., et al. (2009). The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage*, 47(3), 864-871. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.074
- Dedovic, K., et al. (2005). The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 30(5), 319-325.
- Demenescu, L. R., et al. (2013). Amygdala activation and its functional connectivity during perception of emotional faces in social phobia and panic disorder. *J Psychiatry Research*, 47(8), 1024-1031. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.03.020
- Derntl, B., et al. (2008). Facial emotion recognition and amygdala activation are associated with menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, 33(8), 1031-1040. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.04.014
- Derntl, B., et al. (2009). General and specific responsiveness of the amygdala during explicit emotion recognition in females and males. *BMC Neuroscience*, 10, 91. doi:10.1186/1471-2202-10-91
- D'Hombres, B., et al. (2018). Loneliness-an unequally shared burden in Europe. doi:10.13140/RG.2.2.21745.33128.
- Di, X., et al. (2013). Task vs. rest-different network configurations between the coactivation and the resting-state brain networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 493. doi:10.3389/fnhum.2013.00493
- Diano, M., et al. (2017). Dynamic Changes in Amygdala Psychophysiological Connectivity Reveal Distinct Neural Networks for Facial Expressions of Basic Emotions. *Scientific Reports*, 7, 45260. doi:10.1038/srep45260

- Dicke, U. (2020). Die funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In G. Roth, A. Heinz, & H. Walter (Eds.), *Psychoneurowissenschaften* (pp. 15-62). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, *130*(3), 355-391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355
- Dimitrov, A., et al. (2018). Differences in Neural Recovery From Acute Stress Between Cortisol Responders and Non-responders. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 631. doi:10.3389/fpsyt.2018.00631
- Dolcos, F., et al. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, *42*(5), 855-863. doi:10.1016/s0896-6273(04)00289-2
- Dudenredaktion (o.J.): "Rumination" auf Duden online. <https://www.duden.de/rechtschreibung/Rumination> (Zugriff zuletzt am 20.02.2023)
- Eickhoff, S., & Müller, V. (2015). Functional connectivity. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 2, pp. 187-201). doi:10.1016/B978-0-12-397025-1.00212-8
- Eickhoff, S. B., et al. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, *25*(4), 1325-1335. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.034
- Eisenberger, N. I. (2012). The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(6), 421-434. doi:10.1038/nrn3231
- Eisenberger, N. I., et al. (2007). Functional magnetic resonance imaging responses relate to differences in real-world social experience. *Emotion*, *7*(4), 745-754. doi:10.1037/1528-3542.7.4.745
- Eisenberger, N. I., et al. (2003). Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. *Science*, *302*(5643), 290-292. doi:10.1126/science.1089134
- Elovainio, M., et al. (2017). Contribution of risk factors to excess mortality in isolated and lonely individuals: an analysis of data from the UK Biobank cohort study. *Lancet Public Health*, *2*(6), e260-e266. doi:10.1016/S2468-2667(17)30075-0
- Elsen, H. (2018). Das Tradieren von Genderstereotypen - Sprache und Medien. *Interculture journal : Online-Zeitschrift für interkulturelle Studien*, Vol. 17, Nr. 30, S. 41-61.
- Endler, N. S., & Parker, J. D. A. (1994). Assessment of multidimensional coping: Task, emotion, and avoidance strategies. *Psychological Assessment*, *6*(1), 50-60. doi:10.1037/1040-3590.6.1.50
- Engelen, T., et al. (2015). A causal role for inferior parietal lobule in emotion body perception. *Cortex*, *73*, 195-202. doi:10.1016/j.cortex.2015.08.013

