

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

**Physiologische und verhaltensmäßige Korrelate
der Empathiefähigkeit bei Frauen mit
unterschiedlicher Kontrazeption**

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

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

vorgelegt von

Gärtner, Anna

2026

Dekanin:	Professorin Dr. S. Y. Brucker
1. Berichterstatter:	Professorin Dr. B. Derntl
2. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. A.-C. Pecher
Tag der Disputation:	13.07.2026

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
2 THEORETISCHER HINTERGRUND.....	2
2.1 MENSTRUATIONSZYKLUS	2
2.2 DIE PILLE – ORALE KONTRAZEPTION.....	4
2.3 SEXUALHORMONE DER FRAU	6
2.3.1 Östrogene	6
2.3.2 Gestagene.....	8
2.3.3 Sexualhormone im Gehirn	9
2.3.4 Synthetische Sexualhormone	10
2.4 EMPATHIE.....	12
2.4.1 Begriffserklärung.....	12
2.4.2 Zentrale Verarbeitung	13
2.4.3 Empathie und OK.....	14
2.5 PERIPHERPHYSIOLOGISCHE REAKTIONEN.....	16
2.5.1 Herzfrequenz.....	17
2.5.2 Elektrodermale Aktivität	18
2.6 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	21
3 MATERIAL UND METHODEN	23
3.1 GESAMTSTUDIE UND ETHIK.....	23
3.2 VERSUCHSPERSONEN	23
3.3 VORUNTERSUCHUNG.....	26
3.4 FESTLEGUNG DER MESSZEITPUNKTE	27
3.5 ALLGEMEINER VERSUCHSAUFBAU	28
3.6 ERLÄUTERUNG DER TESTVERFAHREN UND FRAGEBÖGEN.....	30
3.6.1 Testverfahren zur Stichprobenbeschreibung	30
3.6.2 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen	32
3.6.3 Textbasierter Empathie Test.....	33
3.7 BLUTENTNAHME	34
3.8 PERIPHERPHYSIOLOGIE	35
3.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	36

3.9.1 Stichprobe	37
3.9.2 Hormonspiegel	37
3.9.3 Empathiefähigkeit	38
3.9.4 Mittlere Herzfrequenz	39
3.9.5 Elektrodermale Aktivität (EDA)	40
3.9.6 Korrelationsanalysen	41
4 ERGEBNISSE	42
4.1 STICHPROBE	42
4.2 HORMONANALYSE	43
4.3 EMPATHIEFÄHIGKEIT	45
4.3.1 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen	45
4.3.2 Textbasierter Empathie Test	46
4.4 PERIPHERPHYSIOLOGIE	49
4.4.1 Mittlere Herzfrequenz	49
4.4.2 Elektrodermale Aktivität	50
4.5 KORRELATIONSANALYSEN	51
4.5.1 Peripherphysiologie	52
4.5.2 Hormonkonzentrationen	52
5 DISKUSSION	53
5.1 EMPATHIEFÄHIGKEIT	55
5.2 PERIPHERPHYSIOLOGIE	60
5.3 EINSCHRÄNKUNGEN UND LIMITATIONEN	68
5.4 SCHLUSSFOLGERUNGEN, FAZIT UND AUSBLICK	73
6 ZUSAMMENFASSUNG	75
7 LITERATURVERZEICHNIS	76
8 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	86
9 VERÖFFENTLICHUNGEN	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

FSH	Follikelstimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
EE	Ethinylestradiol
ER	Östradiolrezeptoren
PR	Progesteronrezeptoren
OK	(kombinierte) orale Kontrazeptiva
OC	<i>Oral contraceptives</i> , Langzeitanwenderinnen oraler Kontrazeptiva
NC	<i>naturally cycling</i> ; Frauen im natürlichen Hormonzyklus
oNC	<i>NC women during ovulatory phase</i> ; Frauen in der periovulatorischen Phase
fNC	<i>NC women during early follicular phase</i> ; Frauen in der frühen follikulären Phase
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
EDA	Elektrodermale Aktivität
SCL	Skin Conductance Level
SCR	Skin Conductance Response
HF	Herzfrequenz
HRV	Herzratenvariabilität
ZNS	Zentrales Nervensystem
ANS	Autonomes Nervensystem
dmPFG	Dorsomedialer Präfrontaler Gyrus
IFG	Inferiorer Frontaler Gyrus
SMG	Supramarginalen Gyrus
TPJ	Temporoparietaler Übergang
Ncl.	Nucleus
KI	Konfidenzintervall
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> ; Varianzanalyse

$p\eta^2$	Partielles Eta-Quadrat
r_s	Korrelationskoeffizient von Spearman
r_p	Korrelationskoeffizient von Bravais-Pearson
n	Anzahl Probandinnen
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
WST	Wortschatztest
TMT	Trail Making Test
TET	Textbasierter Empathie Test
SIPS	Screening-Instrument für prämenstruelle Symptome
STAI	State Trait Anxiety Inventory
STAI-s	STAI-State, zur aktuellen Angst
STAI-t	STAI-Trait, zur generellen Ängstlichkeit
PANAS	Positive And Negative Affect Schedule
BDI-II	Beck Depression Inventar 2
SPF	Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen
IRI	Interpersonal Reactivity Index

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: REFERENZWERTE ÖSTRADIOL- UND PROGESTERON-KONZENTRATIONEN NACH ZYKLUSPHASE (NACH STRICKER ET AL. 2006)	4
TABELLE 2: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE	25
TABELLE 3: CHRONOLOGISCHER ABLAUF SCREENINGTERMIN (UHRZEITEN BEISPIELHAFT)	26
TABELLE 4: CHRONOLOGISCHER ABLAUF MESSTERMIN (UHRZEITEN BEISPIELHAFT)	29
TABELLE 5: STICHPROBENBESCHREIBUNG – MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG) UND STATISTISCHE SIGNIFIKANZ	43
TABELLE 6: HORMONSPIEGEL PRO GRUPPE – MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG).....	44
TABELLE 7: SAARBRÜCKER PERSÖNLICHKEITSFRAGEBOGEN (SPF) – MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG) UND STATISTISCHE SIGNIFIKANZ	46

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: TEXTBASIERTER EMPATHIE TEST - BEISPIEL AUS DEM BLOCK <i>PERSPEKTIVE FREUNDIN</i>	34
ABBILDUNG 2: KOGNITIVE UND AFFEKTIVE EMPATHIE – GRUPPENEFFEKT. DIE FEHLERBALKEN ZEIGEN DEN STANDARDFEHLER. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001.	47
ABBILDUNG 3: KOGNITIVE EMPATHIE – INTERAKTIONSEFFEKT PERSPEKTIVE*VALENZ. DIE FEHLERBALKEN ZEIGEN DEN STANDARDFEHLER. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001.	47
ABBILDUNG 4: AFFEKTIVE EMPATHIE – INTERAKTIONSEFFEKT PERSPEKTIVE*VALENZ. DIE FEHLERBALKEN ZEIGEN DEN STANDARDFEHLER. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001.	49
ABBILDUNG 5: MITTLERE HERZFREQUENZ (BASISLINIEN-KORRIGIERT) – POSITIVE VS. NEGATIVE SITUATIONEN. DIE FEHLERBALKEN ZEIGEN DEN STANDARDFEHLER. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001.....	50
ABBILDUNG 6: HAUTLEITFÄHIGKEIT OC VS. ONC – HÄUFIGKEITSVERTEILUNG [%] PRO GRUPPE.....	51

1 EINLEITUNG

Die (kombinierte) orale Kontrazeption (OK) in Form der „Antibabypille“ haben das Frauenbild weltweit revolutioniert. Ihre Einführung 1961 stellt einen „Meilenstein in der Geschichte der Emanzipation der Frau“ dar, wie die Frauenrechtlerin Alice Schwarzer einst sehr treffend feststellte (Glaeske et al., 2015). So ist die Antibabypille keineswegs „nur“ ein Medikament im klassischen Sinn, sondern vielmehr Teil einer Bewegung (damals) und Teil eines Lifestyles (heute). Seit ihrer Einführung ermöglichen OK eine funktionierende und eigenverantwortliche Kontrolle über Schwangerschaften und eröffnen Frauen seither die Möglichkeit, eine neue, selbstbestimmte Rolle in der Gesellschaft einzunehmen.

In Deutschland leben etwa 42,1 Millionen Frauen (Statistisches Bundesamt, 2020). Unter den bei der Techniker Krankenkassen versicherten Frauen im Alter von 16 bis 19 Jahren bekamen 2018 48% die Pille verschrieben (Techniker Krankenkasse, 2019). Dabei ist der Anteil zwar rückläufig, dennoch liegt die Pille nach wie vor ganz oben auf der Liste verordneter Verhütungsmittel.

Es gibt bereits einige Untersuchungen und Erkenntnisse über den Einfluss natürlicher Geschlechtshormone auf das Verhalten von Frauen (van Wingen et al., 2011; Derntl et al., 2013; Toffoletto et al., 2014; Hampson, 2019). Ebenso gibt es eine Vielzahl an Studien über körperliche Auswirkungen der in OK enthaltenen synthetischen Hormone (Amy und Tripathi, 2009; Wiegratz und Thaler, 2011; Burrows et al., 2012), auch zu unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen wie zum Beispiel einem erhöhten Brustkrebs- oder Thromboserisiko (Jick et al., 1995; Petitti, 2003; Jick et al., 2006). Diese Aspekte sind auch weiterhin Bestand vieler Forschungsprojekte und es werden regelmäßig weitere neue Erkenntnisse veröffentlicht. Andere Gesichtspunkte sind weniger umfangreich erforscht. So ist nur wenig über Auswirkungen auf die Psyche und das Verhalten der Frauen durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva und der darin enthaltenen synthetischen Hormone bekannt (Burrows et al., 2012; Montoya und Bos, 2017). Insgesamt kann man also sagen, dass OK gut untersucht sind bezüglich ihrer körperlichen Auswirkungen auf Frauen, allerdings beginnt die Forschung erst

damit, die Auswirkungen auf ihr Verhalten und ihre Psyche systematisch zu untersuchen.

Da aber nicht nur die direkten körperlichen, sondern eben auch die psychosozialen Aspekte relevant und viel diskutiert werden, war Ziel der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie, den Einfluss der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf sozio-emotionale Prozesse, wie Empathie und Emotionserkennung sowie sexuelles Annäherungs- und Vermeidungsverhalten zu untersuchen, um Frauen eine besser aufgeklärte, selbstbestimmte Entscheidung bezüglich der Wahl ihres Verhütungsmittels zu ermöglichen.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Empathiefähigkeit bzw. dem Empathieverhalten und deren physiologischen Korrelaten bei Frauen mit unterschiedlicher Kontrazeption (natürlich vs. synthetisch).

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 MENSTRUATIONSZYKLUS

Ein durchschnittlicher Zyklus dauert 28 Tage (± 4 Tage) und ist grob aufgeteilt in zwei Phasen, die follikuläre Phase und die Lutealphase. Der erste Tag des Zyklus und damit der Beginn der follikulären Phase wird gekennzeichnet durch das Einsetzen der Menstruationsblutung. Während der frühen follikulären Phase befinden sich die wichtigsten weiblichen Sexualhormone, Östradiol (ca. 50–359 pmol/L) und Progesteron (ca. 0,3–4,8 nmol/L), in ihrer minimalsten Blutplasma-Konzentration (Stricker et al., 2006). Die Blutung dauert in der Regel etwa 5 Tage (± 2 Tage) an. Bei einer Messung in der follikulären Phase, in der Regel mit dem Hintergrund einen Hormonstatus mit möglichst niedrigem Progesteron- und Östroadiollevel zu treffen, wird empfohlen erst nach dem zweiten Tag des Zyklus zu messen. Es kann nämlich sein, dass die beiden Hauptsteroiden der Ovarien nicht unmittelbar mit Start der Periode auf ihrem Minimum sind (Hampson, 2019). Während der follikulären Phase wächst unter Einfluss von FSH (Follikelstimulierendes Hormon) im Ovar ein dominanter Follikel heran, der das Östradiollevel auf ein Maximum (ca. 373–1885 pmol/L) ansteigen lässt (Stricker

et al., 2006; Hampson, 2019). Dieser Östradiolanstieg bzw. -peak zeichnet die mittlere bzw. späte follikuläre Phase aus. Das gesteigerte Östradiollevel führt im Hypothalamus zu einer positiven Rückkopplung und zur verstärkten Ausschüttung von GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormone), im Hypophysenvorderlappen kommt es so zur Ausschüttung und einem kurzen Peak von LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH, was wiederum zur Ovulation einer reifen Eizelle führt (Silbernagl et al., 2019). Dies kennzeichnet den Start der Lutealphase.

Nach der Ovulation fällt das Östradiol und über ein jetzt wieder negatives Feedback damit auch GnRH, FSH und LH ab und im Ovar entwickelt sich aus dem Follikel das Corpus luteum (Hampson, 2019). Die Lutealphase geht in der Regel über einen Zeitraum von 13–15 Tagen. Dabei gilt die Dauer als vergleichsweise feststehend und unabhängig von der Dauer der Follikulären Phase, die wiederum für mögliche Schwankungen in der Dauer verschiedener Zyklen verantwortlich ist (Bull et al., 2019; Hampson, 2019). Das Corpus luteum (gebildet aus den Granulosa- und Thekazellen des gesprungenen Follikels) ist nun für die gesteigerte Produktion von Progesteron verantwortlich, das sich an Differenzierung und Aufbau des Endometriums beteiligt (Schweizer et al., 2022). Bleibt eine Schwangerschaft aus, stirbt das Corpus luteum ab und die Progesteron-Konzentration im Blut sinkt wieder ab. Der sinkende Progesteronspiegel führt dabei zu einer Ischämie des funktionellen Endometriums und es kommt schließlich zur Menstruation und dem Start der nächsten Follikulären Phase (Buffet et al., 1998; Silbernagl et al., 2019). Die Referenzwerte der Plasmakonzentrationen von Östradiol und Progesteron sind nach Zyklusphase in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Hormonschwankungen des Menstruationszyklus werden begleitet von körperlichen Veränderungen (wie etwa Unterschiede der Körperkerntemperatur oder Veränderungen in Konsistenz des Vaginalsekrets) und so können Frauen unter einer natürlichen, hormonfreien Verhütung diese hormonabhängigen Veränderungen ihres Körpers im Verlauf des Zyklus beobachten und unter Berücksichtigung von fruchtbaren vs. unfruchtbaren Tagen, der Lebensdauer von Spermien im weiblichen Genitaltrakt und Einflussfaktoren auf ihren Zyklus

darauf schließen, ob sie ungeschützten Geschlechtsverkehr haben oder eine mechanische Verhütung (wie Kondom oder Diaphragma) zur Antikonzeption nutzen. Dabei darf allerdings nicht vergessen werden, dass es verschiedene Medikamentenklassen gibt, die in den Menstruationszyklus eingreifen können. Dazu zählen nicht nur die oralen Kontrazeptiva (wenn auch diese sicherlich den stärksten Einfluss haben), auch beispielsweise Antipsychotika, Stimmungsstabilisierer, Antibiotika und Antiepileptika können in den Regulationskreis eingreifen und ihre Einnahme somit die Sicherheit der Verhütung einer Schwangerschaft gefährden (Hampson, 2019).

Tabelle 1: Referenzwerte Östradiol- und Progesteron-Konzentrationen nach Zyklusphase (nach Stricker et al. 2006)

Zyklusphase	Östradiol [pmol/L] ^{*1}	Progesteron [nmol/L] ^{*2}
Frühe follikuläre Phase	49.91–358.93	0,32–4,77
Späte follikuläre Phase	152.31–1568.93	0.32–2.23
LH-Peak	372.87–1884.91	0.64–4.13
Frühe Lutealphase	101.29–1068.34	1.91–46.11
Mittlere Lutealphase	252.13–1163.02	14.63–71.87
Späte Lutealphase	51.75–962.27	0.95–69.96

^{*1} Umrechnung: 1 pg/mL = 0,273 pmol/L, 1 pmol/L = 3,67 pg/mL

^{*2} Umrechnung: 1 ng/mL = 0,315 nmol/L, 1 nmol/L = 3,18 ng/mL

2.2 DIE PILLE – ORALE KONTRAZEPTION

Die „Antibabypille“ ist ein orales, hormonelles Arzneimittel, in erster Linie genutzt zur Verhütung von Schwangerschaften. In Deutschland kam 1961 die erste Antibabypille auf den Markt. Seitdem wurde das Arzneimittel in Zusammensetzungen, Dosierungen, Wirkungsspektren und Einnahmezyklen vielfach weiterentwickelt, sodass man heute auf eine Vielzahl verschiedener Präparate zurückgreifen kann. Mittlerweile werden OK immer früher (Parkes et al., 2009) und immer länger (Wiréhn et al., 2010) verschrieben, sodass weltweit etwa 100 Millionen Frauen im gebärfähigen Alter OK nutzen (Petitti, 2003; Christin-Maitre, 2013). Ihre Beliebtheit rührt auch nicht zuletzt daher, dass sie mit einem Pearl Index von 0,1 bis 1 nach wie vor eine der sichersten Arten zur

Verhütung von Schwangerschaften sind (pro familia, 2004; Leidenberger et al., 2014). Zur Veranschaulichung: ein Pearl-Index von 0,1-1 bedeutet, dass ein bis zehn von 1000 Frauen innerhalb eines Jahres unter Einnahme von OK schwanger werden. Demgegenüber werden bei der Verhütung mit Kondomen 20 bis 120 von 1000 Frauen innerhalb eines Jahres schwanger (Pearl-Index: 2-15) (pro familia, 2004; Kanakis und Goulis, 2015). Und so werden sie in der medizinischen Ausbildung auch immer noch als das paradigmatische Verhütungsmittel präsentiert (Schindler, 2013; Römer, 2023).

Die Wirkung der OK aus einer Kombination synthetischer Östrogene und Gestagene beruht auf der Beeinflussung der Regulationsmechanismen des weiblichen Hormonhaushaltes. Durch ihren lipophilen Aufbau können sie problemlos die Blut-Hirn-Schranke passieren, um ihre hemmende Wirkung am Hypothalamus und der Hypophyse zu entfalten (Raymond et al., 2019). Ihre kontrazeptive Wirkung beruht primär auf der Unterdrückung des Eisprungs. Dafür bindet das synthetische Gestagen unter anderem an Rezeptoren im Hypothalamus und setzt so einen Negativ-Feedback-Mechanismus in Gang. Die pulsatile Ausschüttung von GnRH wird unterdrückt und die Produktion und Sekretion der Gonadotropine LH und FSH aus dem Hypophysenvorderlappen bleibt aus (Bronson, 1981). Folglich wird auch die Östrogenproduktion der anreifenden Follikel im Ovar und damit der Östradiolpeak unterdrückt, das positive Feedback im Hormonregelkreislauf bleibt aus und die Ovulation wird somit verhindert (Bronson, 1981; Leidenberger et al., 2014). Zusätzliche Wirkungen der synthetischen Gestagene sind zudem die Erhöhung der Viskosität des Zervixschleims, der dadurch undurchlässiger für Spermien wird. Hinzu kommt eine Verringerung der Tubenmotilität (beeinträchtigt den Transport der Eizelle). Weiterhin kommt es zu einer Atrophie der Endometriumschleimhaut, wodurch die Nidation einer möglicherweise befruchteten Eizelle erschwert wird (Bronson, 1981). Das synthetische Östrogen wirkt durch eine zusätzliche Unterdrückung der FSH-Sekretion unterstützend auf die Ovulationshemmung und zudem zyklusstabilisierend (Leidenberger et al., 2014; Lasch und Fillenberg, 2017).

Wie eingangs bereits angedeutet, dienen OK aber nicht nur der Schwangerschaftsverhütung. Sie werden auch verschrieben aus verschiedenen anderen „Lifestyle“-Gründen oder bei medizinischen Indikationen wie beispielsweise für einen regelmäßigeren „Zyklus“, gegen Akne oder bei starken Menstruationsblutungen, bei Endometriose, PMS oder PCOS, um nur einige zu nennen (Schindler, 2013). Wie bei jedem Medikament ist bei einer Einnahme der Pille immer zwischen Vorteilen, Nutzen und Nebenwirkungen, die auftreten können, abzuwägen.

Orale Kontrazeptiva gibt es in den unterschiedlichsten Ausführungen und Zusammensetzungen. Für unsere Studie haben wir uns auf die in Deutschland konventionellste Therapie mit monophasischen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten beschränkt, bei denen über die Einnahmezeit (21 Tage) die Hormonkonzentrationen konstant sind. Die Probandinnen der Gruppe mit OK-Einnahme nahmen also während der Einnahmephasen täglich die gleiche Pille zur etwa gleichen Uhrzeit ein.

2.3 SEXUALHORMONE DER FRAU

2.3.1 Östrogene

Östrogene bilden eine Gruppe der Steroidhormone und zählen allgemein zu den wichtigsten weiblichen Sexualhormonen (Schweizer et al., 2022). In die Gruppe der endogenen Östrogene der Frau zählen Östron (E_1), das durch eine längere Halbwertszeit insbesondere in der Postmenopause an Relevanz findet, Östriol (E_3), das hauptsächlich ein Abbauprodukt im Östrogenstoffwechsel darstellt und Östradiol (E_2), das wirksamste Östrogen mit der höchsten Konzentration im Blutplasma und der stärksten Bindungskraft an die Östrogenrezeptoren (Leidenberger et al., 2014). Da von allen endogenen Östrogenen Östradiol die stärkste Potenz aufweist und zudem in den höchsten Konzentrationen aufzufinden ist, ist es für Frauen im reproduktiven Alter das wichtigste Östrogen und so hat es sich etabliert, in Studien den Blick insbesondere auf Östradiol zu legen (Gruber et al., 2002; Leidenberger et al., 2014).

So wie alle Steroidhormone findet auch Östradiol den Ursprung seiner Synthese im durch die Nahrung aufgenommenen Cholesterol, von dem stufenweise Seitenketten abgespalten werden und schlussendlich per Aromatase der wichtige Benzolring gebildet wird (Leidenberger et al., 2014). Als erste Zwischenstufe entsteht das inaktive Pregnenolon, mithilfe weiterer enzymatischer Reaktionen entsteht über Progesteron oder Dehydroepiandrosteron als Zwischenstufe Androstendion, aus dem schließlich Testosteron oder bereits über eine Aromatase Östron gebildet werden (Leidenberger et al., 2014). Östradiol kann schlussendlich aus Östron oder wiederum mithilfe einer Aromatase aus Testosteron gebildet werden (Gruber et al., 2002). Östriol entsteht als Endprodukt des Östrogen-Stoffwechsels und wird üblicherweise in der Leber synthetisiert. Aufgrund seiner geringen Affinität zu den Östrogenrezeptoren und seiner geringen Konzentration außerhalb der Schwangerschaft wird ihm generell wenig Beachtung geschenkt (Leidenberger et al., 2014).

Synthetisiert wird Östradiol in vielen Teilen des Körpers, so wurden die für die Östrogensynthese notwendigen Aromatasen zum Beispiel in der Skelettmuskulatur (Matsumine et al., 1986), im Fettgewebe der Brust (Miller, 1991), in den Leydig-Zellen der Hoden (Brodie und Inkster, 1993), im zentralen Nervensystem (Naftolin et al., 1975) gefunden. Bei gesunden Frauen im reproduktiven Alter findet der größte Anteil der Östradiol-Synthese jedoch in den Ovarien statt (Gruber et al., 2002). Um von hier an seine zahlreichen Wirkorte zu gelangen, liegt das lipophile Östradiol größtenteils an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder an Albumin gebunden vor, lediglich 1% ist frei im Serum zu finden und somit biologisch aktiv (Leidenberger et al., 2014).