- Engelen, T., et al. (2018). Dynamic Interactions between Emotion Perception and Action Preparation for Reacting to Social Threat: A Combined cTBS-fMRI Study. *eNeuro*, 5(3). doi:10.1523/ENEURO.0408-17.2018
- Engman, J., et al. (2016). Amygdala subnuclei resting-state functional connectivity sex and estrogen differences. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 34-42. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.09.012
- Etkin, A., et al. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85-93. doi:10.1016/j.tics.2010.11.004
- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65(1), 7-19. doi:10.1016/j.neuron.2009.11.031
- Fehm, L., et al. (2005). Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacology*, 15(4), 453-462. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.002
- Feurer, C., et al. (2021). Resting state functional connectivity correlates of rumination and worry in internalizing psychopathologies. *Depression and Anxiety*, 38(5), 488-497. doi:10.1002/da.23142
- Fowler, C. H., et al. (2017). Disrupted amygdala-prefrontal connectivity during emotion regulation links stress-reactive rumination and adolescent depressive symptoms. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 27, 99-106. doi:10.1016/j.dcn.2017.09.002
- Fredrickson, B. L. (2001). The role of positive emotions in positive psychology. The broaden-and-build theory of positive emotions. *American Psychologist Journal*, 56(3), 218-226. doi:10.1037//0003-066x.56.3.218
- Fusar-Poli, P., et al. (2009). Laterality effect on emotional faces processing: ALE meta-analysis of evidence. *Neuroscience Letters*, 452(3), 262-267. doi:10.1016/j.neulet.2009.01.065
- Gabard-Durnam, L. J., et al. (2014). The development of human amygdala functional connectivity at rest from 4 to 23 years: a cross-sectional study. *Neuroimage*, 95, 193-207. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.03.038
- Gaffey, A. E., & Wirth, M. M. (2014). Stress, rejection, and hormones: Cortisol and progesterone reactivity to laboratory speech and rejection tasks in women and men. *F1000Research*, 3, 208. doi:10.12688/f1000research.5142.2
- Gheorghe, D. A., et al. (2018). Psychosocial stress affects the acquisition of cerebellar-dependent sensorimotor adaptation. *Psychoneuroendocrinology*, 92, 41-49. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.03.013
- Glass, G. V., et al. (1972). Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance. *Review of Educational Research*, 42(3), 237-288. doi:10.3102/00346543042003237
- Goldfarb, E. V., et al. (2019). Sex differences in neural stress responses and correlation with subjective stress and stress regulation. *Neurobiology of Stress*, 11, 100177. doi:10.1016/j.ynstr.2019.100177

- Goldstein, J. M., et al. (2010). Sex differences in stress response circuitry activation dependent on female hormonal cycle. *Journal of Neuroscience*, 30(2), 431-438. doi:10.1523/JNEUROSCI.3021-09.2010
- Gossett, E. W., et al. (2018). Anticipatory stress associated with functional magnetic resonance imaging: Implications for psychosocial stress research. *International Journal of Psychophysiology*, 125, 35-41. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.02.005
- Grefkes, C., & Fink, G. R. (2005). The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *Journal of Anatomy*, 207(1), 3-17. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00426.x
- Greicius, M. D., et al. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253-258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Grodd, W., & Beckmann, C. F. (2014). [Resting state functional MRI of the brain]. *Nervenarzt*, 85(6), 690-700. doi:10.1007/s00115-014-4013-y
- Gruberger, M., et al. (2011). Towards a neuroscience of mind-wandering. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 56. doi:10.3389/fnhum.2011.00056
- Gusnard, D. A., et al. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4259-4264. doi:10.1073/pnas.071043098
- Habel, U., et al. (2005). Same or different? Neural correlates of happy and sad mood in healthy males. *Neuroimage*, 26(1), 206-214. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.01.014
- Hahn, A., et al. (2011). Reduced resting-state functional connectivity between amygdala and orbitofrontal cortex in social anxiety disorder. *Neuroimage*, 56(3), 881-889. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.064
- Hartgerink, C. H., et al. (2015). The ordinal effects of ostracism: a meta-analysis of 120 Cyberball studies. *PLoS One*, 10(5), e0127002. doi:10.1371/journal.pone.0127002
- Hawes, D. J., et al. (2012). The effects of peer ostracism on children's cognitive processes. *European Journal of Developmental Psychology*, 9(5), 599-613. doi:10.1080/17405629.2011.638815
- Hellhammer, D. H., et al. (2009). Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*, 34(2), 163-171. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.026
- Helpman, L., et al. (2017). Endocrine and emotional response to exclusion among women and men; cortisol, salivary alpha amylase, and mood. *Anxiety Stress Coping*, 30(3), 253-263. doi:10.1080/10615806.2016.1269323
- Herlitz, A., & Rehnman, J. (2008). Sex Differences in Episodic Memory. *Current Directions in Psychological Science*, 17(1), 52-56. doi:10.1111/j.1467-8721.2008.00547.x

- Hermans, E. J., et al. (2014). Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends in Neurosciences*, 37(6), 304-314. doi:10.1016/j.tins.2014.03.006
- Hoegh, M., et al. (2020). The Effect of Stress on Repeated Painful Stimuli with and Without Painful Conditioning. *Pain Medicine*, 21(2), 317-325. doi:10.1093/pm/pnz115
- Holt-Lunstad, J., et al. (2015). Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspectives on Psychological Science*, 10(2), 227-237. doi:10.1177/1745691614568352
- Huddy, L., & Terkildsen, N. (1993). Gender Stereotypes and the Perception of Male and Female Candidates. *American Journal of Political Science*, 37(1), 119-147. doi:10.2307/2111526
- Hyde, J. S. (2016). Sex and cognition: gender and cognitive functions. *Current Opinion in Neurobiology*, 38, 53-56. doi:10.1016/j.conb.2016.02.007
- Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS biology*, 3(3), e79. doi:10.1371/journal.pbio.0030079
- Jacob, Y., et al. (2020). Neural correlates of rumination in major depressive disorder: A brain network analysis. *NeuroImage: Clinical*, 25, 102142. doi:10.1016/j.nicl.2019.102142
- Janke, W., Erdmann, G., Kallus, K.W., Boucsein, W., (1997). Stressverarbeitungs-Fragebogen (SVF 120), Kurzbeschreibung und Grundlegende Kennwerte. 1997, Göttingen, Hogrefe.
- Johnstone, T., et al. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *Journal of Neuroscience*, 27(33), 8877-8884. doi:10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007
- Kajantie, E., & Phillips, D. I. (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 151-178. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.07.002
- Kälin, W. (1995). Deutsche 24-Item Kurzform des „Coping Inventory for Stressful Situations (CISS)“ von N. S. Endler & J. D. A. Parker basierend auf der Übersetzung von N. Semmer, F. Tschan & V. Schade (unveröffentlichter Fragebogen). Universität Bern: Institut für Psychologie
- Kaluza, G., & Chevalier, A. (2017). Stressbewältigungstrainings für Erwachsene. In *Handbuch Stressregulation und Sport* (pp. 143-162). doi:10.1007/978-3-662-49322-9_17
- Karau, S. J., & Williams, K. D. (1993). Social loafing: A meta-analytic review and theoretical integration. *Journal of Personality and Social Psychology*, 65(4), 681–706. doi:10.1037/0022-3514.65.4.681
- Kelley, W. M., et al. (2002). Finding the self? An event-related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(5), 785-794. doi:10.1162/08989290260138672
- Kessler, R. C. (2000). Gender differences in major depression: Epidemiological findings

- Kessler, R. C., et al. (1993). Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of Affective Disorders*, 29(2-3), 85-96. doi:10.1016/0165-0327(93)90026-g
- Killgore, W. D., & Yurgelun-Todd, D. A. (2001). Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect. *Neuroreport*, 12(11), 2543-2547. doi:10.1097/00001756-200108080-00050
- Kilpatrick, L. A., et al. (2006). Sex-related differences in amygdala functional connectivity during resting conditions. *Neuroimage*, 30(2), 452-461. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.09.065
- Kim, W. B., & Cho, J. H. (2020). Encoding of contextual fear memory in hippocampal-amygdala circuit. *Nature Communications*, 11(1), 1382. doi:10.1038/s41467-020-15121-2
- Kirschbaum, C., et al. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), 154-162. doi:10.1097/00006842-199903000-00006
- Kirschbaum, C., et al. (1992). Consistent sex differences in cortisol responses to psychological stress. *Psychosomatic Medicine*, 54(6), 648-657. doi:10.1097/00006842-199211000-00004
- Klauer, T. (2012). Stressbewältigung. *Psychotherapeut*, 57(3), 263-278. doi:10.1007/s00278-012-0908-x
- Kogler, L., et al. (2015). Sex differences in cognitive regulation of psychosocial achievement stress: brain and behavior. *Human Brain Mapping*, 36(3), 1028-1042. doi:10.1002/hbm.22683
- Kogler, L., et al. (2015). Psychosocial versus physiological stress - Meta-analyses on deactivations and activations of the neural correlates of stress reactions. *Neuroimage*, 119, 235-251. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.059
- Kogler, L., et al. (2016). Sex differences in the functional connectivity of the amygdalae in association with cortisol. *Neuroimage*, 134, 410-423. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.03.064
- Kross, E., et al. (2011). Social rejection shares somatosensory representations with physical pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(15), 6270-6275. doi:10.1073/pnas.1102693108
- Kudielka, B. M., et al. (1998). Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(5), 1756-1761. doi:10.1210/jcem.83.5.4758
- Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychiatry*, 69(1), 113-132. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.11.009
- Kumar, P., et al. (2017). Increased neural response to social rejection in major depression. *Depression and Anxiety*, 34(11), 1049-1056. doi:10.1002/da.22665