Von dem klassischen Östradiol-Rezeptor (ER) gibt es zwei unterschiedliche Subtypen, den ER- α und ER- β , die beide intrazellulär vorliegen (Schweizer et al., 2022). Gruber et al. (2002) fassen eine grobe Verteilung der zwei Subtypen zusammen. Dabei findet man in spezifischeren Geweben wie dem Endometrium, Brustkrebszellen oder den Ovarien insbesondere ER- α , wohingegen in unspezifischen Geweben wie in Nieren, der Magen-Darm-Schleimhaut, Knochengewebe und dem auch Gehirn eher ER- β nachgewiesen wurde (Gruber

et al., 2002). Dank seiner lipophilen Eigenschaft, kann Östradiol problemlos die Zellmembran passieren, an einen intrazellulären Rezeptor binden und mit diesem im Zellkern als Hormon-Rezeptor-Komplex einen Transkriptionsfaktor bilden und an der DNA wirken (Gruber et al., 2002; Schweizer et al., 2022). So zeigt Östradiol neben seinem Einfluss auf den weiblichen Zyklus zahlreiche weitere Wirkungen, wie unter anderem auf primäre und sekundäre Geschlechtsmerkmale, auf Knochengewebe und das Gerinnungssystem, auf Nieren und die Lebersyntheseleistung. Außerdem induziert Östradiol die Bildung von Progesteronrezeptoren und ermöglicht so erst dessen Wirkung am Erfolgsorgan (Leidenberger et al., 2014).

2.3.2 Gestagene

Neben Östrogenen sind Gestagene die zweite wichtige Gruppe weiblicher Sexualhormone. Auch sie gehören zu den Steroidhormonen und haben Cholesterol als Ausgangsstoff sowie Pregnenolon als Zwischenstufe ihrer Synthese (Leidenberger et al., 2014). Der Hauptsyntheseort von Gestagenen wechselt im Verlauf des Menstruationszyklus. Während der Follikelphase findet die Produktion vor allem im Ovar statt, in der Lutealphase verschiebt sich die Hauptquelle ins Corpus luteum und während einer Schwangerschaft übernimmt wiederum die Plazenta (Schweizer et al., 2022). Den wichtigsten Vertreter der Gestagene stellt Progesteron dar und aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft braucht es ebenso wie Östradiol Trägerproteine für den Transport im Blut. So findet man nur etwa 2% ungebundenes Progesteron im Blutplasma, der Rest ist an Albumin, Transkortin und ein geringer Teil auch an SHBG gebunden (Leidenberger et al., 2014).

Wie alle Steroidhormone bindet auch Progesteron an intrazelluläre Progesteronrezeptoren (PR) und entfaltet so zum einen antiöstrogene Wirkungen wie bspw. das Reprimieren von ER sowie die Inaktivierung und den Abbau von Östrogenen und damit die Verhinderung weiterer Ovulationen. Zum anderen zeigen sich gestagene Wirkungen an Uterus, Zervix und Brustdrüse, die allesamt beste Bedingungen für Nidation und Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft schaffen sollen (Leidenberger et al., 2014).

Weiterhin werden Gestagenen verschiedene metabolische Wirkungen zugeschrieben. Sie beeinflussen beispielsweise die Körpertemperatur, die typischerweise in der zweiten Zyklushälfte um etwa ein halbes Grad Celsius ansteigt, oder wirken auch im Leberstoffwechsel antagonistisch gegenüber den Östrogenwirkungen (Leidenberger et al., 2014).

2.3.3 Sexualhormone im Gehirn

Das zentrale Nervensystem (ZNS) und insbesondere das menschliche Gehirn ist ein Synthese- und Wirkort von Östradiol und Progesteron, dem eine besondere Rolle zugeschrieben werden kann, denn die Wirkungen, die sie hier vollbringen, ziehen direkte weitere Effekte nach sich (McEwen, 2002; Del Río et al., 2018). Die im ZNS wirkenden Sexualhormone werden auch Neurosteroiden genannt und werden entweder aus ihren aus der Peripherie stammenden Metaboliten gebildet oder von Cholesterol ausgehend neu synthetisiert (Robel und Baulieu, 1994). Untersuchungen zu Einfluss und Wirkweisen von Neurosteroiden zeigten, dass sich insbesondere im limbischen System Regionen mit hohen Verteilungsmustern der klassischen intrazellulären Progesteron- und Östradiolrezeptoren befinden (Shughrue et al., 1997; Osterlund et al., 1998; Rehbein et al., 2021). Dabei wurde zwischen ER- α und ER- β differenziert und so fanden Osterlund et al. (2000b) für ER- α codierende mRNA insbesondere in Amygdala und Hypothalamus, für ER- β codierende mRNA insbesondere im Hippocampus (insb. im Subiculum), im Claustrum, in der Großhirnrinde, außerdem im Ncl. subthalamicus und im Thalamus exprimiert (Osterlund et al., 2000a). Brinton et al. (2008) fassen die Verteilung von Progesteronrezeptoren (PR) im ZNS zusammen und beschreiben neben dem Vorkommen im Hypothalamus auch eine relevante Dichte an PR in der Amygdala, im Hippocampus und dem Kleinhirn.

Rajmohan und Mohandas (2007) haben das limbische System mit seinen wichtigsten Strukturen und Aufgaben wie folgt zusammengefasst:

- Langzeitgedächtnis: Hippocampus (u.a. das Subiculum), ventrales tegmentales Areal, Ncl. accumbens, ventrales Pallidum, präfrontaler Kortex (Lisman und Grace, 2005)

- Emotionales Gedächtnis: Amygdala, (anteriorer) Hippocampus, präfrontaler Kortex (Murty et al., 2010)
- Emotionsverarbeitung: Amygdala, Gyrus cinguli, Corpus mamillare, (anteriorer) Thalamus (Pape, 2019)
- Angstverhalten: Amygdala (Adolphs et al., 1995)
- Belohnungssystem: Ncl. accumbens, Amygdala (Kalivas und Volkow, 2005)
- Regulation des autonomen Nervensystems: u.a. Hypothalamus, Gyrus cinguli (Wilfrid, 2006)

Führt man sich nun das limbische System mit seinen wichtigsten anatomischen Strukturen inklusive ihrer Funktionen vor Augen, so kann man mehrere Übereinstimmungen zwischen limbischen Strukturen und erhöhter Dichte an Neurosteroidrezeptoren feststellen und einen Zusammenhang bzw. eine Einflussnahme von Östradiol und Progesteron auf das limbische System und seine Funktionen mutmaßen.

2.3.4 Synthetische Sexualhormone

In oralen Kontrazeptiva wird als Östrogenderivat in der Regel das synthetische Ethinylestradiol (EE) genutzt, als Gestagenkomponente wird meist auf ein synthetisches Progesteron zurückgegriffen (Leidenberger et al., 2014). Auch die synthetischen Sexualhormone weisen die typische, bereits dargestellte lipophile Charakteristik von Steroidhormonen auf, können problemlos die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins ZNS gelangen (Raymond et al., 2019). Ein zentraler Wirkmechanismus dort liegt in der Unterdrückung des Eisprungs über die Blockade der GnRH-Sekretion im Hypothalamus (Bronson, 1981). Man kann aber davon ausgehen, dass die synthetischen Hormonderivate nicht selektiv an ihre Rezeptoren in GnRH-sezernierenden Neuronen binden, sondern auch im restlichen ZNS auf Rezeptoren treffen, darunter natürlich auch die große Anzahl an Rezeptoren in den beschriebenen Teilen des limbischen Systems (Toffoletto et al., 2014).

Zudem haben Rehbein et al. (2021) Studien zusammengefasst, die bei Frauen unter Einnahme von OK relevante Abnahmen der kortikalen Substanz, bspw. im orbitofrontalen Kortex, der Insula und dem kaudalen anterioren cingulären Kortex feststellten. Gleiches gilt auch für eine Reduzierung der grauen Substanz der linken Amygdala und des anterioren parahippocampalen Gyrus. Viele dieser beeinflussten Hirnareale stellen wiederum Teile des limbischen Systems dar. Durch die Einnahme der synthetischen Hormonderivate wird die Freisetzung ihrer endogenen Vorbilder weitgehend unterdrückt, das Plasmalevel beispielsweise von Östradiol ist also für die Zeit der OK-Einnahme sehr niedrig (Sahlberg et al., 1987; White und Graham, 2018). De Bondt et al. (2013) untersuchten Frauen unter Nutzung von OK und Frauen im natürlichen Zyklus. Dafür gab es Messzeitpunkte während der Zeit der aktiven Einnahmephase und während der Einnahmepause bei den Frauen unter OK und Messzeitpunkte während der follikulären sowie während der Lutealphase bei den Frauen im natürlichen Zyklus, sodass am Ende vier verschiedene Hormonphasen verglichen werden konnten. Im Vergleich der Gruppe in ihrer Lutealphase mit der Gruppe unter aktiver OK-Einnahme zeigte sich, dass diese sich in den Serumkonzentrationen von LH, FSH, Östradiol und Progesteron in allen Werten unterscheiden. Diese Unterschiede verschwanden größtenteils, wenn die Gruppe in ihrer follikulären Phase mit der Gruppe in der Einnahmepause verglichen wurde (De Bondt et al., 2013). Es kann also festgehalten werden, dass OK-Frauen in der Einnahmepause ein ähnliches Niveau der endogenen Hormone im Blutplasma aufzeigen wie Frauen im natürlichen Zyklus während ihrer follikulären Phase. Hinzu kommt, dass im Vergleich der Frauen in ihrer Lutealphase (erhöhtes Östradiollevel im Plasma) mit Frauen unter aktiver OK-Einnahme (niedriges Östradiollevel im Plasma) Unterschiede im Volumen der grauen Substanz im rechten mittleren frontalen Gyrus, im linken (und teilw. rechten) Gyrus fusiformis und auch im Gyrus cinguli und Gyrus frontalis superior beobachtet wurden (De Bondt et al., 2013). Neben den Auswirkungen im ZNS zeigen sich auch periphere Einflüsse synthetischer Sexualhormone. Dazu zählen unter anderem eine unterschiedlich starke proliferative Wirkungen am Endometrium durch verschiedene Östrogene, ein unterschiedlich starker Einfluss

auf das Renin-Angiotensin-System (zuständig für die Blutdruckregulierung) sowie unterschiedlich starke Auswirkungen auf den Leberstoffwechsel und damit einhergehend Unterschiede in Synthese und Sekretion von Bindungsproteinen (insbesondere SHBG) (Leidenberger et al., 2014). Insgesamt kann man daher nicht davon ausgehen, dass die synthetischen Hormone ihre endogenen Vorbilder eins zu eins in ihrer Wirkweise nachahmen.

Der Blick der Forschenden sollte also nicht nur auf die endogenen, sondern auch auf die exogen zugeführten synthetischen Hormone fallen. So wurde ihr Einfluss auf zentrale Anteile des limbischen Systems bereits mehrfach dargestellt, wenn auch bisher vorwiegend auf anatomischer Ebene (De Bondt et al., 2013; Toffoletto et al., 2014; Barth et al., 2015; Rehbein et al., 2021). Es zeigen sich immer wieder Übereinstimmungen in der Lokalisation sozio-emotionaler Verarbeitung und Wirkungsorten der synthetischen Sexualsteroiden. So muss sich schlussendlich die Frage gestellt werden, ob die vermutete anatomische Übereinstimmung auch Korrelation im Verhalten der Frauen findet (De Bondt et al., 2013; Toffoletto et al., 2014; Rehbein et al., 2021).

2.4 EMPATHIE

2.4.1 Begriffserklärung

Empathie kann allgemein verstanden werden als Fähigkeit, sich in andere Menschen einzufühlen, die Möglichkeit ihre Empfindungen zu verstehen, ihnen folgen und sie nachempfinden zu können. Genauer kann der Begriff Empathie in zwei Komponenten unterteilt werden: die affektive und die kognitive Empathie. Dabei behandelt die affektive Komponente die Emotionen des Gegenübers und diese ähnlich mitzuerleben oder gar zu teilen, während die kognitive Komponente das Erkennen emotionaler Zustände umschreibt, und zwar ohne nonverbale Hinweise oder affektive Reaktionen als Hilfestellung (Decety und Jackson, 2004). Hinzu kommt als verwandtes, drittes Element die Emotionserkennung, bei der es darum geht, nonverbale Hinweise wie beispielsweise Gesichtsausdrücke, Gesten und Körperhaltungen zu deuten. Weiterhin muss beachtet werden, dass

diese drei Komponenten zwar weitgehend unabhängig voneinander arbeiten, aber nie komplett voneinander abtrennbar sind (Zaki und Ochsner, 2012).

2.4.2 Zentrale Verarbeitung

Kogler et al. (2020) haben in einer Metaanalyse nach neuronalen Korrelaten für Empathie gesucht und konnten neuronale Netzwerke für Empathie identifizieren. So ließen sich bei Empathie zu allgemeinen Basisemotionen Aktivierungen im linken dorsomedialen präfrontalen Gyrus (dmPFG), im linken inferioren frontalen Gyrus (IFG) bis hin zur anterioren Insula (AI), im Precuneus und im linken temporoparietalem Übergang (TPJ) nachweisen. Ergänzend wurde noch zwischen neuronalen Netzwerken für affektive bzw. kognitive Empathie unterschieden, wobei festgestellt wurde, dass es bei kognitiver Empathie zu Aktivierungen insbesondere im linken anterioren dmPFG und supramarginalen Gyrus (SMG) kommt, während es bei affektiver Empathie zu Aktivierungen insbesondere im linken posterioren dmPFG und IFG kommt (Kogler et al., 2020). Neben der gezeigten Rolle in der kognitiven Empathie sind der linke anteriore dmPFG und SMG ebenfalls assoziiert mit der Perspektivübernahme und der Unterscheidung zwischen Selbst und Anderen (self-other distinction) (Banissy et al., 2012; van der Heiden et al., 2013), die weitere wichtige Komponenten sozio-emotionalen Verhaltens darstellen (Silani et al., 2013; Eres et al., 2015). Auch die bei affektiver Empathie aktivierten Areale im linken posterioren dmPFG und IFG zeigen Parallelen zu aktivierten Bereichen während weiterer sozio-emotionaler Prozesse. So ist der posteriore dmPFG assoziiert mit Emotionserkennung (Schulte-Rüther et al., 2008) und dem Nachempfinden dieser Emotionen (Carr et al., 2003). Der IFG ist Teil des Netzwerkes für emotionales Verhalten, beispielsweise bei der Perspektivübernahme (Schulte-Rüther et al., 2008) und der Regulation von Emotionen (Morawetz et al., 2017). Insgesamt konnte also bereits vielfach gezeigt werden, dass empathisches Verhalten auf einem komplexen Netzwerk beruht, das Übereinstimmungen aufzeigt mit Netzwerken weiterer essenzieller sozio-emotionaler Prozesse. Dies stützt die Annahme, dass empathisches Verhalten ein zentraler Bestandteil für soziale Interaktion ist.

Weiterhin zeigen sich auch wieder Übereinstimmungen zu Regionen mit hohen Verteilungsmustern von Hormonrezeptoren (unter anderem in Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala und frontalem Kortex), die unter dem Einfluss von Östradiol und Progesteron stehen (siehe Kapitel 2.3.3 Sexualhormone im Gehirn). Dies sind Regionen, die allesamt eine Rolle in neuronalen Netzwerken einnehmen und bei sozialem Verhalten aktiviert werden (Derntl et al., 2013; Raymond et al., 2019; Kogler et al., 2020; Rehbein et al., 2021). Die Einnahme synthetischer Sexualhormone beeinflusst den Regulationskreislauf der endogenen Hormone insoweit, dass im Blut niedrigere Spiegel dieser zu finden sind. So besteht die Möglichkeit, dass durch Unterschiede im Hormonstatus infolge von OK-Einnahme und damit einhergehender veränderter Aktivierungen dieser Regionen auch sozio-emotionale, empathische Prozesse beeinflusst werden können.

2.4.3 Empathie und OK

Immer mehr Studien beschäftigen damit, wie sich die Einnahme von OK auf das (Sozial-)Verhalten der einnehmenden Frauen auswirkt. Dadurch werden mehr und mehr Erkenntnisse darüber gesammelt, auf welche Weise ihre Einnahme das Leben der Frauen beeinflussen kann. So fanden Batres et al. (2018) einen Unterschied in der Nutzung von Make-up zwischen Frauen unter Pilleneinnahme und Frauen im natürlichen Zyklus. Cobey et al. (2016) fanden heraus, dass Frauen während einer Schwangerschaft ein größeres sexuelles Verlangen ihrem Partner gegenüber verspüren, wenn sich ihre Beziehung unter Einnahme von OK gebildet hat. Ebenfalls gezeigt wurden Unterschiede in Vorlieben bezüglich Männlichkeit in Gesichtszügen (Little et al., 2013) und Stimme (Feinberg et al., 2008) sowie veränderte Vorlieben hinsichtlich des Geruchs eines Sexualpartners (Roberts et al., 2008).

Einige Studien beschäftigen sich spezifischer mit dem Einfluss von OK auf das Sozialverhalten. Hamstra et al. (2014) zeigten beispielsweise einen negativen Zusammenhang zwischen OK-Einnahme und dem Erkennen von Trauer, Wut und Ekel im Gesicht eines Gegenübers. Gamsakhurdashvili et al. (2021a) untersuchten in einer Übersichtsarbeit den Einfluss des Hormonstatus auf die

Fähigkeit der Emotionserkennung. Dabei stellten sie fest, dass einerseits die Erkennung von Basisemotionen stärker vom Progesteron- als vom Östradiolspiegel beeinflusst wird und dass andererseits die Einnahme von OK im Allgemeinen einen negativen Einfluss auf die Erkennung von Basisemotionen hat. Kimmig et al. (2022a) konnten eine solche Verknüpfung von OK-Einnahme und Emotionserkennung allerdings nicht bestätigen. Tatsächlich konnten Kimmig et al. (2021) aber zeigen, dass der Hormonstatus Einfluss auf die affektive Empathie nimmt. So zeigten Frauen unter OK-Einnahme weniger affektive Empathie gegenüber einem Feind bzw. einer nicht gemochten Person als Frauen in ihrer follikulären Phase. Ein solcher Effekt bestätigte sich auch in den Untersuchungen durch Strojny et al. (2021). Danach zeigten Frauen im natürlichen Zyklus neben einem stärkeren prosozialem Teilungsverhalten auch eine ausgeprägtere affektive Empathie als Frauen unter OK-Einnahme. Gamsakhurdashvili et al. (2021b) konnten hingegen keinen Einfluss des Hormonstatus auf das empathische Verhalten ihrer Probandinnen feststellen. Allerdings zeigten sich in ihren Untersuchungen Auswirkungen auf die Hautleitfähigkeit. So korrelierte der Progesteronspiegel positiv mit der Stärke der Reaktion in der Hautleitfähigkeit. Diese fiel damit für die Frauen ohne hormonelle Verhütung in der Lutealphase am größten aus.

Montoya und Bos (2017) fassten den Einfluss (synthetischer) Sexualhormone auf sozio-emotionales Verhalten und den zugrundeliegenden Hirnfunktionen zusammen. In den Prozessen der Angst- und Stressverarbeitung scheinen OK die Aktivierung der Amygdala zu unterdrücken (Petersen und Cahill, 2015), was wiederum die Verarbeitung im emotionalen Gedächtnis beeinflusst (Nielsen et al., 2011; Nielsen et al., 2013). Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass OK auch die Regulierung der eigenen Emotionen beeinflussen können (Petersen et al., 2014). Hinsichtlich des Einflusses auf empathische Fähigkeiten legten Montoya und Bos (2017) sich aufgrund der mangelnden Anzahl an Studien nicht fest. Es kann aber festgehalten werden, dass alle der genannten Punkte für erfolgreiche soziale Interaktionen von großer Bedeutung sind und in engem Zusammenhang mit den verschiedenen Aspekten von Empathie stehen. Ein Einfluss des

Hormonstatus kann also bislang nicht ausgeschlossen werden und sollte weiter untersucht werden.

Das Erkennen und Deuten von emotionalen Zuständen und dem Verhalten unseres Gegenübers sind Voraussetzungen für erfolgreiche soziale Interaktionen (de Vignemont und Singer, 2006). Eine zentrale Rolle nimmt dabei das Empathievermögen inklusive Emotionserkennung und der Regulierung eigener Emotionen ein, die unerlässlich sind für unsere täglichen sozialen Interaktionen und die Beziehungen zu den Menschen, die uns umgeben: Romantische Beziehungen, wie auch die Beziehung zu Familienmitgliedern, Freunden und anderen Menschen, mit denen wir interagieren, hängen von unserer Fähigkeit zu empathischem Verhalten ab (de Vignemont und Singer, 2006; Kimmes und Durtschi, 2016; Montoya und Bos, 2017).

Vorausgehend (Kapitel 2.4.2 Zentrale Verarbeitung) wurden bereits mehrere Studien zum Einfluss von Östradiol und Progesteron auf verschiedene Hirnregionen, die an der Verarbeitung sozio-emotionaler Prozesse und sozialen Verhaltens beteiligt sind, beschrieben. Nimmt man einerseits die entscheidende Rolle der Empathiefähigkeit für (erfolgreiche) soziale Interaktionen mit der großen Anzahl an Frauen, die OK einnehmen, zusammen und beachtet andererseits die mögliche Korrelation zwischen Wirkungsort der weiblichen Sexualhormone und der während empathischen Verhaltens aktivierten Arealen im Gehirn, ist es von großer Bedeutung, die Nutzerinnen von OK über mögliche Auswirkungen auf ihre Empathiefähigkeit und ihr soziales Verhalten aufzuklären. Insgesamt gibt es aber noch einen Mangel an Studien zum Einfluss weiblicher Geschlechtshormone auf Empathie, Emotionserkennung, allgemein sozial-kognitive Funktionen, sodass eine aufrichtige und ausreichende Aufklärung einer OK-Einnahme derzeit nicht möglich erscheint (Montoya und Bos, 2017; Pletzer et al., 2023).

2.5 PERIPHERPHYSIOLOGISCHE REAKTIONEN

Es ist allgemein bekannt, dass emotionale Prozesse von physiologischen (Anpassungs-)Reaktionen begleitet werden. Dazu zählen ein sogenanntes

emotionales Schwitzen, das über eine Reaktion in der Hautleitfähigkeit gemessen werden kann, sowie eine Anpassung der Herzfrequenz (Jänig und Birbaumer, 2019). Da bislang insbesondere in der affektiven, also der emotionalen Empathie Effekte durch Unterschiede im Hormonstatus gefunden wurden, ist ein genauerer Blick auch auf diese peripherphysiologischen Reaktionen angebracht.

2.5.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (HF) erfasst die Anzahl der Herzaktionen pro Minute. Sie wird von Sympathikus und Parasympathikus des autonomen Nervensystems (ANS) beeinflusst und kann so den Grad der Erregung widerspiegeln (Silbernagl et al., 2019). Durch den Einfluss des ANS und die Anpassung der HF ist der Organismus in der Lage, auf äußere und innere Reize zu reagieren und den Blutfluss im Körper zu optimieren. Durch körperliche Betätigung, psychischen oder physischen Stress oder auch allein durch schon die Atmung entstehen im Gefäßsystem Druckschwankungen, welche unter anderem durch die Anpassung der HF ausgeglichen werden (Tiwari et al., 2021).