- Leary, M. R., et al. (1995). Self-esteem as an interpersonal monitor: The sociometer hypothesis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 68(3), 518-530. doi:10.1037/0022-3514.68.3.518
- Lederbogen, F., et al. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352), 498-501. doi:10.1038/nature10190
- LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Current Biology*, 17(20), R868-874. doi:10.1016/j.cub.2007.08.005
- Lee, T. W., Josephs, O., Dolan, R. J., & Critchley, H. D. (2006). Imitating expressions: emotion-specific neural substrates in facial mimicry. *Social cognitive and affective neuroscience*, 1(2), 122–135. doi:10.1093/scan/nsl012
- Lewin, C., & Herlitz, A. (2002). Sex differences in face recognition--women's faces make the difference. *Brain and Cognition*, 50(1), 121-128. doi:10.1016/s0278-2626(02)00016-7
- Li, C. E., et al. (2006). The roles of sex, gender, and coping in adolescent depression. *Adolescence*, 41(163), 409-415.
- Lindberg, S. M., et al. (2010). New trends in gender and mathematics performance: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 136(6), 1123-1135. doi:10.1037/a0021276
- Linn, M. C., & Petersen, A. C. (1985). Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: a meta-analysis. *Child Development*, 56(6), 1479-1498.
- Lipinska-Grobelny, A. (2011). Effects of gender role on personal resources and coping with stress. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 24(1), 18-28. doi:10.2478/s13382-011-0002-6
- Llu, J., et al. (1992). Inferences about the Causes of Positive and Negative Emotions. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 18, 603-615. doi:10.1177/0146167292185011
- Lupien, S. J., et al. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition*, 65(3), 209-237. doi:10.1016/j.bandc.2007.02.007
- Mason, M. F., et al. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5810), 393-395. doi:10.1126/science.1131295
- Masten, C. L., et al. (2009). Neural correlates of social exclusion during adolescence: understanding the distress of peer rejection. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 4(2), 143-157. doi:10.1093/scan/nsp007
- Matthews, T., et al. (2016). Social isolation, loneliness and depression in young adulthood: a behavioural genetic analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(3), 339-348. doi:10.1007/s00127-016-1178-7
- Mattick, R. P., & Clarke, J. C. (1998). Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behaviour research and therapy*, 36(4), 455–470. doi:10.1016/s0005-7967(97)10031-6

- McIver, T. A., et al. (2019). Functional connectivity across social inclusion and exclusion is related to peer victimization and depressive symptoms in young adults. *Journal of Affective Disorders*, 253, 366-375. doi:10.1016/j.jad.2019.04.085
- Menard, C., et al. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321, 138-162. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.053
- Mesulam, M. M., & Mufson, E. J. (1982). Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *Journal of Comparative Neurology*, 212(1), 38-52. doi:10.1002/cne.902120104
- Meyer, C., et al. (2000). [Lifetime prevalence of mental disorders in general adult population. Results of TACOS study]. *Nervenarzt*, 71(7), 535-542. doi:10.1007/s001150050623
- Miedl, S. F., et al. (2016). Criticism hurts everybody, praise only some: Common and specific neural responses to approving and disapproving social-evaluative videos. *Neuroimage*, 132, 138-147. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.02.027
- Murphy, K., et al. (2009). The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage*, 44(3), 893-905. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.036
- Murray, E. A. (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(11), 489-497. doi:10.1016/j.tics.2007.08.013
- Nguyen, V. N., et al. (2018). Understanding the Hawthorne effect in wound research-A scoping review. *International Wound Journal*, 15(6), 1010-1024. doi:10.1111/iwj.12968
- Nolen-Hoeksema, S. (2012). Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 161-187. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032511-143109
- O'Brien, S. F., & Bierman, K. L. (1988). Conceptions and perceived influence of peer groups: interviews with preadolescents and adolescents. *Child Development*, 59(5), 1360-1365. doi:10.1111/j.1467-8624.1988.tb01504.x
- Oei, N. Y., et al. (2012). Stress shifts brain activation towards ventral 'affective' areas during emotional distraction. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(4), 403-412. doi:10.1093/scan/nsr024
- Onoda, K., et al. (2010). Does low self-esteem enhance social pain? The relationship between trait self-esteem and anterior cingulate cortex activation induced by ostracism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(4), 385-391. doi:10.1093/scan/nsq002
- Osório, F. L., et al. (2018). Sex Hormones and Processing of Facial Expressions of Emotion: A Systematic Literature Review. *Frontiers in psychology*, 9, 529. doi:10.3389/fpsyg.2018.00529
- Osterlund, M. K., & Hurd, Y. L. (2001). Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Progress in Neurobiology*, 64(3), 251-267. doi:10.1016/s0301-0082(00)00059-9

- Pagano, R. R. (2009). *Understanding statistics in the behavioral sciences* (Vol. 9th Edition, pp. 720 Seiten).
- Papez, J.W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Psych.* 1937; 38(4):725–743. doi:10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003
- Paquette, J. A., & Underwood, M. K. (1999). Gender Differences in Young Adolescents' Experiences of Peer Victimization: Social and Physical Aggression. *Merrill-Palmer Quarterly*, 45(2), 242-266.
- Pearson, R., & Lewis, M. B. (2005). Fear recognition across the menstrual cycle. *Hormones and behavior*, 47(3), 267–271. doi:10.1016/j.yhbeh.2004.11.003
- Petermann, F. (2017). Skalen zur sozialen Angststörung (SOZAS). *Zeitschrift für Psychiatrie Psychologie und Psychotherapie*. 65, 133-134. doi:10.1024/1661-4747/a000312.
- Quaedflieg, C. W., et al. (2015). Temporal dynamics of stress-induced alternations of intrinsic amygdala connectivity and neuroendocrine levels. *PLoS One*, 10(5), e0124141. doi:10.1371/journal.pone.0124141
- Radke, S., et al. (2018). Immediate and delayed neuroendocrine responses to social exclusion in males and females. *Psychoneuroendocrinology*, 93, 56-64. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.04.005
- Robinson, M., et al. (2013). *Handbook of cognition and emotion*.
- Rooszendaal, B., et al. (2009). Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neurosciences*, 10(6), 423-433. doi:10.1038/nrn2651
- Rotge, J. Y., et al. (2015). A meta-analysis of the anterior cingulate contribution to social pain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10(1), 19-27. doi:10.1093/scan/nsu110
- Rudolph, K. D., et al. (2016). Adding insult to injury: neural sensitivity to social exclusion is associated with internalizing symptoms in chronically peer-victimized girls. *Soc Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(5), 829-842. doi:10.1093/scan/nsw021
- Ruigrok, A. N., et al. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 39, 34-50. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.12.004
- Sah, P., et al. (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, 83(3), 803-834. doi:10.1152/physrev.00002.2003
- Salk, R. H., et al. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological Bulletin*, 143(8), 783-822. doi:10.1037/bul0000102
- Satterthwaite, T. D., et al. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage*, 64, 240-256. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.08.052