Levenson et al. (1990) verglichen die Intensität peripherphysiologischer Reaktionen während des motorischen Ausdrückens von Basisemotionen (Wut, Furcht, Traurigkeit, Ekel, Freude und Überraschung) und konnten bereits feststellen, dass jene mit negativer Valenz (Wut, Furcht, Traurigkeit) die stärksten Reaktionen in der Peripherphysiologie hervorrufen. Um Zusammenhänge und sich abspielenden Vorgänge tiefergründiger zu verstehen, wird in der Psychophysiologie auch heute noch weiter untersucht, wie unterschiedliche peripherphysiologische Reaktionen verschiedene Emotionen widerspiegeln können (Keltner et al., 2019) und wie sie mit empathischem Verhalten verknüpft sind (Balconi und Maria Elide Vanutelli, 2017).

Ein direkter Einfluss weiblicher Sexualhormone im Herzkreislaufsystem ist insbesondere auf den arteriellen Blutdruck bekannt. So werden Östrogenen vasodilatierende und Gestagenen vasokonstriktische Effekte auf den arteriellen Gefäßtonus zugeschrieben (Leidenberger et al., 2014). Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die eine OK-Einnahme begleiten kann, ist die

Erhöhung des Blutdrucks oder gar das Auftreten einer klinisch relevanten arteriellen Hypertonie (Mitchell, 2012; Stanczyk et al., 2013). Die genaue Pathogenese hinter dem OK-induzierten Bluthochdruck einiger Frauen ist bislang noch nicht eindeutig geklärt (Leidenberger et al., 2014). Festzuhalten ist aber, dass das Herz-Kreislauf-System ein zusammenhängendes System darstellt, bei dem keine Komponente verändert werden kann, ohne dass Anpassungen der anderen stattfinden. Beeinflusst die Einnahme von OK also den arteriellen Blutdruck, ist auch ein Einfluss auf die HF naheliegend.

Auch eine Verknüpfung zwischen Veränderungen der HF und verschiedenen Komponenten von Empathie wurde schon mehrfach abgebildet. So konnten Balconi und Bortolotti (2012) eine Steigerung der HF während emotionaler Anteilnahme beim Beobachten konfliktreicher zwischenmenschlicher Situationen messen. Diesen Zusammenhang erklärten sie über die Aktivierung des Sympathikus und wollen mit ihrer Untersuchung die HF als biologischen Marker für (affektive) Empathie identifizieren. Preston et al. (2007) fanden Reaktionen der HF korrelierend zur gemessenen kognitiven Empathie. Konnten sich ihre Versuchspersonen gut in Szenarien anderer Personen versetzen, ergab sich eine ähnliche Reaktion ihrer HF, wie wenn sie selbst in einer ähnlichen emotionalen Situation versetzt waren. Bei geringerer kognitiver Empathie fiel auch die peripherphysiologische Reaktion geringer aus. Stellar et al. (2015) hingegen maßen einen (negativen) Zusammenhang zwischen Reaktion in der HF und Mitgefühl als Komponente von Empathie. Die Gruppe erklärt dies über eine dominierende Aktivierung des Parasympathikus während des Empfindens von Mitgefühl nach Beobachtung des Leidens anderer Menschen.

2.5.2 Elektrodermale Aktivität

Die elektrodermale Aktivität (EDA) misst den elektrischen Leitungswiderstand der Haut (Hautleitfähigkeit) und stellt einen beliebten psychophysiologischen Parameter dar, der den durch eine erhöhte Schweißsekretion herabgesetzten Hautleitwiderstand widerspiegelt (Boucsein, 1988). Es ist bekannt, dass bei erhöhter sympathischer Aktivität, beispielsweise durch körperliche Aktivität oder psychische Erregung, die Schweißsekretion der Drüsen in der Epidermis über

ihre autonome Innervierung ansteigt (Silbernagl et al., 2019). Häufig verwendete Messgrößen, um den Grad der Erregung aufzuzeichnen, sind der tonische Basiswert (SCL, Skin Conductance Level) sowie der phasische Reaktionswert (SCR, Skin Conductance Response) der Hautleitfähigkeit (Dawson et al., 2007). Critchley (2002) fasste bereits 2002 mehrere Arbeiten zusammen, die einen Zusammenhang zwischen bestimmten Hirnarealen und einer peripheren physiologischen Reaktion darstellen konnten. So zum Beispiel Mangina und Beuzeron-Mangina (1996), die über eine direkte elektrische Stimulation von Amygdala, Hippocampus und dem Gyrus cinguli (jeweils Teile des limbischen Systems) eine periphere Reaktion in Form von EDA messen konnten. Andere Studien zeigten wiederum, dass Menschen mit Läsionen im Bereich des Gyrus cinguli eine verringerte peripherphysiologische Reaktion in der EDA zeigten (Tranel und Damasio, 1994; Zahn et al., 1999).

Wie weiter oben bereits dargestellt (Kapitel 2.3.4 Synthetische Sexualhormone), werden bestimmte Hirnareale durch die Einnahme von OK beeinflusst. Eine Erklärung dafür ist die direkte Aktion synthetischer Hormone an Rezeptoren bestimmter Hirnareale. Hinzu kommt, dass die enthaltenen synthetischen Steroide die Ausschüttung der endogenen Steroide über den negativen Feedback-Mechanismus unterdrücken. So sinkt das Blutlevel der endogenen Sexualhormone und damit ihre Bindung und Wirkung an Rezeptoren der verschiedenen Hirnareale. Im limbischen System beispielsweise kommt es dadurch zu einem Mangel an Serotonin, der mit depressiven Verstimmungen einhergehen kann (Cowan und Browning, 2015). Außerdem wurde in Studien gezeigt, dass endogenes Östrogen (ebenfalls über Serotonin im limbischen System) zur Angstreduktion beitragen kann. Dieser Effekt konnte bereits über die Hautleitfähigkeit und Pulsvariabilität gemessen werden (Merz et al., 2012; Montoya und Bos, 2017).

Ein Rückschluss von EDA und HF auf Vorgänge im limbischen System ist deshalb naheliegend, da auch vegetative Reaktionen in der Peripherie dem Einfluss des limbischen Systems unterliegen (Silbernagl et al., 2019). Bedenkt man, dass das limbische System nicht nur in Angstreaktionen eine große Rolle spielt, sondern auch bei der Verarbeitung von Emotionen und beim

Empathieverhalten, so liegt es nahe zu untersuchen, ob es hier einen Zusammenhang gibt. Tatsächlich haben bereits van Wingen et al. (2007) einen Zusammenhang zwischen Progesteronlevel und Amygdala-Aktivität bei Angst, Furcht und Erregung feststellen können. Hinzu kommen die Erkenntnisse von Petersen und Cahill (2015), die zeigen, dass bei Frauen unter OK-Einnahme im Vergleich zu Frauen im natürlichen Zyklus die Amygdala durch visuelle emotionale Stimuli weniger stark aktiviert wird. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass auch die affektive Empathie, das limbische System und die reflektorischen, vegetativen Effekte in der Peripherie in gewisser Weise verknüpft sind.

Auch direkte Zusammenhänge zwischen EDA und Empathie bzw. EDA und Hormonstatus wurden bereits untersucht. So stellten Balconi und Bortolotti (2012) einen (positiven) Zusammenhang zwischen Stärke der SCR und aufgebrachter wie auch selbstberichteter Empathie dar. Smith et al. (2014) bestätigten diesen Effekt und identifizierten darüber die EDA als Maßstab für die sympathische Aktivität des ANS. In den Untersuchungen durch Deuter et al. (2018) stellte sich dieser Zusammenhang hingegen als negativ dar, sodass sich stärkere SCR zeigten, wenn die Studienteilnehmer von geringerer affektiver Empathie berichteten. White und Graham (2018) fanden heraus, dass Frauen in Angstsituationen eine höhere SCR aufweisen, wenn die Östradiolkonzentration in ihrem Blut niedrig ist. Auch Armbruster et al. (2017) untersuchten den Zusammenhang zwischen SCR und affektivem Verhalten unter verschiedenen Hormonkonzentrationen und fanden für Frauen in der follikulären Phase (hormonfreie Verhütung, niedriges Östradiol) eine erhöhte SCR insbesondere in negativen Situationen. Für Frauen unter Einnahme von OK (ebenfalls niedriges Östradiol) konnten sie diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Gamsakhurdashvili et al. (2021b) fanden wie bereits weiter oben beschrieben einen Zusammenhang zwischen Progesteronlevel und SCR. So zeigten die Teilnehmerinnen ihrer Studie in einer späten Zyklusphase (gekennzeichnet durch hohes Progesteron) beim Anblick negativer Bilder stärkere SCR.

Insgesamt stellen sich immer wieder Zusammenhänge dar zwischen empathischem Verhalten, begleitenden peripherphysiologischen Reaktionen (mit

Unterschieden je nach Valenz und Qualität der dargestellten Emotion) und Einflüssen durch verschiedene hormonelle Kontexte. Eine systematische Untersuchung erscheint notwendig, um diese Zusammenhänge besser verstehen und deuten zu können.

2.6 FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN

Empathievermögen und -verhalten spielen eine relevante Rolle in sozialen Interaktionen. Wie bereits aufgeführt zeigen sich Übereinstimmungen in anatomischen Landmarken zentraler Verarbeitung emotionalen und empathischen Verhaltens und den Wirkungsorten endogener sowie synthetischer weiblicher Sexualhormone. Ziel der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie war es daher, mögliche Unterschiede in der Empathiefähigkeit dreier Gruppen unter dem Einfluss verschiedener Hormonlevel zu untersuchen. Dafür beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der übergeordneten Fragestellung, ob der Hormonstatus von Frauen ihre Empathiefähigkeit und die begleitenden peripherphysiologischen Reaktionen beeinflusst.

Zur Untersuchung der übergeordneten Fragestellung wurden die nachfolgenden Hypothesen überprüft.

Hypothesen zur Empathiefähigkeit:

1. Der Hormonstatus von Frauen hat einen Einfluss auf die Empathiefähigkeit.
 - a) Frauen unter längerfristiger Einnahme synthetischer Sexualhormone (OC-Gruppe) zeigen geringere empathische Fähigkeiten als Frauen im natürlichen Zyklus (NC-Gruppe) (Kimmig et al., 2021; Strojny et al., 2021).
 - b) Die stärksten Unterschiede in der Empathiefähigkeit zeigen sich in der affektiven Empathie zwischen Frauen mit niedrigem Östradiollevel im Serum (OC-Gruppe unter OK-Einnahme und fNC-Gruppe in follikulärer Phase) und Frauen mit erhöhtem

Östradiollevel (oNC-Gruppe in periovulatorischer Phase)
(Armbruster et al., 2017; Gamsakhurdashvili et al., 2021b).

Hypothesen zur Peripherphysiologie:

2. Die Unterschiede im empathischen Verhalten werden begleitet von Unterschieden in den peripherphysiologischen Reaktionen der verschiedenen Gruppen.
 - a) Veränderungen der mittleren HF während empathischen Verhaltens stehen im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Empathiefähigkeit (Preston et al., 2007; Balconi und Bortolotti, 2012).
 - b) Bei größerer affektiver Empathie zeigt sich eine erhöhte Reaktion in der Hautleitfähigkeit (SCR) (Balconi und Bortolotti, 2012; Smith et al., 2014).
3. Der Hormonstatus der Probandinnen hat einen Einfluss auf die peripherphysiologischen Reaktionen.
 - a) OC-Probandinnen zeigen eine geringere Reaktion in ihrer HF als NC-Probandinnen (Armbruster et al., 2017).
 - b) Frauen mit niedrigerem Östradiollevel im Serum (OC- und fNC-Gruppe) zeigen eine erhöhte SCR im Vergleich zu Frauen mit erhöhtem Östradiollevel (oNC-Gruppe) (Armbruster et al., 2017; White und Graham, 2018).
4. Während negativem Affekt, ausgelöst durch eine beschriebene Situation negativer Valenz oder die Perspektive der Feindin, zeigen sich stärkere peripherphysiologische Reaktionen als während positivem Affekt (Balconi und Bortolotti, 2012; Jänig und Birbaumer, 2019; Gamsakhurdashvili et al., 2021b).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 GESAMTSTUDIE UND ETHIK

Die vorliegende Dissertationsschrift entstand im Rahmen des DFG-geförderten Projekts „Emotionale Hormone: Der Einfluss endogener vs. synthetischer Geschlechtshormone auf sexuelle Responsivität bei Frauen“. In dem Projekt wurde der Einfluss synthetischer und endogener weiblicher Geschlechtshormone auf sozio-emotionaler Ebene untersucht. Dafür wurden an zwei Messzeitpunkten Verhaltensdaten erhoben und fMRT-Messungen durchgeführt. Im Folgenden wird lediglich auf die für das Promotions-Thema relevanten Methoden und Versuchsabläufe weiter eingegangen. Teile der hier vorliegenden Arbeit wurden vorab publiziert (Kimmig et al., 2022b).

Die Prüfung und Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen (331/2016BO2) und alle Studienteilnehmerinnen gaben ihre informierte Einwilligung zur Teilnahme schriftlich.

3.2 VERSUCHSPERSONEN

Neben der OC-Gruppe wurden zwei Gruppen im natürlichen Zyklus ohne Einnahme hormoneller Kontrazeption in die Studie eingeschlossen. Zum einen eine Gruppe in der frühen follikulären Phase (fNC-Gruppe), da in dieser Phase beide endogenen Eierstockhormone (Progesteron und Östradiol) niedrig sind und dies die Untersuchung des Einflusses synthetischer Sexualhormone ermöglicht. Zum anderen eine Gruppe in ihrer periovulatorischen Phase (oNC-Gruppe; hohe Östradiolspiegel, niedrige Progesteronspiegel), wodurch der Einfluss des endogenen Östradiols untersucht werden konnte.

Für die vorliegende Arbeit wurden 114 Probandinnen im Alter von 18–33 Jahren rekrutiert. 3 Probandinnen mussten von der Analyse ausgeschlossen werden (n = 2 wegen Messungen in der falschen Zyklusphase, n = 1 wegen extremer

Müdigkeit während der Messung), sodass Datensätze von 111 Probandinnen in die Analyse eingeflossen sind. Darunter waren:

- $n_{OC} = 46$ Probandinnen (41.4 %, $m_{Alter} = 24 \pm 3.2$ Jahre) unter längerfristiger (≥ 6 Monate) Einnahme monophasischer OK (mit Ausnahme einer Probandin, die triphasische OK einnahm) befanden sich während der Messung in der aktiven Einnahmephase (Tag 3–21)
- $n_{fNC} = 37$ Probandinnen (33.3 %, $m_{Alter} = 24 \pm 3.3$ Jahre) ohne hormonelle Verhütung (≥ 4 Monate) befanden sich während der Messung in ihrer frühen follikulären Phase (Tag 1–5 der Menstruationsblutung)
- $n_{oNC} = 28$ Probandinnen (25.2 %, $m_{Alter} = 24 \pm 2.7$ Jahre) ohne hormonelle Verhütung (≥ 4 Monate) befanden sich während der Messung in ihrer periovulatorischen Phase (Tag -3 bis +2 um den gemessenen LH-Peak)

Bei den Gruppen mit hormonfreier Verhütung wurde ein Mindestabstand von vier Monaten zur letzten Nutzung hormoneller Verhütung gewählt, da Studien zeigten, dass etwa zwei bis vier Monaten nach Ende einer hormonellen Verhütung der natürliche Zyklus wieder regeneriert sein sollte (Wiegratz et al., 2006; Landersoe et al., 2020).

Die Probandinnen wurden mittels Rundmails des Universitätsverteilers Tübingen, Aushängen und Broschüren in gynäkologischen Praxen, Mensen, Bibliotheken und anderen universitären Gebäuden in Tübingen geworben.

Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie waren Deutschkenntnisse auf Muttersprachenniveau (C1), eine europäischstämmige Herkunft (≥ 75 %), ein Alter zwischen 18 und 35 Jahren, eine Normalgewichtigkeit (BMI 18–25 kg/m²) und eine heterosexuelle sexuelle Orientierung.

Ausschlusskriterien waren die Einnahme einer postkoitalen Kontrazeption („Pille danach“) in den vorausgegangenen 2 Monaten, jegliche hormonelle oder neuroaktive Therapien in den vorausgegangenen 4 Monaten (mit Ausnahme von L-Thyroxin-Einnahme), eine vorausgegangene oder aktuelle Schwangerschaft, eine psychiatrische, neurologische oder gynäkologische Erkrankung (nach DSM IV, SKID, anamnestische Untersuchung) oder andere chronische Erkrankungen, die den Hormonhaushalt beeinflussen könnten, Drogenkonsum, jegliches

nicht-entfernbares Metall im Körper, sowie alle anderen möglichen MRT-Ausschlusskriterien (siehe Anhang „Telefon Screening“). Zusätzliches Kriterium für die Gruppe mit hormonfreier Verhütung war ein regelmäßiger Menstruationszyklus (21–35 Tage) und die Einnahme einer kombinierten, monophasischen Pille für die Gruppe mit OK-Einnahme. Ein Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Vor Versuchsbeginn wurde den Probandinnen per E-Mail eine ausführliche Studienbeschreibung zugesendet. Pro MRT-Termin gab es eine Entschädigung von 50 € (100 € wurden nach Vollendung der Messtermine als Summe ausgezahlt).

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Ein- und Ausschlusskriterien	Gültige Werte
Alter	18–35 Jahre
BMI	18–25 kg/m ²
Sprache	Deutsch auf Muttersprachenniveau
Geschlecht	weiblich
Einnahme der „Pille danach“	nicht innerhalb der letzten 2 Monate
Zykluslänge	21–35 Tage
Psychiatrische/ neurologische Vorerkrankungen	keine
Hormonbehandlung, Hormonhaushalt beeinflussende Behandlungen	nicht innerhalb der letzten 3 Monate
bei OK Einnahme	Beginn vor ≥ 6 Monaten
Schwangerschaft	weder vorausgegangen noch aktuell
Tattoos	keine im Kopf-Hals-Bereich, keine größeren am restlichen Körper
Metall	keins, außer Retainer über max. 4 Zähne
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	keine

3.3 VORUNTERSUCHUNG

Nach einem erfolgten Telefonscreening mit Abfrage der häufigsten Ausschlusskriterien, wurden die Probandinnen zu einem Screeningtermin (Gesamtdauer ca. 45–60 Minuten) in die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Calwerstraße 14, Tübingen) eingeladen. Dieser erste Termin begann damit, dass die Frauen noch einmal ausführlich über den Studienablauf aufgeklärt und ihre schriftliche Einwilligung eingeholt wurden. In einem Screening-Interview wurden die Ein- und Ausschlusskriterien noch einmal detailliert abgefragt.

Im Anschluss wurden der Wortschatztest (WST) zur Testung der verbalen Intelligenz (Schmidt und Metzler, 1992), der Trail Making Test (TMT) zur Testung der Hirnfunktionsleistungen und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit (Reitan, 1992) und schließlich durch geschulte Mitarbeiterinnen das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) zum Ausschluss psychiatrischer Vorerkrankungen (Wittchen et al., 1997) durchgeführt.

Weiterhin wurden per Fragebögen am Laptop mittels SoSci Survey (Leiner, 2019) Informationen zu soziodemographischen Daten (Alter, Größe, Gewicht, Bildung, Herkunft, Muttersprache, sexuelle Orientierung, Beziehungsstatus, etc.) und bezüglich der gynäkologischen Historie erfragt, wie bspw. zum Menstruationszyklus und der Kontrazeption sowie zu Schwangerschaften und Krankheiten (z.B. PCOS und PMS). Zur Prüfung prämenstrueller Symptome wurde auf das Screening-Instrument für prämenstruelle Symptome (SIPS, deutsche Version des Premenstrual Symptoms Screening Tool) zurückgegriffen (Bentz et al., 2012).

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht zum zeitlichen Ablauf eines Screeningtermins. Erst nachdem die Erfüllung aller Kriterien festgestellt wurde, wurden die Probandinnen zum anschließenden Studientermin eingeladen.

Tabelle 3: Chronologischer Ablauf Screeningtermin (Uhrzeiten beispielhaft)

Zeit	Aufgabe
13:00 Uhr	Ankunft in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Ausfüllen der Einverständniserklärung und Klären von Fragen

13:10 Uhr	Prüfung MRT-Fähigkeit
13:15 Uhr	WST (Testung der verbalen Intelligenz)
13:20 Uhr	TMT (Testung der Hirnfunktionsleistungen und kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit)
13:25 Uhr	SKID (Ausschluss psychischer Vorerkrankungen)
13:35 Uhr	ScoSci Survey-Fragebogen am Laptop: • soziodemographische Daten • gynäkologische Anamnese • SIPS (Prüfung prämenstrueller Symptome)
13:50 Uhr	Verlassen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Ende des Screeningtermins

3.4 FESTLEGUNG DER MESSZEITPUNKTE

Die Probandinnen wurden gebeten, spätestens ab dem Screeningzeitpunkt ihren Menstruationszyklus genau zu tracken, um die individuelle Zykluslänge sowie den Zeitpunkt bzw. die Länge von Eisprung, Follikel und Lutealphase abschätzen zu können.

Den Frauen der oNC-Gruppe wurden Ovulationsteststreifen (self-diagnostics, nal von minden GmbH, Regensburg) mitgegeben. Anhand der LH-Konzentration im Urin zeigen diese ab einem Wert von 30 mIU/ml ein positives Ergebnis an (ähnlich einem Schwangerschaftstest). Mit der Testung sollte einige Tage vor vermutetem Eisprung gestartet werden und zur Mitbeurteilung der Ergebnisse Fotos der Tests per E-Mail an die Versuchsleitung geschickt werden. Im gleichen Schritt konnte bei positivem Ergebnis ein zeitnahe Messtermin festgelegt werden, damit die Messung bei möglichst hohem Östradiolspiegel stattfinden konnte.

Die Frauen der fNC-Gruppe wurden darum gebeten bei Einsetzen ihrer Menstruationsblutung eine E-Mail an die Versuchsleitung zu senden, um einen Messtermin am zweiten bis fünften Tag der Blutung festzulegen.

Die Frauen der OC-Gruppe wurden ab Tag drei der aktiven Einnahmephase zu einem Messtermin eingeladen. So konnte von einem ausreichenden Spiegel der synthetischen Hormone ausgegangen werden.

3.5 ALLGEMEINER VERSUCHSAUFBAU

Am Messtermin wurden zunächst die ersten Fragebögen zu Änderungen zum Screeningtermin und zur Beurteilung der aktuellen Stimmung (PANAS, Positive And Negative Affect Schedule) (Watson et al., 1988) in Papierform ausgefüllt. Anschließend erfolgten die ersten Aufgaben (zur Emotionserkennung sowie eine Rating- und Eyetracking-Messung bei erotischem Bildmaterial). Es folgte die Blutentnahme (zur Bestimmung der Plasmahormone, siehe Kapitel 3.7 Blutentnahme). Im Anschluss daran eine weitere Reihe an Fragebögen am Laptop über Sosci Survey (Leiner, 2019) zur Beurteilung depressiver Tendenzen (BDI-II, Beck Depression Inventar, (Hautzinger et al., 2006), der aktuellen Angst und generellen Ängstlichkeit (STAI, State Trait Anxiety Inventory, (Laux et al., 1981), sowie zum Empathievermögen der Probandinnen (SPF, Saarbrückener Persönlichkeitsfragebogen, (Paulus, 2009).

Im Anschluss verlegte sich der Versuchsaufbau von der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Calwerstraße 14, Tübingen) zum (f)MRT in der Medizinischen Klinik (Otfried-Müller-Straße 51, Tübingen). Der Weg wurde mit dem Patientenbus, einem Stadtbus oder zu Fuß (ca. 20 Minuten) zurückgelegt. Nach einer weiteren Aufklärung bezüglich der Messung im (f)MRT erfolgte die Vorbereitung und Lagerung der Probandin im Scanner.