- Schmider, E., et al. (2010). Is It Really Robust? *Methodology: European Journal of Research Methods for the Behavioral and Social Sciences*, 6, 147-151. doi:10.1027/1614-2241/a000016
- Schneider, F., & Fink, G. R. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (Vol. 2). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schneider, F., et al. (1994). Standardized mood induction with happy and sad facial expressions. *Psychiatry Research*, 51(1), 19-31. doi:10.1016/0165-1781(94)90044-2
- Schneider-Düker, M., & Kohler, A. (1988). Die Erfassung von Geschlechtsrollen: Ergebnisse zur deutschen Neukonstruktion des Bem Sex-Role Inventory. [Assessment of sex roles: Results of a German version of the Bem Sex-Role Inventory.]. *Diagnostica*, 34(3), 256-270.
- Schon, J., et al. (2007). [Influence of negative coping style on post-operative pain reporting and pain-related behaviour]. *Schmerz*, 21(2), 146-153. doi:10.1007/s00482-006-0513-4
- Seeley, W. W. (2019). The Salience Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. *Journal of Neuroscience*, 39(50), 9878-9882. doi:10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019
- Seidel, E. M., et al. (2013). The impact of social exclusion vs. inclusion on subjective and hormonal reactions in females and males. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 2925-2932. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.07.021
- Seitzman, B. A., et al. (2019). The State of Resting State Networks. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 28(4), 189-196. doi:10.1097/RMR.0000000000000214
- Seo, D., et al. (2011). Sex differences in neural responses to stress and alcohol context cues. *Human brain mapping*, 32(11), 1998-2013. doi:10.1002/hbm.21165
- Shirer, W. R., et al. (2015). Optimization of rs-fMRI Pre-processing for Enhanced Signal-Noise Separation, Test-Retest Reliability, and Group Discrimination. *Neuroimage*, 117, 67-79. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.05.015
- Simons, E., et al. (2014). The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging. *Human brain mapping*, 35(2), 527-538. doi:10.1002/hbm.22199
- Slavich, G. M., et al. (2010). Black sheep get the blues: a psychobiological model of social rejection and depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 39-45. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.01.003
- Smitha, K. A., et al. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *The Neuroradiology Journal*, 30(4), 305-317. doi:10.1177/1971400917697342
- Soares, J. M., et al. (2013). Stress Impact on Resting State Brain Networks. *PLoS One*, 8(6), e66500. doi:10.1371/journal.pone.0066500
- Somerville, L. H., et al. (2010). Self-esteem modulates medial prefrontal cortical responses to evaluative social feedback. *Cerebral Cortex*, 20(12), 3005-3013. doi:10.1093/cercor/bhq049

- Staebler, K., Helbing, E., Rosenbach, C., & Renneberg, B. (2011). Rejection sensitivity and borderline personality disorder. *Clinical psychology & psychotherapy*, 18(4), 275–283. <https://doi.org/10.1002/cpp.705>
- Steptoe, A., et al. (1996). Cardiovascular risk and responsivity to mental stress: the influence of age, gender and risk factors. *Journal of Cardiovascular Risk*, 3(1), 83-93.
- Stevens, J. S., & Hamann, S. (2012). Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 50(7), 1578-1593. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.011
- Stroud, L. R., et al. (2002). Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biological Psychiatry*, 52(4), 318-327. doi:10.1016/s0006-3223(02)01333-1
- Stroud, L. R., et al. (2000). The Yale Interpersonal Stressor (YIPS): affective, physiological, and behavioral responses to a novel interpersonal rejection paradigm. *Annals of Behavioral Medicine*, 22(3), 204-213. doi:10.1007/BF02895115
- Tamres, L. K., et al. (2002). Sex Differences in Coping Behavior: A Meta-Analytic Review and an Examination of Relative Coping. *Personality and Social Psychology Review*, 6(1), 2-30. doi:10.1207/S15327957PSPR0601_1
- Tang, S., et al. (2018). Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adults and adolescents with major depressive disorder: A comparative meta-analysis. *EBioMedicine*, 36, 436-445. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.010
- Taormina, R. J., & Gao, J. H. (2013). Maslow and the motivation hierarchy: measuring satisfaction of the needs. *American Journal of Psychology*, 126(2), 155-177. doi:10.5406/amerjpsyc.126.2.0155
- Tobia, M. J., et al. (2017). Dynamic functional connectivity and individual differences in emotions during social stress. *Human Brain Mapping*, 38(12), 6185-6205. doi:10.1002/hbm.23821
- Tovote, P., et al. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neurosciences*, 16(6), 317-331. doi:10.1038/nrn3945
- Ullsperger, M., Danielmeier, C., & Jochem, G. (2014). Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. *Physiological reviews*, 94 1, 35-79. doi:10.1152/physrev.00041.2012
- Vaisvaser, S., et al. (2013). Neural traces of stress: cortisol related sustained enhancement of amygdala-hippocampal functional connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 313. doi:10.3389/fnhum.2013.00313
- Van Cauter, E., et al. (1996). Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(7), 2468-2473. doi:10.1210/jcem.81.7.8675562
- van Marle, H. J., et al. (2009). From specificity to sensitivity: how acute stress affects amygdala processing of biologically salient stimuli. *Biological Psychiatry*, 66(7), 649-655. doi:10.1016/j.biopsych.2009.05.014