Hier begann die Messung mit einer Anatomischen Messung des Kopfes (ca. 8 Minuten) und einem Resting State-Scan (ca. 8 Minuten). Daraufhin folgten in pseudorandomisierter Reihenfolge der Textbasierte Empathie Test und die zwei Aufgaben zum sexuellen Annährungs- und Vermeidungsverhalten (jeweils ca. 14 Minuten). Dabei wurde durch die Pseudorandomisierung sichergestellt, dass die Anzahl der unterschiedlichen Reihenfolgen in den jeweiligen Hormongruppen gleich groß blieb. Die physiologischen Daten in Form von Herzratenvariabilität und Elektrodermaler Aktivität wurden während der ganzen Messung im MRT abgeleitet, finden hier aber nur zum Zeitpunkt der Aufgabe zum Empathieverhalten Beachtung.

Nach Abschluss der Messungen wurden die Probandinnen aus dem Scanner geholt, nach ihrem Empfinden und offenen Fragen befragt. Anschließend war der erste Messtermin nach einem Zeitaufwand von etwa drei Stunden beendet. Eine

Übersicht zum zeitlichen Ablauf eines Messtermins kann Tabelle 4 entnommen werden.

Der Ablauf des zweiten Messtermins stimmte mit dem ersten weitgehend überein. Abweichend sollten die Probandinnen ein Formular zu ihren Kontoverbindungsdaten und einen Feedback-Fragebogen zur Studie ausfüllen. Die Aufgabe zum Empathieverhalten entfiel beim zweiten Termin für die NC-Gruppen, weshalb im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit nicht weiter auf diesen eingegangen wird und nur die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen aus dem ersten Messtermin verglichen werden.

Tabelle 4: Chronologischer Ablauf Messtermin (Uhrzeiten beispielhaft)

Zeit	Aufgabe
13:00 Uhr	Ankunft in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
13:02 Uhr	Ausfüllen Fragebögen: • Änderungen zum Screeningtermin • PANAS t0 (Beurteilung der aktuellen Stimmung)
13:06 Uhr	Emotionserkennungstest
13:11 Uhr	Rating- und Eyetracking-Messung: erotisches Bildmaterial
13:24 Uhr	Blutentnahme
13:30 Uhr	Fragebögen über SoSci Survey am Laptop: • BDI-II (Beurteilung depressiver Tendenzen) • STAI (Messung der aktuellen Angst und generellen Ängstlichkeit) • SPF (Messung des Empathievermögens)
13:55 Uhr	Transfer Klinik – MRT
14:20 Uhr	PANAS t1
14:23 Uhr	Aufklärung MRT Aufgaben ein erstes Mal lesen und besprechen Vorbereiten für MRT: Elektroden, Metalldetektor
14:35 Uhr	Probandin wird in den Scanner gelegt
14:40 Uhr	Anatomische Messung
14:45 Uhr	Resting State-Messung
14:57 Uhr	Sexuelles Annährungs- und Vermeidungsverhalten
15:20 Uhr	Textbasierter Empathie Test

15:50 Uhr	Probandin kommt aus dem MRT Ausfüllen Fragebögen: • PANAS t2 • Nachbefragungsbogen, Kontodaten (nur 2. Messtermin)
16:00 Uhr	Ende des Versuchstermins

3.6 ERLÄUTERUNG DER TESTVERFAHREN UND FRAGEBÖGEN

Zur Charakterisierung der Stichprobe kamen neben den Fragebögen zur Erfassung der soziodemographischen Daten weitere psychometrische Testverfahren zur Anwendung, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen sicherzustellen. Diese werden im Folgenden genauer erläutert. Da alle genutzten Testverfahren ohne festes Zeitlimit arbeiten, sind die dargestellten Zeitangaben als grobe Richtwerte zu sehen.

3.6.1 Testverfahren zur Stichprobenbeschreibung

Wortschatztest

Der Wortschatztest (WST) dient der Einschätzung verbaler Intelligenz (Schmidt und Metzler, 1992). Dafür müssen die Probandinnen aus einer Zeile mit sechs Wörtern ein reales Wort (das Zielwort) unter fünf Distraktoren erkennen, wobei jedes richtig erkannte Wort einen Punkt gibt. Der Test besteht aus 42 Zeilen mit aufsteigendem Schwierigkeitsniveau. Anhand der erreichten Punktzahl wird der Grad der verbalen Intelligenz eingeschätzt. Die Bearbeitung soll in eigener Geschwindigkeit ohne Zeitlimit stattfinden. Die Testdurchführung dauert etwa fünf Minuten.

Trail Marking Test

Der Trail Marking Test (TMT) dient der Testung von Hirnfunktionsleistungen und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit (Reitan, 1992). Für Part A erhält die Probandin ein Blatt Papier, auf dem 25 durchnummerierte Kreise zu sehen sind, die sie in aufsteigender Reihenfolge und möglichst kurzer Zeit miteinander

verbinden muss. Auf dem Blatt für Part B sind wieder 25 Kreise abgebildet. Dieses Mal durchnummeriert bis 13 bzw. von A bis L beschriftet. Zur Durchführung müssen wieder möglichst schnell die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge abwechselnd mit den Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge verbunden werden. Bei einem Fehler in der Durchführung wird die Probandin durch die Versuchsleitung auf diesen hingewiesen und muss zur zuletzt richtig verbundenen Zahl beziehungsweise Buchstabe zurückkehren. Um die kognitive Flexibilität der Probandin zu ermitteln, wurde schließlich die Zeit von Part B von der Zeit von Part A subtrahiert (TMT B-A) (Corrigan und Hinkeldey, 1987). Die Testdurchführung dauert fünf Minuten.

State Trait Anxiety Inventory

Der State Trait Anxiety Inventory (STAI) erhebt den aktuellen Angstzustand (STAI-s, State) im befragten Moment sowie die generelle Ängstlichkeit (STAI-t, Trait) der Person (Laux et al., 1981). Dafür gibt es zwei Fragebögen mit jeweils 20 Items. Der Fragebogen zum aktuellen Angstzustand beschreibt zehn positive bzw. zehn negative emotionale Zustände, die von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) bewertet werden müssen. Der Fragebogen zur generellen Ängstlichkeit beschreibt 13 positive und sieben negative Eigenschaften, die von eins (fast nie) bis vier (fast immer) bewertet werden müssen. Alle 40 Items sollen möglichst spontan beantwortet werden. Zur Auswertung wird je ein Summenwert aus den beiden Skalen gebildet, wobei ein geringer Wert mit einer geringeren Ausprägung der aktuellen Angst bzw. generellen Ängstlichkeit einher geht. Die Durchführungsdauer beträgt etwa sechs bis acht Minuten.

Positive And Negative Affect Schedule

Der Positive And Negative Affect Schedule (PANAS) ist ein Fragebogen, der der Einschätzung der aktuellen Stimmung dient (Watson et al., 1988), die von uns genutzte deutsche Version wurde übersetzt von Breyer und Bluemke (2016). Der Fragebogen beschreibt zehn positive und zehn negative Adjektive, die verschiedene Gefühle oder Empfindungen beschreiben und von eins (ganz wenig oder gar nicht) bis fünf (äußerst) bewertet werden sollen. Die Auswertung zur aktuellen Stimmung erfolgt getrennt durch Bildung zweier Summenwerte aus

den Antworten zu den positiven beziehungsweise negativen Adjektiven. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa vier Minuten.

Beck Depression Inventar-II

Der Beck Depression Inventar II (BDI-II) stellt die überarbeitete deutsche Version eines Fragebogens zur Beurteilung depressiver Symptome der vorausgegangenen zwei Wochen dar (Hautzinger et al., 2006). Dafür werden der Probandin 21 Fragen gestellt, die verschiedene Symptome einer Depression abbilden und von null (gar nicht) bis drei (immer) bewertet werden sollen. Zur Auswertung wird ein Summenwert berechnet, wobei ein Wert von 18 als Schwellenwert gilt und bei Werten darüber die Symptomatik als klinisch relevant eingestuft wird (Dorsch und Wirtz, 2020). Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa sechs bis acht Minuten.

3.6.2 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen

Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) ist ein Fragebogen zur Messung der Empathiefähigkeit (Paulus, 2009). Es handelt sich um eine deutsche Version des englischsprachigen Interpersonal Reactivity Index (IRI) (Davis, 1980). Der Probandin werden mit dem Fragebogen 20 Aussagen vorgelegt, die verschiedene Eigenschaften oder Reaktionen in bestimmten Situationen beschreiben und von eins (trifft gar nicht zu) bis fünf (trifft sehr gut zu) bewertet werden sollen. Der gebildete Summenwert soll das Empathievermögen der Probandin widerspiegeln, wobei die Bewertung nach dem selbsteingeschätzten empathischen Verhalten erfolgt.

Zur Auswertung werden die 20 Items in vier Subgruppen unterteilt:

- *personal distress* – beschreibt das Verspüren negativer Gefühle bei Vorstellung anderer in negativen Situationen (persönliche Belastung)
- *perspective taking* – beschreibt das Vermögen, sich kognitiv in andere Gefühlslage zu versetzen (Perspektivübernahme)
- *fantasy scale* – beschreibt die Fähigkeit, sich in emotionale Situationen von Figuren aus Romanen oder Filmen einzufühlen (Fantasie-Skala)

- *empathic concern* – beschreibt die affektive Anteilnahme an Gefühlen anderer Personen (emotionale Anteilnahme)

Zur Einschätzung der Empathiefähigkeit wird nach Paulus (2012) ein Summenwert aus den Subgruppen *perspective taking*, *fantasy scale* und *empathic concern* gebildet. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa fünf bis sieben Minuten.

3.6.3 Textbasierter Empathie Test

Für die Untersuchung der affektiven und kognitiven Komponente der Empathiefähigkeit, wurde auf eine satzbasierte Aufgabe zurückgegriffen, die ähnlich schon einmal in unserer Arbeitsgruppe genutzt wurde (Kimmig et al., 2021). Hierdurch soll verhindert werden, dass die zwei Komponenten beeinflusst werden von sensorischen Effekten oder emotionalen Einflüssen, wie es bei foto- oder videobasierten Aufgaben der Fall wäre.

Während die Probandin im MRT lag, wurden ihr verschiedene kurze Situationen in Textform präsentiert, die aus dem alltäglichen Leben stammen könnten. Dabei wurde in drei Blöcken jeweils eine Perspektive präsentiert: die eigene Perspektive (angekündigt durch ein „=“), die einer Freundin (angekündigt durch ein „+“) oder die einer Feindin (angekündigt durch ein „-“). Dabei wurden die Frauen dazu angehalten, sich für die Perspektive der Freundin und Feindin eine bestimmte Person vorzustellen, die eine Reihe an Kriterien erfüllt (Freundin: verlässlich, vertrauenswürdig, humorvoll; Feindin: nicht gemocht, arrogant, konfliktbeladene, auf Abstand bedachte Beziehung). In jeder Perspektive wurden drei positive Emotionen (Glück, Erotik, Dankbarkeit) und drei negative Emotionen (Wut, Ekel, Angst) dargestellt. Ein Aufgabenbeispiel des Textbasierter Empathie Tests (TET) aus dem Block zur Perspektive der Freundin ist in Abbildung 1 dargestellt.

Jede Situation wurde sechs Sekunden lang eingeblendet und die Probandin sollte sich die jeweilige Zielperson (Selbst, Freundin, Feindin) in dieser Situation vorstellen. Es folgte ein Fixationskreuz (250 ms) und darauf eine visuelle Analogskala (VAS, von sehr negativ -100 bis sehr positiv +100) anhand derer

bewertet werden sollte, wie sich die Zielperson in der beschriebenen Situation fühlt. Bei den Sätzen zur Perspektive Selbst sollte die Probandin also angeben wie positiv, negativ oder neutral sie sich in der beschriebenen Situation fühlen würde. Bei den Sätzen, die sich auf die Freundin bzw. Feindin bezogen, sollte die Probandin zunächst angeben, wie sich die andere Person in der Situation mutmaßlich fühlen würde (kognitive Empathie) und im Anschluss angeben, wie sie sich selbst beim Vorstellen dieser Situation gefühlt hat (affektive Empathie). Bevor eine nächste Situation beschrieben wurde, gab es eine Intervallzeit von drei bis acht Sekunden mit einer mittleren Dauer von fünf Sekunden.

Um die Aufgabe zu bearbeiten, hatten die Probandinnen eine Tastatur auf der rechten Hüfte befestigt, mithilfe derer sie den Cursor auf der Skala bewegen und einloggen konnten.

Die Bearbeitungsdauer der Aufgabe beträgt etwa 30 Minuten.

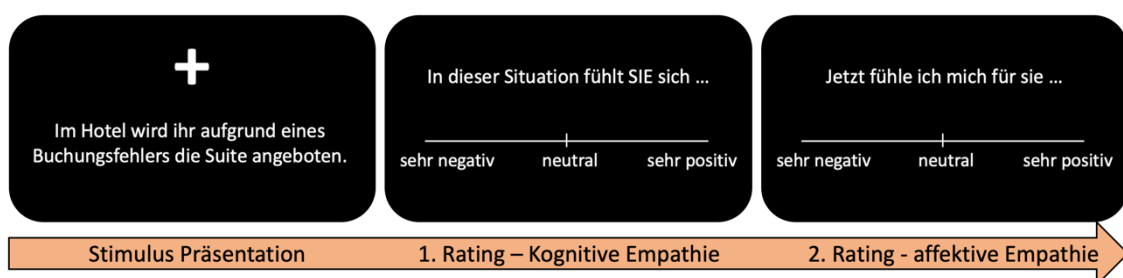


Abbildung 1: Textbasierter Empathie Test - Beispiel aus dem Block *Perspektive Freundin*

3.7 BLUTENTNAHME

Für die Messung von Östradiol, Progesteron, Testosteron und der synthetischen Sexualhormone der OK (Ethinylestradiol, Dienogest, Levonorgestrel, Nomegestrol, Chlormadinonacetat) wurden zu Beginn des Versuchstermins 2 Sarstedt Monovetten EDTA KE/9 ml venösen Bluts von geschultem Personal entnommen. Die Punktionsstelle in der Ellenbeuge wurde dafür desinfiziert und die Blutentnahme mithilfe von Safety-Multifly-Kanülen durchgeführt.

Eine der beiden Blutproben wurde im Anschluss für 15 Minuten bei 4400 Upm (2078 g) zentrifugiert. Nach Absetzen der korpuskulären Bestandteile wurden 5 x 750 µl Plasma pipettiert und in jeweils ein Schraubröhrchen gefüllt, sodass

diese zur Analyse ins Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen gesendet werden können. Die erste Monovette wurde mit Phosphate Buffered Saline (PBS, pH 7,4) wieder aufgefüllt. Die zweite Monovette wurde zur Untersuchung von Merkmalen der Epigenetik eingelagert.

Insgesamt hat die Verarbeitung der Blutprodukte maximal 30 Minuten gedauert, bis sie bei -70 °C in den Laborräumen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie bis zum Weitertransport gelagert wurden. Die weitere Analyse fand im Pharmazeutischen Institut (AG Prof. Lämmerhofer) der Universität Tübingen mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) statt. Die Plasmakonzentrationen von Östradiol, Progesteron, Ethinylestradiol und dem jeweiligen synthetischen Gestagen wurden mit einem Agilent 1290 Infinity II UHPLC (Agilent Technologies, Deutschland), der mit einem QTRAP 4500 Massenspektrometer (Sciex, USA) gekoppelt war, analysiert. Die Quantifizierung der Hormone erfolgte mittels kalibrierter Surrogatmethode (Li und Cohen, 2003; Drotleff et al., 2018).

3.8 PERIPHERPHYSIOLOGIE

Die Messung von HF und EDA während der Empathieaufgabe diente dem Ziel die reflektorische, physiologische Erregung visualisiert darzustellen und damit die affektive von der kognitiven Empathie objektiver und damit besser abgrenzen zu können.

Zur Erfassung der Daten nutzten wir ein MR-kompatibles Biopac MP160 System mit einem PPG100C-MRI Photo Plethysmogram Verstärker (Biopac Systems Inc., Santa Barbara, United States). Dafür wurden der Probandin jeweils an den Fingerkuppen der nicht-dominanten Hand zwei Einwegelektroden (BIOPAC EL507, Silber-Silberchlorid, Ag/AgCl-Elektroden) zur Messung der Hautleitfähigkeit an Mittel- und Ringfinger und das Pulsometer zur Pulsmessung am Zeigefinger befestigt. Dabei wurde eine bipolare Spannung mit 5000 Hz genutzt und mit einer Abtastrate von 1000 Hz gemessen.

Die Teilnehmerinnen wurden gebeten, die Hand während der Messung so ruhig wie ihnen möglich zu halten, um Störfaktoren zu minimieren. Um bei

Messterminen im Winter die kalten Temperaturen auszugleichen und eine Durchblutung der Finger bis in die Fingerspitzen weitestmöglich sicherzustellen, nutzten wir handelsübliche Pulswärmer an der mit Elektroden bestückten Hand.

3.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die Datenanalyse wurden die Programme *Statistical Package for Social Sciences Statistics* Version 29 (SPSS Statistics, IBM, New York, USA) und *MATLAB* (Version R2021a, The Math Works, Natick, MA) genutzt. Ein Signifikanzlevel von $\alpha = 0.05$ wurde festgelegt, damit kann bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0.05$ die Nullhypothese verworfen werden. Die Datenerhebung erfolgte in einem quasiexperimentellem Studiendesign, da natürlich vorkommende Gruppen untersucht wurden.

Die Voraussetzungen zur Durchführung von Varianzanalysen wurden wie folgt überprüft: Die Variablen bzw. ihre Residuen wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests auf Normalverteilung geprüft ($p > 0.05$). Zur Überprüfung der Sphärizität wurde der Mauchly-Test angewendet ($p > 0.05$), bei Bedarf wurden die Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser (bei $\epsilon \leq 0.75$) bzw. nach Huynh-Feld (bei $\epsilon > 0.75$) korrigiert. Die Varianzhomogenität wurde mithilfe des Levene-Tests überprüft ($p > 0.05$). Zur Überprüfung der Gleichheit der Kovarianzenmatrizen wurde der Box-Test angewendet, wobei hier von einigen Autoren ein Signifikanzniveau von $p < 0.001$ empfohlen wird (Warner, 2013; Verma, 2016), sodass wir bei allen ausgewerteten Daten von gegebener Homogenität der Kovarianzenmatrizen ausgehen konnten.

Wenn nicht anders angegeben wurden alle obenstehenden Voraussetzungen einer Varianzanalyse erfüllt. Signifikante Ergebnisse der ANOVA wurden mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc Tests, bei nicht gegebener Normalverteilung mittels Mann-Whitney-U-Tests, genauer untersucht. Die Effektgröße $p\eta^2$ (partielles Eta-Quadrat) wird für signifikante Ergebnisse angegeben.

3.9.1 Stichprobe

Um die Stichprobe zu charakterisieren und die Vergleichbarkeit der Gruppen zu überprüfen, wurden die Gruppenunterschiede berechnet für Alter, Bildungsniveau, verbale Intelligenz (WST), kognitive Flexibilität (TMT B-A) (Corrigan und Hinkeldey, 1987), aktuelle Stimmung (PANAS, BDI-II) und zur aktuellen Angst (STAI-s). Der PANAS-Fragebogen wurde während des gesamten Versuchsablaufs drei Mal ausgefüllt (zu Beginn des Messtermins, bevor die Probandin ins MRT gelegt wurde und am Ende des Versuchstags). In die Auswertung dieser Arbeit bzw. der Stichprobe fällt lediglich die Bewertung des PANAS t1 (zum Zeitpunkt vor dem MRT bzw. der Empathieaufgabe).

Das Bildungsniveau als kategoriale Variable (niedrig = keine Hochschulzugangsberechtigung, hoch = Hochschulabschluss) wurde durch den χ^2 -Test verglichen. Die restlichen Variablen befanden sich auf Skalenebene. Alle normalverteilten Variablen (Alter, STAI, PANAS positiv) wurden bei gegebener Varianzhomogenität mit einer einfaktoriellen ANOVA analysiert.

Alle nicht-normalverteilten Variablen (WST, TMT B-A, PANAS negativ, BDI-II) wurden bei gegebener Varianzhomogenität mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test verglichen.

3.9.2 Hormonspiegel

Um die verschiedenen hormonellen Zustände der Frauen und ihrer Gruppen zu bestätigen, wurden die Gruppenunterschiede der Hormonspiegel geprüft. Für die OC-Gruppe wurden die Spiegel der endogenen und synthetischen Hormone (endogenes Östradiol + synthetisches Ethinylestradiol, bzw. endogenes Progesteron + synthetisches Gestagen) jeweils addiert, um die Summenwerte mit den Hormonkonzentrationen der NC-Gruppen zu vergleichen.

Für die Analyse wurden die Daten zu den endogenen (Östradiol, Progesteron, Testosteron) und synthetischen (Ethinylestradiol, Gestagene) Hormonen zunächst auf Normalverteilung (per Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest) und Varianzhomogenität (per Levene-Test) geprüft. Da weder Normalverteilung noch Homogenität der Varianzen gegeben waren, wurden die Konzentrationen der

Hormone mittels Kruskal-Wallis-Test auf Gruppenunterschiede untersucht. Post-hoc wurden die Gruppenunterschiede mittels Bonferroni-korrigierter paarweiser Vergleiche überprüft.

3.9.3 Empathiefähigkeit

Selbsteingeschätzte Empathie

Für die Auswertung des Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogens (SPF) zur Messung von Empathie wurde zunächst für die vier Subgruppen ein Summenwert aus den jeweils vier Items pro Gruppe berechnet. Der Wert für die selbstberichtete Empathie wurde als Summe aus den Subgruppen *perspective taking*, *fantasy scale* und *empathic concern* gebildet (also alle Skalen außer *personal distress*). Im Anschluss wurden mögliche Gruppenunterschiede untersucht, indem eine einfaktorielle ANOVA (bei gegebener Normalverteilung; für den Summenwert der selbstberichteten Empathie) bzw. nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Tests (bei nicht-gegebener Normalverteilung; für *perspective taking*, *fantasy scale*, *empathic concern*, *personal distress*) durchgeführt wurden. Die Ergebnisse wurden bei multiplen Testungen für die Subskalen und bei Gruppenvergleichen post-hoc Bonferroni-korrigiert.

Empathisches Verhalten

Die Ratings aus dem TET zur mittleren kognitiven (wie fühlt sich die Freundin/Feindin in der beschriebenen Situation) und affektiven (wie fühlt sich die Probandin, während sie sich die Freundin/Feindin in der beschriebenen Situation vorstellt) Empathie wurden jeweils in einer mixed ANOVA berechnet. Dabei stellte die Gruppe (OC, fNC, oNC) den Zwischensubjektfaktor, die Perspektive (Selbst, Freundin, Feindin) und Valenz (positiv, negativ) die Innersubjektfaktoren dar. Die eigene Perspektive (wie fühlt sich die Probandin selbst in der beschriebenen Situation) wurde als Referenz für die eigene emotionale Reaktivität im Vergleich zu den anderen Bewertungen herangezogen. Die Ratings für negative Emotionen (gemittelte Werte für Wut, Ekel, Angst pro Zielperson) wurden invertiert (mit -1 multipliziert), um positive und negative Emotionen auf einer Skala über den Grad der Emotionalität zu erhalten.

Signifikante Ergebnisse wurden mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc Tests genauer untersucht.

3.9.4 Mittlere Herzfrequenz

Vorverarbeitung

Für die Analyse der Herzfrequenz-Daten wurden MATLAB-Skripte genutzt, angelehnt an das Verfahren von Choi und Shin (2018). So konnten Plethysmographie-Signalspitzen (R-Peaks) während der Empathieaufgabe automatisch identifiziert werden. Dabei wurden Maximalwerte als Peak (maximale Spitze) ausgewählt, bei denen vorangehende Werte niedriger als der Mittelwert plus 20 % der Standardabweichung des Signals waren. Im Anschluss fand eine visuelle Überprüfung statt, fehlende Peaks wurden zugefügt, falsch erkannte Peaks (bspw. aufgrund von Bewegungsartefakten) wurden entfernt.

Die Herzfrequenz der Probandinnen wurde für jede Bedingung gemittelt (Selbst positiv, Selbst negativ, Freundin positiv, Freundin negativ, Feindin positiv, Feindin negativ), dabei gingen in die Berechnung lediglich die Daten für die Dauer der jeweiligen Stimuluspräsentation mit ein, die Herzfrequenzdaten der Bewertungsphasen bleiben außen vor. Peaks, die von ektopischen Inter-Schlag-Intervallen (IBI; 130 % größer oder 70 % kleiner als das mittlere IBI der gesamten Aufzeichnung) umgeben waren, wurden von den Berechnungen ausgeschlossen, da diese potenziell durch fehlende oder falsche Erkennung von R-Peaks entstehen können. Für die Analyse erfolgte eine Basislinien-Korrektur durch Division der aufgabenbezogenen Herzfrequenz durch die Basislinien-Herzfrequenz (aufgenommen während Instruktionen und Fixationskreuz).

Statistik

Der verwendete Datensatz umfasste $n = 111$ Probandinnen ($n_{OC} = 46$, $n_{fNC} = 37$, $n_{oNC} = 28$). Um die Hypothesen zur Auswirkung auf die periphere Physiologie zu untersuchen, wurden $3 \times 3 \times 2$ mixed ANOVAs durchgeführt (wieder mit der Gruppe als Zwischensubjektfaktor, der Perspektive und Valenz als Innersubjektfaktoren). Die drei Faktoren sind unabhängig und nominalskaliert. Die abhängigen Variablen (HF und SCR) waren intervallskaliert. Die Residuen

aller Variablen folgten einer Normalverteilung. Alle signifikanten Ergebnisse der ANOVA wurden mittels Bonferroni-korrigierter parametrischer post-hoc Tests genauer untersucht.

3.9.5 Elektrodermale Aktivität (EDA)

Vorverarbeitung

Zur Analyse der EDA-Daten, wurden diese mittels *MATLAB* (Version R2021a, The Math Works, Natick, MA) exportiert und mit der *Ledalab*© Software (Version 3.4.9, Leipzig, Deutschland) weiterverarbeitet (Benedek und Kaernbach, 2010). Dafür wurden die Daten zunächst auf 10 Hz komprimiert. Die Continuous Decomposition Analysis (CDA) in Ledalab ermöglicht die Zerlegung der Daten in ihre tonischen (SCL) und phasischen (SCR) Komponenten. Die SCR wurden definiert als Amplituden mit einem minimalen Ausschlag von 0,01 μ S in einem Zeitfenster 1–6 Sekunden nach Stimulusbeginn auftretend (angelehnt an das gewählte Zeitfenster zur Auswertung der mittleren HF in unserer Publikation (Kimmig et al., 2022b)). Im Anschluss fand eine visuelle Überprüfung statt, bei der Datensätze aussortiert wurden, wenn sie einen extremen durch das MRT induzierten Trend aufzeigten, die Kurve der tonischen Aktivität negativ verlief oder zu starke Bewegungsartefakte festgestellt wurden (Dawson et al., 2007). 30 Datensätze mussten aufgrund schlechter oder fehlender Signale ausgeschlossen werden, sodass in die statistische Auswertung insgesamt Daten von $n = 81$ ($n_{OC} = 31$, $n_{fNC} = 28$, $n_{oNC} = 22$) Probandinnen eingeschlossen werden konnten.

Da die Qualität der Daten zur EDA nicht optimal war, wurden bei einer zweiten, strengeren visuellen Prüfung 28 weitere Datensätze wegen Artefakten aus der statistischen Analyse ausgeschlossen und die Analyse wiederholt. Damit sollte überprüft werden, ob sich so möglicherweise andere Tendenzen zeigen. Da sich im Vergleich zu dem größeren Datensatz kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen zeigte, werden lediglich die Ergebnisse zu den Auswertungen detailliert berichtet, in die mehr Daten eingeflossen sind.

Statistik

Für eine möglichst fehlerfreie Interpretation der Ergebnisse wird empfohlen, eine mixed ANOVA auf annähernd normalverteilte Variablen anzuwenden. Die meisten Autoren zeigen aber Belege für eine Robustheit der mixed ANOVA gegenüber Verletzungen des Kriteriums der Normalverteilung der Variablen (Lumley et al., 2002; Blanca et al., 2017). Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest war für die Residuen aller Variablen signifikant (alle $p < 0.001$), Normalverteilung war also nicht gegeben. Aufgrund dessen, in Kombination mit der nicht optimalen Qualität der Daten, haben wir uns zunächst dazu entschieden, die Daten mithilfe verschiedener Powertransformationen (logarithmische, Quadratwurzel- und Box-Cox Transformationen) auszuwerten (O'Hara und Kotze, 2010; Weiß, 2019). Diese zeigten aber entweder ein Overfitting (Überanpassung) oder hatten keinen Effekt auf die Streuung der Daten. Für die weitere Analyse stützten wir uns also auf die Eigenschaft der Robustheit einer mixed ANOVA gegenüber Verletzungen der Normalverteilung und es wurde mit den nicht-transformierten Daten fortgefahren.

Da keine Varianzhomogenität gegeben war und sich sowohl beim Faktor Valenz als auch der Perspektive kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, wurde zur weiteren Analyse des Gruppeneffekts auf nicht-parametrische Tests zurückgegriffen. Dafür wurde in der posthoc-Analyse zunächst der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der auf einen Vergleich der Mediane zweier Stichproben abzielt. Nach visueller Überprüfung der Verteilung wurde zur weiteren explorativen Analyse des Gruppeneffekts der Kolmogorov-Smirnov-Zweistichprobentest angewandt, um die Form der Verteilungen im Vergleich darzustellen (Dodge, 2008). Die Ergebnisse wurden einer Bonferroni-Korrektur für multiples Testen unterzogen.

3.9.6 Korrelationsanalysen

Zuvor wurden das empathische Verhalten und die peripherphysiologischen Reaktionen zwischen und innerhalb der Gruppen untersucht. Dabei wurden im Vergleich der Frauen mit unterschiedlicher Kontrazeption Gruppeneffekte lediglich zwischen der OC- und oNC-Gruppe, nicht aber zwischen der OC- und

fNC-Gruppe gefunden. Entsprechend konzentrierten sich die Korrelationsanalysen nur auf dieses Verhältnis. Um die festgestellten Gruppeneffekte genauer zu untersuchen und Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Messmodalitäten zu prüfen und somit ein besseres Gesamtbild zu erhalten, wurden explorative Korrelationsanalysen für die OC- und oNC-Gruppe durchgeführt. Dafür wurde untersucht, ob sich Korrelationen zeigen zwischen dem empathischen Verhalten (kognitiv und affektiv) und den peripheren physiologischen Reaktionen (Herzfrequenz und Hautleitfähigkeit) während der verschiedenen beschriebenen Perspektiven (Selbst, Freundin und Feindin) bzw. über die Aufgabe hinweg gemittelt.

Weiter wurden die Konzentrationen der analysierten Plasmahormone der beiden Gruppen mit der selbstberichteten Empathie und dem empathischen Verhalten sowie mit den Reaktionen in Herzfrequenz (HF) und Hautleitfähigkeit (SCR) verglichen. Zur Korrelationsanalyse zwischen Hormonkonzentrationen und empathischem Verhalten wurden die Empathie-Ratings für die beiden Valenzen (positiv und negativ) gemittelt.

Nach einer Prüfung auf Normalverteilung wurde bei normalverteilten Daten eine Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais-Pearson berechnet (Korrelationskoeffizient r_p), bei nicht-gegebener Normalverteilung wurde eine Rangkorrelation nach Spearman-Rho berechnet (Korrelationskoeffizient r_s). Da es sich um explorative Korrelationsanalysen handelte und um eine möglichst sensitive Analyse abzubilden, wurde post-hoc keine Korrektur für multiples Testen angewendet. Bei signifikanten Ergebnissen wurde der Korrelationskoeffizient nach Cohen (1988) in eine geringe, mittlere oder starke Korrelation eingeteilt.

4 ERGEBNISSE

4.1 STICHPROBE

Zwischen den verschiedenen Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden hinsichtlich demographischer Parameter (Alter, Bildungsniveau),

verbaler Intelligenz (WST) oder kognitiver Flexibilität (TMT). Gleiches gilt für die aktuelle Stimmung (positive und negative Stimmung, PANAS), depressiven Symptomen (BSI-II) und der aktuellen Angst und Ängstlichkeit (STAI).

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Werte zur statistischen Signifikanz der jeweiligen Variablen sind für die verschiedenen Gruppen in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Stichprobenbeschreibung – Mittelwert (Standardabweichung) und statistische Signifikanz

	OC	fNC	oNC	p-Wert
n	46	37	28	
Alter (Jahre)	23.6 (3.2)	23.7 (3.3)	24.0 (2.7)	0.89
Bildung (l/m/h) * ¹	2/28/16	0/24/13	1/15/12	0.72
Verbale Intelligenz (WST, Anzahl richtige)	32.3 (2.7)	33.2 (2.9)	32.3 (2.3)	0.17
Kognitive Flexibilität (TMT B-A, s)	19.4 (10.6)	17.4 (10.5)	16.0 (7.7)	0.40
Aktuelle Angst (STAI-s)	33.8 (6.1)	34.8 (6.3)	33.9 (8.9)	0.78
Aktuelle positive Stimmung (PANAS positiv)	31.9 (7.1)* ²	31.0 (6.3)	30.4 (7.0)	0.63
Aktuelle negative Stimmung (PANAS negativ)	11.7 (2.3)* ²	12.3 (3.4)	11.7 (2.0)	0.92
Depressive Symptome (BDI-II)	7.1 (4.6)	7.0 (4.1)	5.7 (3.8)	0.40

*¹Anmerkung: Das Bildungsniveau wurde in Kategorien eingeteilt (l = low – weniger als Hochschulreife, m = middle – Hochschulreife, h = high – Hochschulabschluss) und wird als Summe der höchsten erreichten Abschlüsse pro Gruppe angegeben.

*²Anmerkung: Von einer OC-Probandin lagen keine Daten zum PANAS vor, daher hier noc = 45.

WST = Wortschatztest, TMT = Trail Making Test, STAI-s = State and Trait Anxiety Inventory - State, BDI-II = Becks Depressions Inventar 2; PANAS = Positive and Negative Affect Schedule.

4.2 HORMONANALYSE

Die Analysen der Hormonkonzentrationen (siehe Tabelle 6) zeigen entsprechend den Referenzwerten nach Zyklusphasen (siehe Tabelle 1) erwartete Werte und damit insgesamt eine korrekte Zuweisung der Probandinnen in ihre jeweilige Gruppe. So entsprachen sowohl die gemessenen endogenen Hormonspiegel

wie auch die Summe aus endogenen und synthetischen Hormonkonzentrationen den erwarteten Werten. Die Plasmakonzentrationen können zusammengefasst Tabelle 6 entnommen werden, dabei stimmen die Summenwerte der NC-Gruppen jeweils überein mit dem Wert ihrer endogenen Konzentrationen, da für diese Gruppen kein synthetisches Hormon zu messen war.

Tabelle 6: Hormonspiegel pro Gruppe – Mittelwert (Standardabweichung)

	OC	fNC	oNC	p-Wert
n	46	37	28	
Endogen				
Östradiol [pmol/L]	30.6 (75.1)	109.9 (55.0)	504.5 (282.0)	< 0.001
Progesteron [nmol/L]	0.1 (0.1)	1.3 (3.2)	3.1 (5.0)	< 0.001
Testosteron [nmol/L]	0.7 (0.3)	0.7 (0.3)	1.0 (0.4)	0.003
Gesamt (synthetisch + endogen)				
Östrogene _{gesamt} [pmol/L]	107.8 (78.56)	109.9 (55.0)	504.5 (282.0)	< 0.001
Gestagene _{gesamt} [nmol/L]	37.4 (39.6)	1.3 (3.2)	3.1 (5.0)	< 0.001

Östrogen

Für das endogene Östradiol ergab sich ein signifikanter Kruskal-Wallis-Test ($H(2) = 86.98$, $p < 0.001$). Post-hoc zeigte sich in den Bonferroni-korrigierten paarweisen Vergleichen, dass sich alle Gruppen signifikant voneinander unterschieden, wobei die OC-Gruppe die geringste und die oNC-Gruppe die höchste Konzentration aufwies (OC < fNC: $p < 0.001$; OC < oNC: $p < 0.001$; fNC < oNC: $p < 0.001$).

Auch im Vergleich der Östrogen-Gesamtkonzentrationen zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt im Kruskal-Wallis-Test ($H(2) = 57.06$, $p < 0.001$). Post-hoc zeigte sich, dass die oNC-Gruppe eine signifikant höhere Konzentration als die OC- ($p < 0.001$) sowie die fNC-Gruppe ($p < 0.001$) hatte. Die OC- und fNC-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = 1.00$).

Progesteron

Für das endogene Progesteron zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test ebenfalls ein signifikanter Gruppeneffekt ($H(2) = 55.67$, $p < 0.001$). Post-hoc zeigten die

paarweisen Vergleiche, dass die OC-Gruppe die geringste Konzentration hatte (OC < fNC: $p < 0.001$, OC < oNC: $p < 0.001$). Die beiden NC-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p = 1.00$).

Der Vergleich der Progesteron-Gesamtkonzentrationen zeigte nach signifikantem Gruppeneffekt im Kruskal-Wallis-Test ($H(2) = 66.07$, $p < 0.001$) in den paarweisen Vergleichen ebenfalls, dass die OC-Gruppe die höchste Konzentration hatte (OC > fNC: $p < 0.001$, OC > oNC: $p < 0.001$). Zwischen den beiden NC-Gruppen zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied ($p = 0.65$).

Testosteron

Auch für die Testosteronkonzentration zeigte sich ein signifikanter Gruppeneffekt im Kruskal-Wallis-Test ($H(2) = 11.63$, $p = 0.003$). Post-hoc zeigte sich, dass die oNC-Gruppe signifikant höhere Konzentrationen als die OC-Gruppe ($p = 0.01$) sowie die fNC-Gruppe ($p = 0.01$) aufweist. Die fNC- und OC-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Testosteronkonzentrationen ($p = 1.00$).

4.3 EMPATHIEFÄHIGKEIT

4.3.1 Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen

Die verschiedenen Gruppen zeigten signifikant unterschiedliche Werte im Summenwert der selbstberichteten Empathie (perspective taking, fantasy scale und empathic concern) ($F(2, 108) = 5.04$, $p = 0.04$, $\eta^2 = 0.09$). Dabei berichteten beide NC-Gruppen von einem höheren Empathievermögen als die OC-Gruppe (fNC > OC: $p = 0.03$; oNC > OC: $p = 0.03$; fNC = oNC: $p = 1.00$). In den einzelnen Subgruppen des SPF zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (alle $H(2) \leq 7.72$, $p \geq 0.11$). Die Mittelwerte inklusive Standardabweichungen und statistischer Signifikanz (p -Wert) sind in Tabelle 7 abgebildet.

Tabelle 7: Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) – Mittelwert (Standardabweichung) und statistische Signifikanz

	OC	fNC	oNC	p-Wert
n	46	37	28	
Selbstberichtete Empathie (Summenscore) ^{*3}	45.5 (5.5)	48.8 (5.2)	49.0 (6.5)	0.04
Fantasy Scale	14.8 (3.0)	16.5 (2.9)	15.9 (2.8)	0.11
Perspective Taking	15.2 (2.6)	15.6 (2.6)	16.5 (2.6)	0.40
Empathic Concern	15.5 (2.8)	16.8 (1.9)	16.6 (3.0)	0.30
Personal Distress	9.5 (2.1)	9.2 (2.5)	8.9 (2.5)	1.00

^{*3}Anmerkung: Summenwert aus Fantasy Scale, Perspective Taking und Empathic Concern

4.3.2 Textbasierter Empathie Test

Kognitive Empathie

Die ANOVA ergab signifikante Haupteffekte der Gruppe ($F(2,108) = 5.57$, $p = 0.005$, $\eta^2 = 0.09$), der Perspektive ($F(2,216) = 36.52$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.25$) und der Valenz ($F(1,108) = 44.50$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.29$).

Signifikante Interaktionen zeigten sich zwischen der Perspektive und der Valenz ($F(1.9, 208.5) = 29.53$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.22$). Nicht signifikant waren die Interaktionen zwischen Gruppe und Valenz, Gruppe und Perspektive, sowie Gruppe, Valenz und Perspektive (alle $|F| \leq 1.68$, $p \geq 0.16$).

Post-hoc Analysen zu dem Haupteffekt der Gruppe zeigten, dass die oNC-Gruppe signifikant stärkere Reaktionen auf die beschriebenen Situationen zeigte als die OC-Gruppe ($p = 0.004$), während die fNC-Gruppe sich zu keiner Gruppe signifikant unterschied (alle $p \geq 0.24$) (siehe Abbildung 2).

Die Post-hoc Analysen zu den Interaktionseffekten zeigten, dass in der Perspektive Selbst und Freundin für positive Situationen stärkere Reaktionen kamen als für negative (Selbst $p < 0.001$, Freundin $p < 0.001$), während sich in der Perspektive der Feindin kein signifikanter Unterschied der Valenzen zeigte ($p = 0.60$). Betrachtet man nur die positiven Situationen zeigten sich signifikant stärker Reaktionen auf die Perspektive der Freundin als auf die Perspektive Selbst ($p < 0.001$) oder die der Feindin ($p = 0.023$). Die Perspektive Selbst und Feindin unterschieden sich dabei nicht signifikant ($p = 1.00$). Sieht man sich

wiederum nur die negativen Situationen an zeigten sich die meisten Reaktionen für die Feindin, gefolgt von der Freundin und am wenigsten für einen Selbst (Feindin > Freundin: $p < 0.001$; Feindin > Selbst: $p < 0.001$; Freundin > Selbst: $p < 0.001$). Die post-hoc Analysen des Interaktionseffekts sind in Abbildung 3 abgebildet.

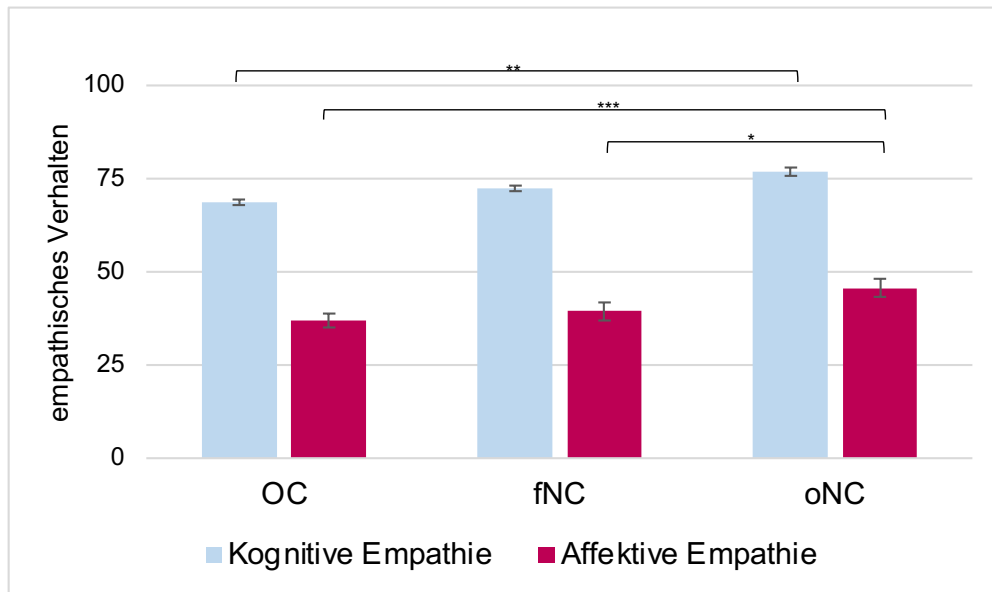


Abbildung 2: Kognitive und Affektive Empathie – Gruppeneffekt. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

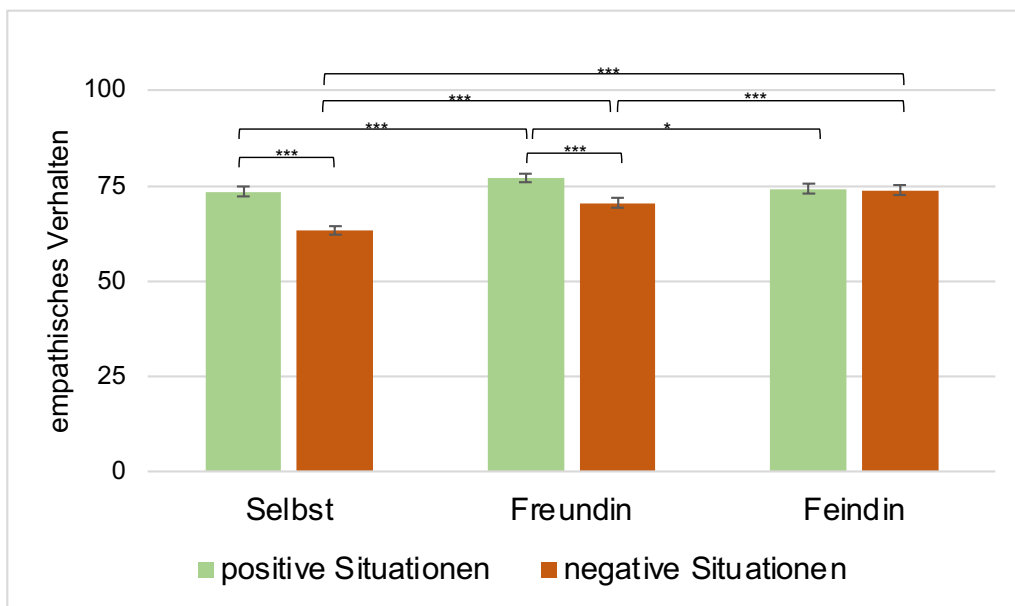


Abbildung 3: Kognitive Empathie – Interaktionseffekt Perspektive*Valenz. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Affektive Empathie

Auch für die affektive Empathie zeigte die ANOVA signifikante Unterschiede in allen Haupteffekten (Gruppe ($F(2, 108) = 7.70, p < 0.001, \eta^2 = 0.13$); Perspektive ($F(1.8, 194.7) = 778.93, p < 0.001, \eta^2 = 0.88$); Valenz ($F(1, 108) = 43.78, p < 0.001, \eta^2 = 0.29$)).

Und auch die Interaktion zwischen der Perspektive und der Valenz zeigte sich wieder als signifikant ($F(1.95, 210.2) = 208.5, p < 0.001, \eta^2 = 0.66$). Nicht signifikant waren die Interaktionen zwischen Gruppe und Valenz, Gruppe und Perspektive, sowie Gruppe, Valenz und Perspektive (alle $|F| \leq 0.203, p \geq 0.25$).