- van Marle, H. J., et al. (2010). Enhanced resting-state connectivity of amygdala in the immediate aftermath of acute psychological stress. *Neuroimage*, 53(1), 348-354. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.070
- Veer, I. M., et al. (2011). Beyond acute social stress: increased functional connectivity between amygdala and cortical midline structures. *Neuroimage*, 57(4), 1534-1541. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.074
- Veer, I. M., et al. (2012). Endogenous cortisol is associated with functional connectivity between the amygdala and medial prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 1039-1047. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.12.001
- Voyer, D., et al. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, 117(2), 250-270. doi:10.1037/0033-2909.117.2.250
- Wagels, L., et al. (2016). Contextual exclusion processing: an fMRI study of rejection in a performance-related context. *Brain Imaging and Behavior*, 11(3), 874-886. doi:10.1007/s11682-016-9561-2
- Wang, H., et al. (2017). How the brain reacts to social stress (exclusion) - A scoping review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 80, 80-88. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.05.012
- Wang, J., et al. (2007). Gender difference in neural response to psychological stress. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(3), 227-239. doi:10.1093/scan/nsm018
- Watson, D., et al. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063-1070. doi:10.1037//0022-3514.54.6.1063
- Weik, U., et al. (2010). Pre-experience of social exclusion suppresses cortisol response to psychosocial stress in women but not in men. *Hormones and Behavior*, 58(5), 891-897. doi:10.1016/j.yhbeh.2010.08.018
- Weissenbacher, A., et al. (2009). Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies. *Neuroimage*, 47(4), 1408-1416. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.005
- Williams, K. D. (2007). Ostracism. *Annual Review of Psychology*, 58, 425-452. doi:10.1146/annurev.psych.58.110405.085641
- Williams, K. D. (2009). Chapter 6 Ostracism: A Temporal Need-Threat Model, *Advances in Experimental Social Psychology*, Academic Press, Volume 41, 275-314. doi:10.1016/S0065-2601(08)00406-1
- Williams, K. D., & Jarvis, B. (2006). Cyberball: a program for use in research on interpersonal ostracism and acceptance. *Behavior Research Methods*, 38(1), 174-180. doi:10.3758/bf03192765
- Williams, K. D., & Sommer, K. L. (1997). Social Ostracism by Coworkers: Does Rejection Lead to Loafing or Compensation? *Personality and Social Psychology Bulletin*, 23(7), 693-706. doi:10.1177/0146167297237003