Die Post-hoc Analysen zu dem Haupteffekt Gruppe zeigten, dass die oNC-Gruppe die stärksten Reaktionen bezüglich der affektiven Bewertungen in den beschriebenen Situationen zeigte (oNC > OC: $p < 0.001$; oNC > fNC: $p = 0.03$) (siehe Abbildung 2). Die OC- und fNC-Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrem Verhalten ($p = 0.68$).

In den Post-hoc Analysen zu den signifikanten Interaktionseffekten zeigte sich, dass bei den Perspektiven der Freundin und Feindin, anders als bei der kognitiven Empathie, auf negative Situationen stärker reagiert wurde als auf positive (Freundin: $p < 0.001$; Feindin: $p < 0.001$). In Situationen, die sich auf sich Selbst bezogen, zeigten sich wieder stärkere Reaktionen auf positive als auf negative Situationen ($p < 0.001$). Für positive, wie auch für negative Situationen zeigten sich die größten Reaktionen für die Perspektive Selbst, gefolgt von der Freundin und am geringsten für die Feindin (Selbst > Freundin: $p < 0.001$; Selbst > Feindin: $p < 0.001$; Freundin > Feindin: $p < 0.001$). Die post-hoc Analysen des Interaktionseffekts sind in Abbildung 4 abgebildet.

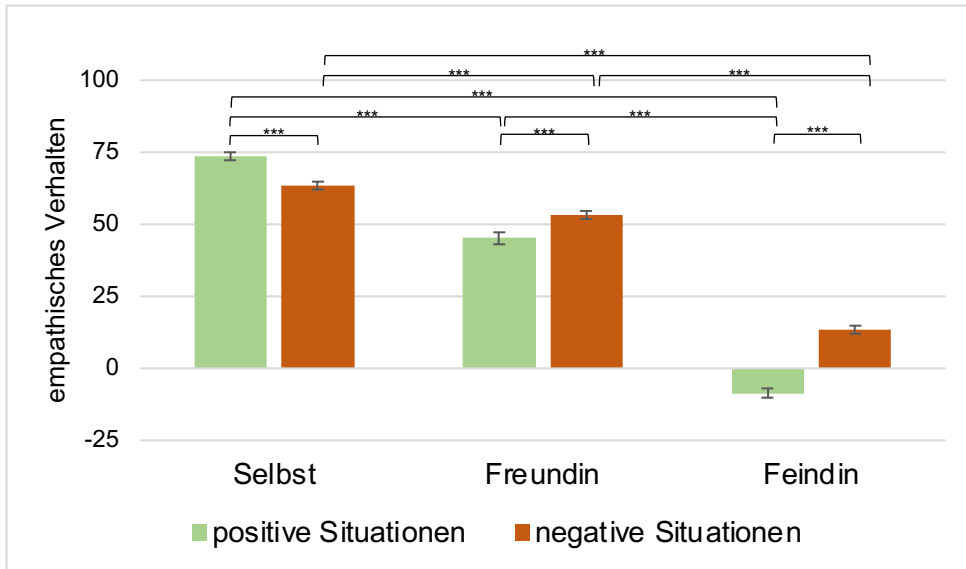


Abbildung 4: Affektive Empathie – Interaktionseffekt Perspektive*Valenz. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4.4 PERIPHERPHYSIOLOGIE

4.4.1 Mittlere Herzfrequenz

Die ANOVA ergab keinen signifikanten Haupteffekt der Gruppe ($F(2, 108) = 0.58$, $p = 0.56$) oder der Valenz ($F(1, 108) = 0.45$, $p = 0.50$). Es gab einen statistisch signifikanten Effekt der Perspektive ($F(2, 216) = 16.99$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.14$), mit der höchsten HF, wenn Sätze auf die Perspektive Selbst bezogen waren ($p < 0.001$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der HF, wenn die Perspektive der Freundin vs. die der Feindin eingenommen wurde ($p = 0.20$).

Die Interaktionen zwischen Perspektive und der Gruppe ($F(4, 216) = 1.20$, $p = 0.31$), Perspektive und Valenz ($F(2, 216) = 0.68$, $p = 0.51$) und Perspektive, Valenz und Gruppe ($F(4, 216) = 1.35$, $p = 0.25$) stellten sich als nicht signifikant dar. Die Interaktion zwischen Valenz und Gruppe zeigte sich als signifikant ($F(2, 108) = 3.45$, $p = 0.04$, $\eta^2 = 0.06$).

Post-hoc Analysen des Interaktionseffekts zeigten, dass die HF bei fNC-Frauen während positiver Szenarien signifikant höher war als während den negativen ($p = 0.01$). Sowohl bei OC- als auch bei oNC-Frauen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen positiven und negativen Situationen ($p = 0.72$ und $p = 0.36$), siehe Abbildung 5. Ebenso zeigte sich weder in positiven noch in

negativen Situationen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (alle $|p| \geq 0.21$).

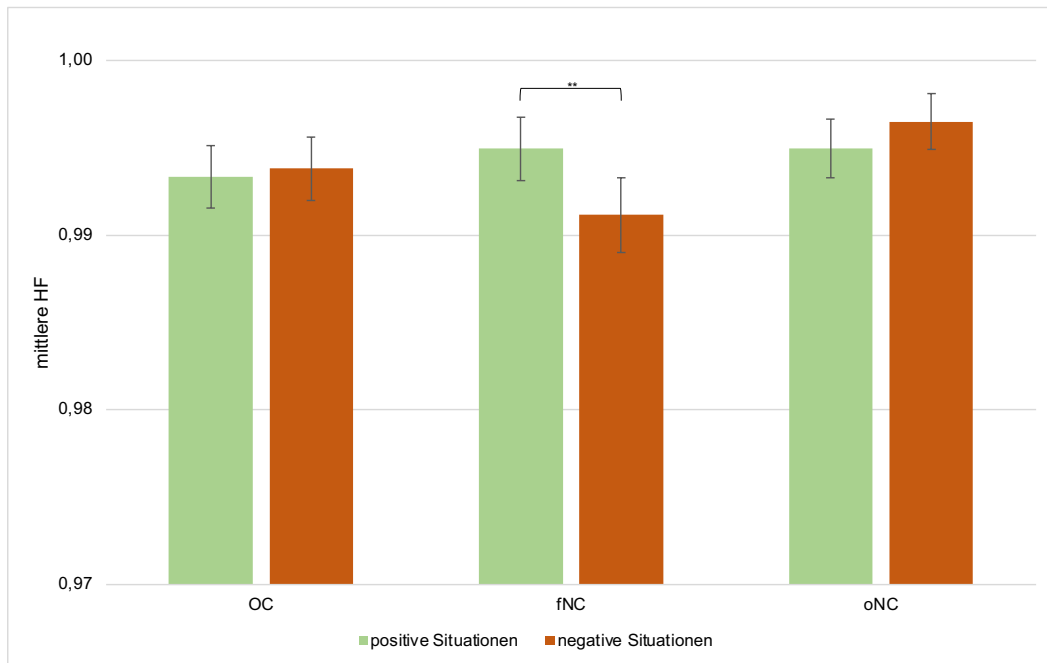


Abbildung 5: mittlere Herzfrequenz (Basislinien-korrigiert) – positive vs. negative Situationen. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

4.4.2 Elektrodermale Aktivität

Die mixed ANOVA ergab keinen signifikanten Haupteffekt der Perspektive ($F(2, 156) = 0.67, p = 0.51$) oder der Valenz ($F(1, 78) = 0.87, p = 0.35$). Es gab einen statistisch signifikanten Effekt der Gruppe ($F(2, 78) = 4.63, p = 0.01, \eta^2 = 0.11$). Es konnten keine signifikanten Interaktionseffekte gezeigt werden (alle $|F| \leq 1.13, |p| \geq 0.34$).

Post-hoc zeigte sich im Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Vergleich ihrer Mittelwerte ($U \leq 338.00, p \geq 0.15$). Zur weiteren Untersuchung des Gruppeneffekts wurde der Kolmogorov-Smirnov-Zweistichprobentest herangezogen. Dabei ergaben sich im Vergleich zwischen der OC- und fNC-Gruppe sowie zwischen der fNC- und oNC-Gruppe keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung ($D \leq 0.30, p \geq 0.15$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich hingegen im Vergleich der OC- und oNC-Frauen

($D = 0.44$, $p = 0.02$). Zur besseren Übersicht sind diese Ergebnisse in Abbildung 6 zusammengefasst.

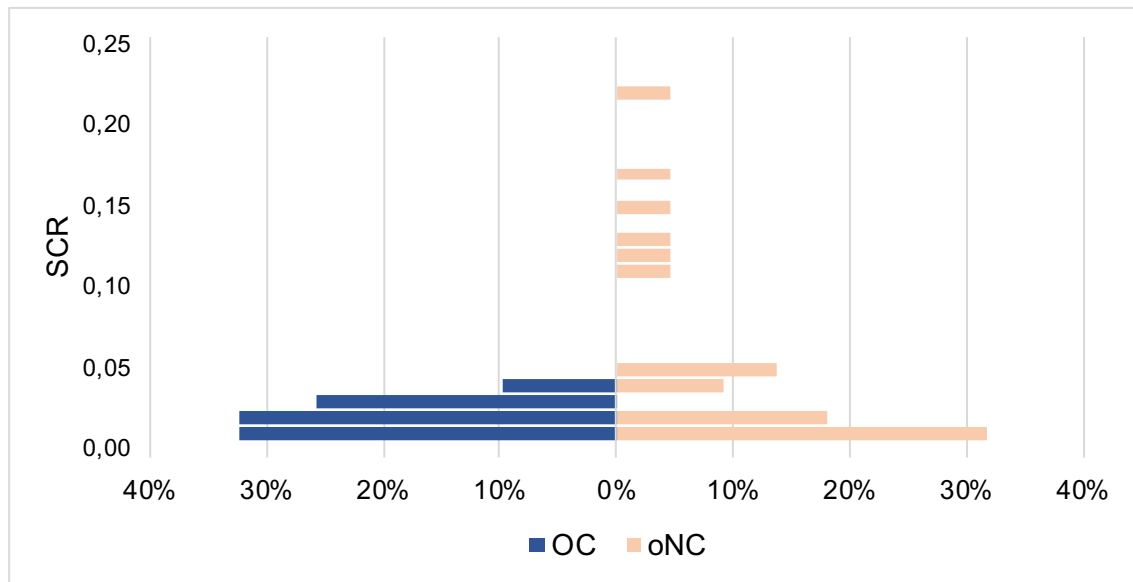


Abbildung 6: Hautleitfähigkeit OC vs. oNC – Häufigkeitsverteilung [%] pro Gruppe

4.5 KORRELATIONSANALYSEN

Wie oben beschrieben wurden peripherphysiologische Reaktionen in Zusammenhang mit emotionalen Prozessen bereits häufig nachgewiesen. Um diese Zusammenhänge auch in unseren Untersuchungen genauer zu verstehen, wurden dahingehend explorative Korrelationsanalysen durchgeführt. Es wurde bereits dargestellt, dass im Vergleich der Frauen mit unterschiedlicher Kontrazeption signifikante Unterschiede lediglich zwischen den OC- und oNC-Gruppen gefunden wurden. Zwischen den OC- und fNC-Gruppen waren hingegen keine signifikanten Unterschiede festzustellen (fNC vs. OC alle $p \geq 0.24$). Daher wurden zur weiteren Untersuchung die Korrelationsanalysen nur unter Einbeziehung der Gruppen OC und oNC durchgeführt.

4.5.1 Peripherphysiologie

HF und empathisches Verhalten

Für die OC-Gruppe zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der durchschnittlichen HF (über die Aufgabe hinweg) und dem kognitiven Verhalten während der Perspektive Selbst ($r_s = -0.38$, $p = 0.01$). Dabei handelt es sich nach Cohen (1988) um einen mittelstarken Effekt. Es zeigten sich keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen der mittleren HF und dem Verhalten der OC-Gruppe während des TET (Rest OC: alle $|r| \leq 0.26$, alle $p \geq 0.08$). Für die oNC-Gruppe zeigte sich eine mittelstarke Korrelation zwischen der mittleren HF während der auf die Freundin bezogenen Szenarien und dem kognitiven Verhalten zur Freundin ($r_s = 0.46$, $p = 0.02$). Weitere Korrelationen in der oNC-Gruppe zeigten sich nicht (Rest oNC: alle $|r| \leq 0.37$, alle $p \geq 0.06$).

SCR und empathisches Verhalten

In der OC-Gruppe korrelierten mittelstark die durchschnittliche SCR (über die Aufgabe hinweg) mit dem affektiven Verhalten in Situationen über die Freundin ($r_s = 0.36$, $p = 0.05$). In der oNC-Gruppe korrelierte mittelstark die SCR während der Perspektive Selbst mit dem kognitiven Verhalten zur Selbstperspektive (Selbst: $r_s = -0.50$, $p = 0.02$). Weitere Korrelationen zwischen SCR und empathischem Verhalten zeigten sich nicht (Rest OC: alle $|r| \leq 0.35$, alle $p \geq 0.05$; Rest oNC: alle $|r| \leq 0.41$, alle $p \geq 0.06$).

4.5.2 Hormonkonzentrationen

Hormone und selbsteingeschätzte Empathie

In der OC-Gruppe zeigt sich wieder keine signifikante Korrelation (alle $|r| \leq 0.20$, alle $p \geq 0.19$). In der oNC-Gruppe korrelierten mittelstark der *empathic concern*-Score mit der Östradiolkonzentration ($r_s = -0.41$, $p = 0.03$) sowie mit der Testosteronkonzentration ($r_s = -0.49$, $p = 0.01$). Der Rest stellte sich auch in der oNC-Gruppe als nicht-signifikant dar (alle $|r| \leq 0.33$, alle $p \geq 0.09$).

Hormone und empathisches Verhalten

Zwischen den Hormonkonzentrationen und dem empathischen Verhalten zeigten sich für die OC-Gruppe keine signifikanten Korrelationen (alle $|r| \leq 0.27$, alle $p \geq 0.07$), während in der oNC-Gruppe die Progesteronkonzentration mittelstark mit dem kognitiven ($r_s = -0.41$, $p = 0.03$) sowie mit dem affektiven ($r_s = -0.43$, $p = 0.02$) Verhalten in positiven Situationen korrelierte. Die übrigen Bedingungen zeigten auch in der oNC-Gruppe keine signifikanten Korrelationen mit den Hormonkonzentrationen (alle $|r| \leq 0.35$, alle $p \geq 0.07$).

Hormone und Peripherphysiologie

Zur HF zeigten sich in der OC-Gruppe mittelstarke Korrelationen zwischen der Testosteronkonzentration und der HF während Situationen zur Perspektive Selbst ($r_s = -0.35$, $p = 0.02$), sowie Korrelationen zwischen der Konzentration des endogenen Östradiols und der durchschnittlichen HF ($r_s = -0.33$, $p = 0.03$). In der oNC-Gruppe zeigten sich Korrelationen zwischen der HF in Situationen zur Feindin und sowohl der Progesteronkonzentration ($r_s = 0.41$, $p = 0.03$) als auch der Östradiolkonzentration ($r_s = 0.41$, $p = 0.03$), beide ebenfalls als mittelstark einzuordnen. Alle weiteren untersuchten Zusammenhänge zwischen Hormonkonzentrationen und HF stellten sich nicht signifikant dar (alle $|r| \leq 0.26$, alle $p \geq 0.08$).

Für die SCR zeigten weder für die OC- noch für die oNC-Gruppe signifikante Korrelationen mit den Hormonkonzentrationen (alle $|r| \leq 0.29$, alle $p \geq 0.11$).

5 DISKUSSION

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, den Einfluss verschiedener Konzentrationen weiblicher Sexualhormone auf die Empathiefähigkeit und deren physiologische Korrelate bei Frauen zu untersuchen. Dabei lag ein besonderes Augenmerk auf dem Einfluss hoher Konzentrationen synthetischer Sexualhormone und niedriger Konzentrationen endogener Sexualhormone, eine Konstellation wie sie typischerweise durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva entsteht. Für die Untersuchung wurden die Probandinnen in drei Gruppen eingeteilt: Frauen der ersten Gruppe unter aktiver Einnahme von OK ohne

natürlichen Zyklus (OC), was mit niedrigen Konzentrationen endogener Sexualhormone und synthetischen Ethinylestradiols, aber sehr hohen Konzentrationen synthetischer Gestagene einhergeht. Frauen der zweiten Gruppe unter hormonfreier Verhütung im natürlichen Zyklus während ihrer frühen follikulären Phase (fNC) mit einem (typischerweise) niedrigen Level der beiden untersuchten endogenen Sexualhormone. Und Frauen der dritten Gruppe unter hormonfreier Verhütung in ihrer periovulatorischen Phase (oNC) mit hohen Östradiol- und niedrigen Progesteronkonzentrationen. Zur Messung der Empathiefähigkeit wurden die Probandinnen zum einen gebeten, ihr Empathievermögen mittels Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen (SPF) selbst einzuschätzen, zum anderen wurde ihr empathisches Verhalten im Textbasierten Empathie Test (TET) untersucht. Die peripherphysiologischen Korrelate zum empathischen Verhalten wurden während des TET per Elektroden an der nicht dominanten Hand aufgezeichnet und wurden als Reaktionen in ihrer Hautleitfähigkeit (SCR) und ihrer mittleren Herzfrequenz (HF) gemessen.

Unsere Untersuchungen bestätigen den Einfluss unterschiedlicher Kontrazeption und, damit einhergehend, des Hormonstatus auf die Empathiefähigkeit von Frauen. So zeigte die OC-Gruppe geringere empathische Fähigkeiten als die Gruppen im natürlichen Hormonzyklus (fNC und oNC). Während wir ursprünglich in allen Untersuchungen den größten Effekt im Rahmen der affektiven Empathie erwartet hatten, zeigten sich zwischen OC- und oNC-Gruppe im kognitiven wie im affektiven Verhalten ähnlich starke Effekte. Insgesamt bestätigen unsere Untersuchungen die Annahme, dass eine längerfristige Einnahme synthetischer Sexualhormone in Form oraler Kontrazeptiva in Zusammenhang mit geringeren empathischen Fähigkeiten steht.

Zudem konnten wir weder mit der Empathiefähigkeit noch mit der Form der Kontrazeption bzw. der Hormonkonzentration einen eindeutigen Zusammenhang zu peripherphysiologischen Reaktionen darstellen und damit in dieser Hinsicht keine unserer Hypothesen eindeutig bestätigen. Entsprechende Hinweise ergeben sich allerdings durch unsere explorativen Korrelationsanalysen. Zusätzlich stellten sich in unseren Untersuchungen auf allen Ebenen (HF, SCR und Empathie) Gruppeneffekte dar, was einen Zusammenhang nahelegt. Dieser

sollte zum besseren Verständnis Gegenstand weiterer Forschung bleiben, um ihn für zukünftige Untersuchungen nutzen zu können.

5.1 EMPATHIEFÄHIGKEIT

Einfluss oraler Kontrazeptiva auf Empathiefähigkeit

Mithilfe der verschiedenen von uns genutzten Messmethoden konnten wir Hypothese 1 in Teilen bestätigen. So zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Hormonstatus der Frauen und ihrer Empathiefähigkeit. Wie in Hypothese 1.a) formuliert, konnten wir bestätigen, dass die Frauen unter längerfristiger Einnahme oraler Kontrazeptiva (OC) insgesamt geringere empathische Fähigkeiten zeigten (sowohl in der selbsteingeschätzten Empathie als auch im empathischen Verhalten) als die Frauen im natürlichen Hormonzyklus (fNC und oNC).

Im SPF berichteten die OC-Frauen von einem weniger großen Empathievermögen als die NC-Frauen. Die beiden NC-Gruppen (fNC und oNC) unterschieden sich dabei nicht signifikant in ihren Antworten. Im TET zeigten die OC-Frauen im Vergleich zu den oNC-Frauen ein weniger empathisches Verhalten, in der affektiven wie auch in der kognitiven Empathie. Die fNC-Frauen zeigten in der affektiven Empathie ein weniger empathisches Verhalten als die oNC-Frauen, während sich in der kognitiven Empathie kein Effekt zeigte. Damit können wir den zweiten Teil unserer ersten Hypothese 1.b), dass wir die stärksten Unterschiede der Empathiefähigkeit in der affektiven Empathie zwischen Frauen mit niedrigem Östradiollevel im Serum (OC, fNC) und Frauen mit erhöhtem Östradiollevel (oNC) finden würden, nicht vollständig bestätigen, aber auch nicht gänzlich verwerfen. Die größten Unterschiede zeigten sich zwischen der oNC- und der OC-Gruppe, allerdings fielen diese Unterschiede in der affektiven und kognitiven Empathie ähnlich groß aus. Der Unterschied zwischen der oNC- und der fNC-Gruppe hingegen stellte sich lediglich in der affektiven Empathie dar.

Bezogen auf die verschiedenen Perspektiven, die eingenommen werden mussten und die Valenzen, die beschrieben wurden, unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant in ihrem empathischen Verhalten.

Damit spiegeln die gefundenen Unterschiede zwischen OC und NC in der affektiven Empathie Ergebnisse aus früheren Verhaltensstudien wider (Kimmig et al., 2021; Strojny et al., 2021). Unsere Beobachtungen unterschieden sich allerdings dahingehend, dass die erste Verhaltensstudie, die den TET nutzte (Kimmig et al., 2021), Unterschiede in der affektiven Empathie nur für eine nicht gemochte („disliked“) Person und nur zwischen der OC- und der fNC-Gruppe nachweisen konnte. Im kognitiven Verhalten, zwischen der OC- und der oNC-Gruppe sowie in der selbstberichteten Empathie (SPF) zeigten sich in der genannten Studie keine Gruppenunterschiede.

Diese Abweichungen in den Ergebnissen können zum einen durch voneinander stark abweichende Bedingungen erklärt werden, unter denen die Probandinnen den TET in den zwei Studien bearbeiteten. So sitzt man während einer reinen Verhaltensstudie optimalerweise in einem ruhigen Raum mit nur wenigen äußeren Einflüssen, während im MRT laute Geräusche, eine liegende Position, eine dunkle Umgebung, die allgemeine Enge und Unbeweglichkeit des Körpers die Antworten und das Verhalten der Teilnehmerinnen möglicherweise beeinflusst haben könnten. Zum anderen unterschieden sich die NC-Gruppen der beiden Studien in ihren Hormonlevel, da zur Messung der Stichproben unterschiedlich große Fenster während des Hormonzyklus festgelegt wurden. So fand die Messung der oNC-Probandinnen in der Studie von Kimmig et al. (2021) bis zum dritten Tag nach einem gemessenen LH-Peak statt, während in der aktuellen Studie nur bis zum zweiten Tag nach LH-Peak gemessen wurde. Das längere Messfenster kann einen bereits gestiegenen Progesteronspiegel im Blutplasma mit sich bringen.

Zusätzlich zeigte sich in unseren explorativen Korrelationsanalysen für die oNC-Gruppe ein negativer Zusammenhang zwischen Progesteronspiegel und kognitivem sowie affektivem Verhalten (in positiven Szenarien), sodass man die Vermutung aufstellen kann, dass in der Verhaltensstudie von Kimmig et al. (2021) der Einschluss von mehr Frauen mit höherem Progesteronspiegel in die

oNC-Gruppe die fehlenden Effekte erklärt, die in unserer Studie mit der gleichen Aufgabe (dem TET) gefunden wurden (Unterschied zwischen oNC und OC, Unterschied auch im kognitiven Verhalten, Unterschiede auch für andere Perspektiven im affektiven Verhalten). Zudem waren in unseren Korrelationsanalysen hohe Progesteronspiegel der oNC-Gruppe mit niedrigeren Ratings im *empathic concern* des SPF verbunden. Angenommen also, die Hormonkonzentrationen modulieren auch die Selbsteinschätzung der Frauen, könnten die verschiedenen Messzeitfenster und damit verbundenen Unterschiede in den Progesteronspiegeln der eigentlich gleichen Gruppen auch erklären, warum wir Gruppenunterschiede in der selbstberichteten Empathie gefunden haben, die bereits besprochene Verhaltensstudie diese Unterschiede aber nicht fand (Kimmig et al., 2021). Allerdings darf dieser Zusammenhang zwischen erhöhtem Progesteronspiegel und geringerer empathischer Fähigkeiten keinesfalls als bewiesen interpretiert werden. So haben beispielsweise Derntl et al. (2013) einen positiven Zusammenhang zwischen endogenem Progesteron und affektivem Verhalten darstellen können. Weitere systematische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Progesteron und Empathie sollten also in Zukunft folgen.

Eine weitere Studie berichtet von hormonellen Einflüssen auf kognitive Empathie. So fiel in der Untersuchung von Gamsakhurdashvili et al. (2021b) auf, dass OC-Frauen und Frauen in der (späten) Lutealphase (*late cycle*; hohes Progesteron, mäßig hohes Östradiol) komplexe Emotionen von Bildern weniger gut deuten können wenn Männer statt Frauen abgebildet waren. In der *mid cycle*-Gruppe (niedriges Progesteron, hohes Östradiol; ähnlich unserer oNC-Gruppe) ergab sich durch das Geschlecht der abgebildeten Person kein Unterschied. Gamsakhurdashvili et al. (2021b) vermuten Östradiol als zugrundeliegende Ursache. Ihre Ergebnisse unterstützen aber ebenso die Theorie, dass Progesteron einen negativen Einfluss auf empathische Fähigkeiten haben könnte. Festhalten kann man aus dieser Studie aber in jedem Fall, dass auch hier, entgegen vorherigen Beobachtungen, ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Hormonlevel und Unterschiede auf Ebene der kognitiven Empathie festgestellt wurden.

Es kann weiterhin auch nicht ausgeschlossen werden, dass für die OC-Gruppe zufällig Frauen mit geringeren empathischen Persönlichkeitszügen rekrutiert wurden als für die NC-Gruppe. Der Gruppenunterschied im SPF könnte ein Indikator für diese Möglichkeit sein. Es ist aber genauso gut möglich, dass die Einschätzung der eigenen Empathiefähigkeit auch abhängig vom Hormonstatus ist. So haben sich in der Forschung weitere Hinweise darauf ergeben, dass der Hormonstatus auch andere Bereiche der Selbsteinschätzung beeinflusst, wie das Selbstbild (Krohmer et al., 2019), zwischenmenschliche Ängste und die soziale Wertorientierung (Wang et al., 2021).

Am Rande der Untersuchung fiel weiterhin auf, dass in anderen Studien der Testosteronspiegel negativ assoziiert ist mit kognitiver Empathie (van Honk et al., 2011; Nitschke und Bartz, 2020). Und obwohl in unserer Studie die OC-Gruppe signifikant niedrigere Testosteronspiegel aufweist als die oNC-Gruppe, so zeigt doch letztere die stärkere kognitive Empathie. Dabei handelte es sich aber um keinen zentralen Aspekt der Untersuchung.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva nutzen und damit unter längerfristiger Einnahme synthetischer Sexualhormone stehen ein geringeres Maß an empathischen Fähigkeiten im Vergleich zu Frauen im natürlichen Zyklus aufweisen.

Einfluss von Valenz und Perspektive auf empathisches Verhalten

Hinsichtlich des kognitiven Verhaltens konnten wir unabhängig des Hormonstatus gruppenübergreifend beobachten, dass die Frauen für ihre Freundin in positiven Situationen stärkere Reaktionen zeigten als in negativen Situationen. Das kognitive Verhalten bezüglich der Freundin vs. der Feindin unterschied sich dabei lediglich, wenn negative Situationen beschrieben wurden. In dem Fall fiel die Reaktion für die Feindin stärker aus als für die Freundin. Im Gegensatz zur kognitiven Empathie zeigte sich in unseren Untersuchungen zur affektiven Empathie in negativen Situationen ein stärkeres Mitfühlen für andere Personen (Freundin und Feindin) als in positiven Situationen. In allen positiven wie auch negativen Situationen gab es das stärkere affektive Verhalten (wieder anders als im kognitiven Verhalten) auf Szenarien bezogen auf eine Freundin im

Vergleich zur Feindin. Während auf die Selbst-bezogenen Situationen wieder in positiven Situationen stärkere Reaktionen gezeigt wurden als in negativen.

Tatsächlich wurde bereits in früheren Studien beobachtet, dass Sympathie und Vertrautheit zu einer Person das empathische Verhalten ihr gegenüber beeinflusst (Engert et al., 2014; Bucchioni et al., 2015; Meyer et al., 2015). Die Autoren dieser Studien kommen zu den Ergebnissen, dass sowohl affektive (Engert et al., 2014) als auch kognitive Empathie (Bucchioni et al., 2015) für eine gemochte Person höher ausfallen als für eine verachtete oder fremde Person. Auch die bereits beschriebene Verhaltensstudie, die ebenfalls den TET zur Messung des empathischen Verhaltens nutzte (Kimmig et al., 2021), kommt zu dem Schluss, dass Vertrautheit und Sympathie gegenüber der vorgestellten Person beide Komponenten von Empathie (affektive und kognitive) beeinflusst. So fanden sie gruppenübergreifend stärkere empathische Reaktionen für die Freundin im Vergleich zur Feindin, und zwar in der affektiven wie auch kognitiven Empathie, unabhängig der Valenzen. Dabei wird von Kimmig et al. (2021) aber auch klar beschrieben, dass die affektive Komponente stärker beeinflussbar scheint als die kognitive, der wiederum eine rationalere Natur zugeschrieben wird, sodass die affektive Empathie durch logisches Denken und Einsatz des eigenen Verstandes weniger beeinflussbar scheint (Zaki und Ochsner, 2012).

Im affektiven Verhalten stimmen unsere Ergebnisse mit den Erkenntnissen der vorausgehenden Untersuchungen überein. Auch in unserer Studie zeigte sich für die Freundin eine stärkere affektive Empathie als für die Feindin. Ein Stück weit können wir aber auch mit unseren Beobachtungen zum kognitiven Verhalten die vorausgegangenen Erkenntnisse bestätigen. So fiel bei uns die kognitive Empathie für die Feindin in negativen Szenarien zwar stärker aus als für die Freundin (aus den positiven Szenarien ergaben sich bei uns keine signifikanten Unterschiede), allgemein wurde aber auch in unserer Studie die kognitive Komponente des empathischen Verhaltens weitaus weniger stark von der Perspektive der Zielperson beeinflusst als die affektive Komponente. So beobachteten es auch Kimmig et al. (2021), bei denen ebenfalls die kognitive Komponente allgemein weniger von der Vertrautheit zur vorgestellten Person beeinflusst wurde als die affektive.

Es scheint insbesondere die affektive Empathie zu sein, die ein wichtiges Element sozialen Verhaltens darstellt (Contreras-Huerta et al., 2022), daher sollten insbesondere die Einflussfaktoren hierauf genauer untersucht werden. Dabei sollte insbesondere der Einfluss synthetischer Sexualhormone durch Einnahme oraler Kontrazeptiva berücksichtigt werden, um Patientinnen zukünftig vollumfänglicher über ihre Wirkung aufklären zu können und ihnen so eine informierte und selbstbestimmte Entscheidung über die Wahl eines geeigneten Verhütungsmittels zu ermöglichen. Weiterhin sollte der Einfluss emotionaler Nähe auf empathisches Verhalten weiter untersucht werden, um Empathie und Einflussfaktoren auf empathische Fähigkeiten genauer zu verstehen. Dieser Aspekt zielt allerdings eher auf andere (Krankheits-)Bilder ab und scheint weniger stark beeinflusst zu werden von der Pilleneinnahme und dem Hormonprofil der Frauen.

5.2 PERIPHERPHYSIOLOGIE

Mittlere Herzfrequenz

Die im empathischen Verhalten gefundenen Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht begleitet von signifikanten Gruppenunterschieden in der Reaktion der Herzfrequenz (HF) während des empathischen Verhaltens im TET. Es zeigten sich zwar stärkere Reaktionen der HF bei der Perspektive Selbst im Vergleich zu Szenarien, die sich auf andere Perspektiven bezogen und die Frauen in der frühen follikulären Phase (fNC) zeigten während positiver Szenarien stärkere Reaktionen ihrer HF als während negativer Szenarien, diese Ergebnisse konnten allerdings im empathischen Verhalten so nicht dargestellt werden. In unseren explorativen Korrelationsanalysen zeigten sich allerdings einige Zusammenhänge zwischen empathischen Verhalten und Reaktion in der HF innerhalb der Gruppen OC und oNC, ein Hinweis dahingehend, dass Veränderungen der mittleren HF während empathischen Verhaltens im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Empathiefähigkeit stehen und Hypothese 2.a) damit nicht verworfen werden kann.

Auch in anderen Studien konnte eine Assoziation zwischen HF und empathischen Verhalten aber durchaus nachgewiesen werden. Stellar et al. (2015) messen beispielsweise einen (negativen) Zusammenhang zwischen der Größe des Mitgefühls und Reaktionen der HF. Dass sich der Zusammenhang negativ darstellt, erklärte die Gruppe durch eine erhöhte Aktivierung des Parasympathikus während des Empfindens von Mitgefühl. So maßen sie bei stärkerem Mitgefühl einen erhöhten Vagotonus über eine erhöhte respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), was sich wiederum auch in einer erniedrigten HF widerspiegelte. Es darf allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass Mitgefühl nicht das ganze Spektrum von Empathie repräsentiert und so gibt es andere Studien, die nicht etwa die Aktivierung des Parasympathikus, sondern vielmehr des Sympathikus als physiologisches Begleitphänomen empathischen Verhaltens nachweisen konnten. Balconi und Bortolotti (2012) beispielsweise gelang es, die HF als biologischen Marker für (affektive) Empathie zu identifizieren: durch sympathische Aktivierung stieg in ihrer Untersuchung die HF mit emotionaler Anteilnahme. Und auch Preston et al. (2007) sahen die Reaktion der HF parallel zur (kognitiven) Empathie ihrer Versuchspersonen.

In unseren Untersuchungen zeigten OC-Probandinnen keine geringere Reaktion in ihrer HF als NC-Probandinnen. Mangels Nachweises eines signifikanten Gruppenunterschieds ist Hypothese 3.a) daher zu verwerfen. Allerdings weisen unsere explorativen Korrelationsanalysen auf einen Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Hormonlevel und Reaktionen der HF hin. Interessanterweise wurde bei den OC-Probandinnen ein positiver, bei den oNC-Probandinnen ein negativer Zusammenhang festgestellt. Hierbei könnte es sich um eine interessante Forschungsfrage für weiterführenden Studien handeln.

Auch Hypothese 4, während negativem Affekt zeigten sich stärkere peripherphysiologische Reaktionen als während positivem Affekt, müssen wir hinsichtlich der HF verwerfen. So zeigte sich in unserer Untersuchung während Situationen zur Perspektive der Feindin keine stärkeren Reaktionen als zur Perspektive der Freundin. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass negative Emotionen durch emotionale Erregung stärkere autonome Reaktionen auslösen (Balconi und Bortolotti, 2012; Gamsakhurdashvili et al., 2021b). Dabei

kann die Vorstellung einer konkreten Feindin emotionale Erregung auslösen, die sich körperlich hätte widerspiegeln müssen.

Dass sich in unserer Untersuchung kein stärkerer Zusammenhang zwischen Reaktionen der HF und Empathie gezeigt hat und damit die HF für uns nicht eindeutig als biologischer Marker für empathisches Verhalten oder emotionale Erregung definiert werden konnte, kann verschiedene Hintergründe haben. Zum einen musste die Empathie-Aufgabe (TET) im fMRT während eines Scans durchgeführt werden und eine Messung im fMRT stellt für einige Menschen bereits eine stärkere Stresssituation dar, in der es dunkel und laut ist, sie keinen Überblick über die Umgebung haben und sich bewusst sind und fixiert im Scanner zu liegen. Allerdings wurde die Empathie-Aufgabe nie direkt zu Beginn des Scans durchgeführt. So fanden zunächst stets Anatomische Messung und Resting State-Messung (und je nach Randomisierung noch die Aufgabe zu Annäherungs-/Vermeidungsverhalten) statt, sodass jede Probandin einige (mindestens 20 Minuten) Zeit hatte, sich zu „akklimatisieren“ und an die Situation zu gewöhnen.

Zudem mussten einige Probandinnen den Weg von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie zum MRT (Kliniken Berg) zu Fuß bestreiten (ca. 20 Minuten bergauf gehen). Allerdings gab es durch den Versuchsablauf bis zum Absolvieren der Empathie-Aufgabe eine längere Ruhephase (mindestens 25 Minuten), wodurch ein Einfluss einer vorausgegangenen Aktivphase auf das sich sehr schnell anpassende autonome Nervensystem nahezu ausgeschlossen werden kann.

Zusätzlich muss in Betracht gezogen werden, dass der TET möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist, um ausreichend starke physiologische Reaktionen in Form der Herzfrequenzänderung zu erzeugen, dass diese messbar wären. Oder aber auch, dass alternativ die HF als Messgröße zu unempfindlich ist. In dem Fall könnte man auf eine Reihe anderer physiologischer Messgrößen zurückgreifen, die bereits im Zusammenhang mit Untersuchungen zu verschiedenen Bereichen der Empathie-Messung angewendet wurden. So finden Hagenmüller et al. (2014) einen Zusammenhang zwischen Speichelmenge und selbstberichteter Empathie (Subskalen des IRI, der englischsprachigen Version des SPF). Krumhuber et al.

(2018) nutzten Gesichts-Elektromyographie im Bereich der mimischen Muskulatur zur Messung affektiver Reaktionen (M. corrugator supercilii und M. levator labii superioris für negative Gesichtsausdrücke, M. zygomaticus major für Lächeln). Stellar et al. (2015) bedienten sich insbesondere der respiratorischen Sinusarrhythmie als Marker des autonomen Nervensystems. Preston et al. (2007) nutzten unter anderem die Atemfrequenz als psychophysiologisches Maß für Empathie.

Letztlich wäre es interessant den TET in einer weiteren reinen Verhaltensstudie unter Messung der Herzfrequenz zur Anwendung zu bringen und so die peripherphysiologischen Effekte mit möglichst wenigen äußeren Einflüssen zu untersuchen. Denn für sich genommen gilt die Herzfrequenz als ein sehr einfach anzuwendendes Instrument, das sensitiv und schnell auf Änderungen des Erregungszustandes reagiert (Balconi und Bortolotti, 2012; Jänig und Birbaumer, 2019).

Insgesamt zeigte sich die HF als biologischer Marker in unserer Untersuchung aber weniger eindeutig als im Voraus von uns angenommen. Die Vermutung liegt nahe, dass sie anfälliger auf äußere Einflüsse bzw. weniger sensitiv für innere Erregungszustände ist als zunächst von uns angenommen wurde und so bedarf es weiterer systematischer Untersuchungen, um dem nachzugehen und einen erfolgversprechenderen Einsatz gewährleisten zu können.

Elektrodermale Aktivität

Die Reaktionen in der Hautleitfähigkeit (SCR) zeigten keine Parallelen auf zum Effekt der Valenzen (positiv und negativ) oder der verschiedenen Perspektiven (Selbst, Freundin und Feindin) im empathischen Verhalten. Parallel zum empathischen Verhalten zeigt sich allerdings ein Gruppeneffekt bezüglich der OC- und oNC-Frauen. Dabei kann aber nicht gesagt werden, dass ähnlich den Unterschieden im empathischen Verhalten eine der Gruppen eine stärkere Reaktion zeigt als die andere. Die gefundenen Unterschiede liegen vielmehr in der Verteilung der SCR und so zeigen oNC-Frauen im Vergleich zu OC-Frauen ein größeres Spektrum an Reaktionen in ihrer Hautleitfähigkeit während empathischen Verhaltens. In unseren explorativen Korrelationsanalysen zeigt sich zumindest für die OC-Gruppe ein positiver Zusammenhang zwischen

empathischem Verhalten und SCR. Für die oNC-Gruppe hingegen ein negativer Zusammenhang, sodass wir die Hypothese 2.b), bei größerer affektiver Empathie zeige sich eine höhere SCR, in der Formulierung nicht annehmen können, es aber Hinweise auf ein Zusammenspiel gibt.

In anderen Studien konnte EDA als biologischer Marker für Empathie durchaus identifiziert werden. So haben Smith et al. (2014) EDA erfolgreich als Messinstrument für die Aktivität des Sympathikus genutzt, die wiederum mit empathischer Anteilnahme der Probanden in Zusammenhang stand. In der Untersuchung von Balconi und Bortolotti (2012) stieg die SCR mit dem Maß an Empathie, das die Teilnehmer aufbrachten. Zudem zeigten sie, dass höhere Werte in der selbstberichteten (affektiven) Empathie (gemessen über den BEES – Balanced Emotional Empathy Scale) sich ebenso in höheren Werten der Hautleitfähigkeit wiederfinden. Es existieren aber auch Studien, die wiederum keinen Effekt in der SCR zeigen konnten (Preston et al., 2007; Stellar et al., 2015) oder in denen sich gar ein negativer Zusammenhang zwischen darstellte (Deuter et al., 2018).

Hypothese 3.b), eine niedrige Östrogenkonzentration stehe im Zusammenhang mit einer erhöhten SCR, kann ebenso in der Form nicht angenommen werden, da wir keinen direkten Zusammenhang zwischen Hormonstatus und SCR nachweisen konnten. Der gefundene Gruppeneffekt gibt allerdings einen Hinweis darauf, dass die Hormonkonzentration einen Einfluss auf die SCR nimmt. Und wie bereits erwähnt zeigen auch unsere Korrelationsanalysen einen Gruppeneffekt, der hinweisgebend für den Einfluss des Hormonstatus ist. So zeigen sich die Zusammenhänge zwischen SCR und empathischem Verhalten in der OC-Gruppe (niedrige Östrogenkonzentration) positiv korrelierend, in der oNC-Gruppe (hohe Östrogenkonzentration) als negativ korrelierend. Eine solche negative Korrelation zwischen Höhe der Östrogenkonzentration und Größe der SCR (insbesondere in Situationen mit negativer Valenz) wurde auch in Untersuchungen anderer Gruppen gezeigt (Armbruster et al., 2017; White und Graham, 2018).

Andere Studien konnten insbesondere den Einfluss von Progesteron feststellen. Beispielsweise verglich die Arbeitsgruppe um Gamsakhurdashvili et al. (2021b)

drei verschiedene Gruppen miteinander: eine Gruppe in der Zyklusmitte (gekennzeichnet durch hohes Östradiol und niedriges Progesteron, vergleichbar mit unserer oNC-Gruppe), eine Gruppe in einer späten Zyklusphase (mit mäßig hohem Östradiol und hohem Progesteron, kein Pendant dazu in unserer Studie) und eine Gruppe unter Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva (niedriges Östradiol und endogenes Progesteron). In ihrer Untersuchung konnte die Gruppe feststellen, dass Frauen in einer späten Zyklusphase beim Anblick negativer Bilder stärkere SCR zeigen und außerdem, dass ein höheres Progesteronlevel mit stärkeren Reaktionen in der Hautleitfähigkeit korrelierte. Auch Herrera et al. (2016) konnten bereits einen Zusammenhang zwischen Progesteron und allgemeinem Erregungszustand sowie Cortisollevel (also Stress) zeigen. Und van Wingen et al. (2008) stellten unter Probandinnen mit höherem Progesteronspiegel eine verstärkte Amygdala-Aktivität bei Angst, Furcht und Erregung fest. Zudem stellten Andreano et al. (2018) die Hypothese des Vulnerablen Fensters auf, nach der in der Lutealphase von Frauen negative Reize während Progesteron-Peaks eine stärkere Potenz besitzen emotionale Erregung auszulösen als während Phasen mit niedrigerer Progesteronkonzentration. Auch wenn in unseren Untersuchungen kein Zusammenhang zwischen Progesteron und SCR gezeigt werden konnte, in Anbetracht an die gerade genannten Erkenntnisse vorausgegangener Studien, kann man den von uns gefundenen Gruppeneffekt nicht nur als Hinweis eines Einflusses durch die Östrogenkonzentration, sondern möglicherweise auch durch das (endogene) Progesteron werten.

Auch Hypothese 4, dass sich ein negativer Affekt stärker als ein positiver in peripherphysiologischen Reaktionen darstellt, kann von uns nicht als bestätigt angenommen werden. Während sich in anderen Studien ein stärkerer Erregungszustand in negativen verglichen mit positiven Szenarien auch in der peripheren Schweißreaktion darstellt (Balconi und Bortolotti, 2012; Gamsakhurdashvili et al., 2021b), ergab sich bei uns kein solcher Effekt. Weder die Valenz der dargestellten Situation noch die Perspektive der Feindin konnte in unserer Untersuchung einen in der Physiologie messbaren (negativen) Affekt auslösen.

Die fehlenden Effekte in der vorliegenden Untersuchung könnten verschiedene Ursachen haben, dazu zählt insbesondere die Anfälligkeit von EDA-Messungen für Störfaktoren. Bereits eine unregelmäßige Atmung oder Schwankungen in Raumtemperatur oder Luftfeuchtigkeit können Einfluss auf die Qualität der Messung nehmen (Boucsein et al., 2012). Da eine nachträgliche Entfernung von Artefakten und Ausreißern immer mit einem gewissen Zeitaufwand und einer gewissen Fehleranfälligkeit verbunden ist, sollte von vornherein versucht werden, Artefakte so weit möglich zu vermeiden. Dafür zählen Boucsein et al. (2012) mehrere Aspekte auf, die beachtet werden sollten, um eine Messung weitestgehend frei von Störfaktoren zu ermöglichen. Dazu zählen eine möglichst konstante, eher warme Raumtemperatur, ein Verhindern von Bewegungen durch die Probandin und soweit möglich das Vermeiden von Sprechen, Niesen, Husten und Seufzen. Viele der genannten Punkte sollten auch für eine gute Qualität der fMRT-Messung eingehalten werden, weshalb wir unsere Probandinnen dahingehend immer eingehend informierten. Zudem sollten Bewegungsartefakte durch automatische Artefaktbereinigung und Signalglättung in Ledalab weitestgehend eliminiert sein (Benedek und Kaernbach, 2010). Da unsere Messungen über verschiedene Jahreszeiten hinweg stattfinden mussten, haben wir versucht die bei kalten Temperaturen gegebenenfalls beeinträchtigte Durchblutung der Fingerperipherie durch Pulswärmer auszugleichen.