- Winston, J. S., O'Doherty, J., Kilner, J. M., Perrett, D. I., & Dolan, R. J. (2007). Brain systems for assessing facial attractiveness. *Neuropsychologia*, 45(1), 195–206. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.009
- Wittchen, H.-U., et al. (1997). SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 28(1), 68-70. doi:10.1026//0084-5345.28.1.68
- Wolter, F. (2012). Heikle Fragen in Interviews. In *Heikle Fragen in Interviews: Eine Validierung der Randomized Response-Technik*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva, Switzerland: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=7462564E340169DAE85BDBC4B6597250?sequence=1> (Zugriff zuletzt am 20.02.2023)
- Xia, N., & Li, H. (2018). Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health. *Antioxidants & Redox Signaling*, 28(9), 837-851. doi:10.1089/ars.2017.7312
- Yin, S., et al. (2018). Amygdala Adaptation and Temporal Dynamics of the Salience Network in Conditioned Fear: A Single-Trial fMRI Study. *eNeuro*, 5(1). doi:10.1523/ENEURO.0445-17.2018
- Zhang, K., et al. (2020). The Differential Effects of Anger on Trust: A Cross-Cultural Comparison of the Effects of Gender and Social Distance. *Frontiers in Psychology*, 11, 597436. doi:10.3389/fpsyg.2020.597436
- Zhang, X., et al. (2019). Dynamic changes in thalamic connectivity following stress and its association with future depression severity. *Brain and Behavior*, 9(12), e01445. doi:10.1002/brb3.1445
- Zoller, C., et al. (2010). No effect of social exclusion on salivary cortisol secretion in women in a randomized controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, 35(9), 1294-1298. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.02.019
- Zwolinski, J. (2012). Psychological and neuroendocrine reactivity to ostracism. *Aggressive Behavior*, 38(2), 108-125. doi:10.1002/ab.21411

8 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung durch Frau Prof. Dr. Birgit Derntl und Frau Zoé Bürger (M.Sc.) durchgeführt.

Die Messungen erfolgten im Exzellenzzentrum für Hochfeld-MR der Medizinischen Universität Wien unter der Leitung von Frau Prof. Birgit Derntl, Herrn Prof. Dr. Ewald Moser und Frau Ute Habel.

Die Vorverarbeitung der fMRT-Daten erfolgte primär durch Frau Dr. Lydia Kogler.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Einarbeitung und Anleitung durch Frau Dr. Lydia Kogler durch mich und wurde von Frau Dr. Lydia Kogler betreut.

Ich versichere hiermit, das vorliegende Manuskript eigenständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir aufgelisteten Quellen, verwendet zu haben. Inhaltlich und wörtlich übernommene Textstellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Originaldaten dieser Dissertationsschrift sind bei mir, Frau Anna Magdalena Bucher, Burgsteige 3, 72070 Tübingen, sowie in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Tübingen, hinterlegt.

Tübingen, den 27.02.2023

Anna Magdalena Bucher

9 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin Zoé Bürger, welche mir die Jahre über stetig und mit besonderem Engagement beigestanden hat. Ihre große Begeisterung am Forschungsthema steckte mich sofort an. Ebenso danken möchte ich meiner Doktormutter Frau Professor Derntl, die mich von Beginn an herzlich in die Arbeitsgruppe für innovative hirnfunktionelle Verfahren aufgenommen hat. Mit konstruktiven inhaltlichen Vorschlägen stand sie mir bei und strahlt als Wissenschaftlerin stets eine motivierte Art in unserer Arbeitsgruppe aus. Außerdem möchte ich Frau Dr. Lydia Kogler, einer fachkundigen Frau auf dem Gebiet des resting-state fMRTs, danken. Sie begleitete mich, als ich mein ursprünglich angedachtes Forschungsthema aufgrund der Pandemie wechseln musste. Ohne sie wäre eine derartig rasche und intensive Einarbeitung nicht möglich gewesen. Ein Dank geht auch an Herrn Dr. Michael Erb, der es im Rahmen seiner regelmäßigen Seminare schaffte, mir die Methoden und die Analyse der fMRT-Daten um Einiges näher zu bringen und greifbar zu machen. Danken möchte ich auch meiner äußerst vielfältigen, freundlichen Arbeitsgruppe. Sie zeigte mir, wie interessant Forschung gestaltet werden kann und wie eine konstruktive und hilfsbereite Zusammenarbeit funktionieren kann.

Auch meiner Familie möchte ich einen herzlichen Dank aussprechen: Die Unterstützung meiner Eltern war und ist zu jeder Lebensphase ein kostbares Geschenk. Nur durch sie konnte mir mein Medizinstudium und diese Dissertation erst ermöglicht werden. Bedanken möchte ich mich ebenso bei meiner Schwester und meinem Bruder, die während schwierigen Phasen immer ein offenes Ohr für mich hatten. Ein warmes Dankeschön geht zuletzt an meine Freunde, welche mich während des Schreibprozesses bekräftigten sowie für einen wertvollen Ausgleich sorgten.