Auch für eine Messung im fMRT geben Boucsein et al. (2012) Empfehlungen. So sollte darauf geachtet werden, dass die Kabel während der Messung im magnetischen Feld nicht bewegt werden, da sie dadurch das Feld beeinflussen können. Hinsichtlich der Kabel wird außerdem empfohlen, dass diese so kurz wie möglich und lang wie nötig sein sollten, da längere Kabel allgemein mit steigendem Signalverlust assoziiert werden. Damit die Kabel keinen Zug auf die Elektroden ausüben und damit keine weitere Quelle für Artefakte darstellen konnten (Boucsein et al., 2012), wurden sie von uns an der Hand der Probandin festgeklebt und locker über die Liegefläche gelegt. Zudem sollten die Kabel knick- und schlaufenfrei sein und die Enden fest im Gerät stecken, um eine instabile elektrische Verbindung zu vermeiden. Das EDA-Aufnahmegerät soll den Empfehlungen nach nicht-magnetisch (um diese direkt neben der Probandin

platzieren zu können) oder eine kabellose Alternative sein. Da uns nur ein magnetisches Aufnahmegerät zur Verfügung stand, wurde dieses außerhalb des Messraums platziert. Weiterhin ist ein guter Elektrodenkontakt essenziell für ein bestmögliches Messergebnis. Ein hoher Unterschied in der Impedanz (Widerstand) zweier aufeinandertreffender Gewebe führt zu Beeinträchtigung der Signalqualität und zu einer erhöhten Signalverfälschung durch Bewegungsartefakte und Rauschen (Posada-Quintero und Chon, 2020). Um den Impedanzsprung zwischen Elektrode und Haut (und der dazwischenliegenden Luft) auszugleichen, haben wir Kontaktgel auf die Elektroden zur EDA-Messung aufgetragen und diese anschließend gut fixiert. Außerdem wurden alle Probandinnen gebeten, am Tag der Messung keine Creme an den Händen zu nutzen. Die im fMRT unvermeidlichen lauten Geräusche können auditive Reize setzen und damit ebenso die Qualität der Messung beeinträchtigen. Um das Risiko bestmöglich zu umgehen, mussten alle Probandinnen ihren äußeren Gehörgang durch Ohrstöpsel zur Einmalanwendung schützen.

Auch einige Punkte, die bereits hinsichtlich der HF genannt wurden, treffen auf die EDA-Messung zu. So können die mögliche Stresssituation einer Messung im fMRT, der teilweise längere und steile Weg zur Medizinischen Klinik und die möglicherweise nicht ausreichende Wirksamkeit des TET hinsichtlich einer physiologisch messbaren Reaktivität als mögliche Einflussfaktoren der EDA-Messung erwähnt werden. Außerdem darf nicht unerwähnt bleiben, dass es eine gewisse Anzahl an Hypo- und Non-Respondern für EDA-Messungen gibt (Dawson et al., 2007). Diese wurden durch unser Matlab-Skript aussortiert und sind somit nicht in unsere Auswertung eingeflossen.

Insgesamt kann noch nicht eindeutig beurteilt werden, ob die EDA ein passendes Tool ist für peripherphysiologische Messungen von empathischen Fähigkeiten. Es erscheint wahrscheinlich, dass weibliche Sexualhormone einen Einfluss auf die affektive sympathische Reaktivität haben. Wie genau dieser Einfluss auf welche Hormonschwankung zurückzuführen ist und in welcher Form man diese Zusammenhänge bestmöglich abbilden kann, muss weiter systematisch untersucht werden.

5.3 EINSCHRÄNKUNGEN UND LIMITATIONEN

Neben den bereits genannten Einschränkungen und Limitationen, Kritikpunkten und alternativen Möglichkeiten (siehe Abschnitt 5.1 Empathiefähigkeit und Abschnitt 5.2 Peripherphysiologie), sollen noch weitere benannt und besprochen werden.

Stichprobe

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine Querschnittsstudie, die zwar Teil einer größeren longitudinalen Studie war, die Untersuchungen zum Empathievermögen waren allerdings nur für einen Messtermin vorgesehen. Ein verändertes Studiendesign im Sinne einer Längsschnittstudie könnte zumindest in einigen Aspekten vorzugswürdig sein, denn es ist nicht auszuschließen, dass in der OC-Gruppe rein zufällig mehr Frauen mit geringeren Empathiefähigkeiten als in den NC-Gruppen rekrutiert wurden. In dem Fall könnte der Gruppenunterschied im SPF als Hinweis hierauf zu deuten sein. In der Verhaltensstudie von Kimmig et al. (2021), die ebenfalls den TET zur Messung des empathischen Verhaltens nutzte, wurde allerdings zwischen den Gruppen kein Unterschied im SPF gefunden, während sich dennoch Unterschiede, zumindest hinsichtlich der affektiven Empathie, zeigten. Ein longitudinales Studiendesign könnte dergestalt umgesetzt werden, dass statt fNC- bzw. oNC-Gruppen mit personenunterschiedlichen Teilnehmerinnen eine gleiche Gruppe zu mehreren Messzeitpunkten untersucht wird. Dies würde es erlauben, hormonbedingte Änderungen über verschiedene Zyklusphasen hinweg zu beobachten (NC-Gruppe) oder auch Absetzerinnen bzw. Starterinnen von hormoneller Kontrazeption über einen längeren Zeitraum zu begleiten und Veränderungen in ihrem Verhalten zu messen. Hierfür könnte man Messungen vor und nach Wechsel in der Nutzung einer Verhütungsmethode durchführen und diese über einen definierten Zeitraum in regelmäßigen Abständen wiederholen, um Veränderungen möglichst nah zu beobachten. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass Längsschnittstudien oft schwierig durchzuführen sind: Durch bedeutende Änderungen im Leben der Probandinnen wie einem Umzug oder dem Eintritt ins Berufsleben bleibt häufig weniger Zeit für zeitaufwendige

Messungen. Ein Ansatz zur Durchführung von Longitudinalstudien könnte sein, die niedergelassenen gynäkologischen Praxen versuchen enger einzubinden, damit sie ihre Patientinnen zu einer Teilnahme an einer solchen Studie motivieren. Dies würde auch eine breitere Stichprobe ermöglichen.

Denn eine Verzerrung der gefundenen Ergebnisse ist auch durch die Art der Rekrutierung nicht auszuschließen. Diese erfolgte hauptsächlich durch den universitätsweiten E-Mail-Verteiler und Aushänge in verschiedenen Abteilungen der Uni Tübingen und in gynäkologischen Arztpraxen. Frauen, die sich durch den Aufruf angesprochen fühlten und teilnehmen wollten, mussten sich selbst aktiv bei uns melden. Es liegt nahe zu vermuten, dass sich überproportional Frauen, die sich für sozio-emotionales Verhalten interessieren, für eine freiwillige Studienteilnahme melden und ein Interesse am Thema assoziiert ist mit sozialerem Verhalten. Dann wäre anzunehmen, dass die Teilnehmerinnen im Mittel in den entsprechenden Aufgaben eine bessere Leistung zeigen, als es die Durchschnittsgesellschaft würde.

In dieser Arbeit wurden die Serumspiegel von Östrogenen und Gestagenen für die OC-Frauen als Summe aus endogenen und synthetischen Derivaten betrachtet. Für diese Herangehensweise des Kombinierens der Hormone zur Analyse sprechen sich einige Autoren aus, die die Ansicht vertreten, dass die verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften und Wirkebenen synthetischer und endogener Hormone nicht eindeutig getrennt werden können. Da alle Eigenschaften in die Analyse mit einfließen, sollte auch der Gesamtserumspiegel des untersuchten Hormons in die Analyse einbezogen werden (Kuhl, 2005; Leidenberger et al., 2014). Alternativ ließe sich allein das Serumlevel der synthetischen Hormone für die Analyse einbeziehen und die endogenen Hormone außer Acht zu lassen. Dafür spricht, dass zum einen letztere ohnehin nur in sehr geringem Maße vorhanden sind und dass zum anderen das synthetische das dominantere Hormon ist. Dies zeigt sich in der stärkeren Affinität zu den Rezeptoren und die dadurch deutlich potenter ist in seiner Wirkung (Hirschberg, 2022; Rodriguez et al., 2024).

In der Publikation von Kimmig et al. (2022b), die auf der gleichen Datengrundlage wie die vorliegende Arbeit beruht, wurden ausschließlich die Serumlevel der

synthetischen Hormone in die Analyse aufgenommen. Zumindest für die diesen Arbeiten zugrundeliegende Studie ergab sich insoweit kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen und Erkenntnissen.

Insgesamt bestünde sicherlich ein Forschungsinteresse daran, durch weitere strukturierte Untersuchungen potentielle unterschiedliche Wirkungen zu bestimmen.

TET und Physiologie

Ein Erklärungsansatz für den fehlenden Zusammenhang zwischen empathischem Verhalten und peripherphysiologischer Reaktion könnte auch sein, dass der TET bzw. die beschriebenen Situationen nicht stark genug waren, um ausreichend kraftvolle emotionale Reaktionen in den Probandinnen zu erwecken. Denkbar ist zudem, dass die Frauen in unterschiedlichem Maße fähig waren, sich in die verschiedenen Situationen hineinzusetzen.

Wie weiter oben beschrieben, sind EDA-Messungen sehr anfällig für Störfaktoren. Bei aller Vorsicht könnten daher auch während unserer EDA-Messungen im MRT einige Störfaktoren die Ableitungen verfälscht und damit auf das Ergebnis ausgewirkt haben. Daher ist dessen Aussagekraft unter einen gewissen Vorbehalt zu stellen.

Es wurden bereits Zusammenhänge zwischen einer generell größeren Ängstlichkeit einer Person und stärkerer kardiovaskulärer Reaktivität festgestellt (Gramer und Sprintschnik, 2008; McTeague et al., 2009). So gibt es generell ein Risiko, dass zufällig in der einen untersuchten Gruppe ängstlichere Probandinnen landen, als in den anderen Gruppen und diese in der Summe dann auch andere Reaktionen in ihrer peripherphysiologischen Reaktion zeigen. Wir konnten eine solche Verzerrung weitestgehend ausschließen, indem wir den STAI anwendeten und sich in unseren Gruppen kein signifikanter Unterschied zeigte.

Die peripherphysiologischen Reaktionen sollen als Form einer kardiovaskulären Reaktion emotionale Aktivität der Probandinnen widerspiegeln. Dabei ist die Unterscheidung, ob ein Effekt auf die emotionale Reaktivität oder etwa auf das empathische Verhalten einer Person zurückzuführen ist, oft schwierig, da beide Faktoren eng miteinander verbunden sind (Rueckert et al., 2011). Ob OK auch

Einfluss auf die emotionale Reaktivität nehmen, wird immer wieder diskutiert, wobei die Ergebnisse verschiedener Studien sich widersprechen (Lewis et al., 2019). In meiner Untersuchung zeigen die Gruppen keine signifikanten Unterschiede in ihrer emotionalen Reaktivität. So scheint der gefundene Gruppeneffekt im empathischen Verhalten nicht etwa darauf zu basieren, dass OC-Frauen weniger stark emotional reagieren, sondern legt tatsächlich nahe, dass die OK-Einnahme Einfluss auf das empathische Verhalten nimmt.

Es ist anzumerken, dass in der Publikation von Kimmig et al. (2022b), die auf gleicher Datengrundlage wie die vorliegende Arbeit beruht, ein Gruppeneffekt der emotionalen Reaktivität auf neuronaler, aber auch auf Verhaltensebene beschrieben wurde. Die Divergenz zur vorliegenden Arbeit dürfte sich dadurch erklären lassen, dass in der vorliegenden Arbeit die Perspektive Selbst als Innersubjektfaktor zusammen mit Freundin und Feindin in die Analyse eingeflossen ist, wobei es keine signifikanten Interaktionen zwischen Gruppe und Perspektive gab. In der genannten Publikation ist es nicht als dritter Faktor eingeflossen, sondern wurde separiert analysiert, um Analysen auf Verhaltens- und neuronaler Ebene vergleichbar zu halten. Zu diesem Zweck wurden in genannter Publikation eine ANOVA bzw. ein Kruskal-Wallis-Test nur mit der Bedingung Selbst durchgeführt, wodurch ein signifikanter Gruppeneffekt festgestellt wurde. In der sich daran anschließenden Analyse wurde die ANOVA um die Bedingung Selbst als Kovariate erweitert und es zeigte sich, dass der Gruppeneffekt auch auf Verhaltensebene bestehen bleibt. Diese Auswertung verdeutlicht den Einfluss der emotionalen Reaktivität und zeigt, wie dessen unterschiedliche Beachtung in der Analyse zu abweichenden Schlussfolgerungen führen kann. Dies ist insbesondere im Hinblick auf zukünftige Anwendungen des TET von Bedeutung und sollte entsprechend berücksichtigt werden.

Versuchsdesign

Für eine umfassende Untersuchung des Einflusses von Progesteron waren die von uns gewählten Gruppen der Probandinnen (insbesondere hinsichtlich der Messzeitpunkte) möglicherweise nicht ideal geeignet. Um die verschiedenen Hypothesen und Überlegungen zu überprüfen, sollten weitergehende

Untersuchungen in Zukunft möglichst erfolgen. Ebenfalls erscheint es sinnvoll, den Einfluss durch (synthetische) Gestagene durch Monopräparate wie Minipille oder Hormonspirale zu untersuchen. Der Einfluss von Progesteron könnte durch eine weitere Gruppe von Probandinnen (ähnlich Gamsakhurdashvili et al. (2021b)) untersucht werden. Hinsichtlich unserer Studie ist allerdings fraglich, ob eine weitere Gruppe Platz gefunden hätte. Schließlich lag der Fokus bei uns auch auf dem Einfluss synthetischer Hormone (Vergleich zwischen fNC- und OC-Gruppe) und dem Einfluss endogenen Östradiols (Vergleich zwischen fNC- bzw. OC- und oNC-Gruppe).

Hinsichtlich unseres Versuchsaufbaus kann ein Einfluss insoweit nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass einige Probandinnen vor der MRT-Messung zu Fuß den Berg hinauf zur Klinik gehen mussten. Es gab aber, wie bereits dargestellt, nach dem Fußweg eine längere Ruhepause, während derer unter anderem die Vorbereitung der Messung im fMRT, die Erklärung der Aufgaben und Ruhemessungen erfolgten.

Es ist zwar festzuhalten, dass die Gruppengröße immerhin über die der vorausgegangenen Studien hinausging und mit $n > 100$ unsere Stichprobe nicht mehr als klein gilt, die Größe der Stichprobe ist aber auch nicht besonders groß. Eine allgemein kleinere Stichprobe macht eine Studie anfälliger gegenüber statistische Fehler zweiter Art (die Nullhypothese wird fälschlicherweise angenommen), daher war die Wahl der passenden Tests in der statistischen Auswertung von besonderer Relevanz (Field, 2018).

Weiterhin handelte es sich um ein quasiexperimentelles Studiendesign. Man kann daher nicht von einer repräsentativen Verteilung der Probandinnen etwa hinsichtlich des Bildungsgrads ausgehen. Zudem waren die Probandinnen aufgrund des Studiendesigns zur Herstellung größerer Vergleichbarkeit der fMRT-Messungen alle mit europäischer Abstammung. Obwohl hierdurch und aufgrund der Zusammensetzung der Stichprobe durch die Modalität der Rekrutierung (siehe oben Stichprobe) gewisse Einschränkungen bestehen, ist aufgrund des Studiendesigns und der ausgewählten Tests die Generalisierbarkeit der Ergebnisse weitestmöglich gegeben.

Allgemein

Hinsichtlich der durchgeführten Korrelationsanalysen könnte man kritisch hinterfragen, ob man aus so explorativen Analysen wie meinerseits vorgeschlagen die umschriebenen Schlüsse ziehen darf.

Zu berücksichtigen ist zudem, dass die Effekte durch OK-Einnahme durch verschiedene, androgen bzw. anti-androgen wirkende synthetische Gestagene der jeweiligen Pillenpräparate variieren könnten. Dies wurde in unserer Analyse nicht genauer berücksichtigt. Weiter untersucht werden könnte, ob sich die Progesteronwerte in der Studie bei den OC-Frauen danach unterscheiden, ob die synthetischen Gestagene androgen bzw. anti-androgen wirken.

Nicht auszuschließen sind auch Verzerrungen durch die während der Messungen zeitweisende grassierende Covid-19-Pandemie und die damit verbundenen (gesetzlichen) Einschränkungen. Teilweise wurden etwa die Messungen mit Mund-Nasen-Schutz (MNS, „Maske“) durchgeführt. Zusätzlich könnten Einschränkungen in der Bewegungsfreiheit, wie insbesondere aber nicht ausschließlich durch den zeitweiligen Lockdown, Einfluss auf das untersuchte Verhalten der Frauen gehabt haben. Psychiatrische Erkrankungen der Probandinnen waren aber durch die Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Nicht auszuschließen und bis heute nicht vollständig aufgeklärt sind mögliche Auswirkungen von Virus-Infektionen auf den Organismus der Probandinnen. Allerdings sind solche Auswirkungen auch durch andere überstandene Erkrankungen möglich und können nie ganz ausgeschlossen werden.

5.4 SCHLUSSFOLGERUNGEN, FAZIT UND AUSBLICK

Ziel dieser Arbeit und der zugrundeliegenden Studie war es, den Einfluss unterschiedlicher Verhütungsmethoden auf empathische Fähigkeiten und ihre physiologischen Korrelate zu untersuchen. Die Thematik rund um Wirkungen und Nebenwirkungen oraler Kontrazeptiva und den enthaltenen synthetischen Sexualhormonen bedarf wissenschaftlicher Untersuchung, um Frauen (im ärztlichen Aufklärungsgespräch) eine möglichst informierte und selbstbestimmte

Entscheidung hinsichtlich der Wahl ihres Verhütungsmittels zu ermöglichen. Durch die Studie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme synthetischer Sexualhormone in Form der kombinierten oralen Kontrazeption in Verbindung mit unterschiedlichen empathischen Fähigkeiten steht und damit auch einen möglichen Einfluss auf soziale Fähigkeit hat.

Wie genau dieser Einfluss aussieht und auf welche Faktoren er in welchem Maß ausfällt, sollte in weiteren systematischen Untersuchungen weiter geprüft werden. Außerdem sollte überprüft werden, inwiefern die physiologischen Korrelate damit im Zusammenhang stehen.

In Zukunft sollte in Untersuchungen auf hormonbedingte Effekte bei Frauen immer sowohl die endogenen als auch die exogenen Sexualhormone bestimmt werden (insofern Frauen mit hormoneller Verhütung Teil der Untersuchung sind). Schließlich erscheint es in Anbetracht der großen Zahl von OK-Nutzerinnen und der relevanten Rolle von Empathie in sozialen Interaktionen empfehlenswert, weitere Untersuchungen möglichst in longitudinalem Design durchzuführen. Dies sollte es ermöglichen, den Einfluss oraler Kontrazeptiva auf sozio-affektives Verhalten besser zu verstehen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Es gibt immer mehr Hinweise darauf und sogar Belege dafür, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva (OK) verschiedene sozio-affektive Verhaltensweisen beeinflusst, darunter auch die empathischen Fähigkeiten der einnehmenden Person. Endogene und synthetische, exogen zugeführte Sexualhormone wie Östrogene und Gestagene binden auch an Rezeptoren in Hirnregionen (wie dem Frontalhirn, Teilen des limbischen Systems und dem Cerebellum), die an der Verarbeitung sozio-affektiver Reize beteiligt sind. Ziel dieser Studie war es daher, die Rolle der OK-Einnahme in Empathie und die physiologischen Korrelate empathischen Verhaltens zu untersuchen. In einer Querschnittstudie führten Frauen mit unterschiedlichem Hormonstatus, darunter Frauen unter OK-Einnahme ($n_{OC} = 46$), sowie Frauen im natürlichen Zyklus in ihrer frühen follikulären ($n_{fNC} = 37$) oder periovulatorischen ($n_{oNC} = 28$) Phase eine satzbasierte Empathieaufgabe durch. Im Verhalten zeigte sich sowohl hinsichtlich der kognitiven als auch der affektiven Empathie niedrigere Empathiewerte für die OK-Nutzerinnen als für die oNC-Nutzerinnen. Auch die Selbsteinschätzung der eigenen Empathie fiel bei den OK-Nutzerinnen geringer aus als bei den oNC- und den fNC-Frauen. Die Analyse der physiologischen Parameter ergab in unserer Untersuchung keinen direkten Zusammenhang der Herzfrequenz und elektrodermalen Aktivität mit dem empathischen Verhalten. Insgesamt deutet diese Querschnittuntersuchung der Empathie auf eine Rolle der OK-Einnahme insbesondere bei affektiver Empathie hin und unterstreicht die Bedeutung der Einbeziehung synthetischer Hormonspiegel in OK-bezogenen Untersuchungen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H. & Damasio, A. R. 1995. Fear and the human amygdala. *Journal of Neuroscience*, 15, 5879-5891.
- Amy, J.-J. & Tripathi, V. 2009. Contraception for women: an evidence based overview. *BMJ*, 339, b2895.
- Andreano, J. M., Touroutoglou, A., Dickerson, B. & Barrett, L. F. 2018. Hormonal cycles, brain network connectivity, and windows of vulnerability to affective disorder. *Trends in Neurosciences*, 41, 660-676.
- Armbruster, D., Kirschbaum, C. & Strobel, A. 2017. The not-so-bitter pill: effects of combined oral contraceptives on peripheral physiological indicators of emotional reactivity. *Hormones and Behavior*, 94, 97-105.
- Balconi, M. & Bortolotti, A. 2012. Resonance mechanism in empathic behavior: BEES, BIS/BAS and psychophysiological contribution. *Physiology and Behavior*, 105, 298-304.
- Balconi, M. & Maria Elide Vanutelli, M. E. 2017. Empathy in negative and positive interpersonal interactions: what is the relationship between central (EEG, fNIRS) and peripheral (autonomic) neurophysiological responses? *Advances in Cognitive Psychology*, 13, 105-120.
- Banissy, M. J., Kanai, R., Walsh, V. & Rees, G. 2012. Inter-individual differences in empathy are reflected in human brain structure. *NeuroImage*, 62, 2034-2039.
- Barth, C., Villringer, A. & Sacher, J. 2015. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 37.
- Batres, C., Porcheron, A., Kaminski, G., Courrèges, S., Morizot, F. & Russell, R. 2018. Evidence that the hormonal contraceptive pill is associated with cosmetic habits. *Frontiers in Physiology*, 9, 1459.
- Benedek, M. & Kaernbach, C. 2010. A continuous measure of phasic electrodermal activity. *Journal of Neuroscience Methods*, 190, 80-91.
- Bentz, D., Steiner, M. & Meinlschmidt, G. 2012. SIPS—screening instrument for premenstrual symptoms: the German version of premenstrual symptoms screening tool to assess clinically relevant disturbances. *Nervenarzt*, 83, 33-39.
- Blanca, M. J., Alarcón, R., Arnau, J., Bono, R. & Bendayan, R. 2017. Non-normal data: is ANOVA still a valid option? *Psicothema*, 29, 552-557.
- Boucsein, W. 1988. *Elektrodermale Aktivität: Grundlagen, Methoden und Anwendungen*. Berlin: Springer.
- Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., Roth, W. T., Dawson, M. E. & Filion, D. L. 2012. Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, 49, 1017-1034.
- Breyer, B. & Bluemke, M. 2016. Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule PANAS (GESIS Panel). Zusammenstellung sozialwissenschaftlicher Items und Skalen (ZIS).
- Brinton, R. D., Thompson, R. F., Foy, M. R., Baudry, M., Wang, J., Finch, C. E., Morgan, T. E., Pike, C. J., Mack, W. J., Stanczyk, F. Z. & Nilsen, J. 2008. Progesterone

- receptors: form and function in brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29, 313-339.
- Brodie, A. & Inkster, S. 1993. Aromatase in the human testis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 44, 549-555.
- Bronson, R. A. 1981. Oral contraception: mechanism of action. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 24, 869-877.
- Bucchioni, G., Lelard, T., Ahmaidi, S., Godefroy, O., Krystkowiak, P. & Mouras, H. 2015. Do we feel the same empathy for loved and hated peers? *PLOS One*, 10, e0125871.
- Buffet, N. C., Djakoure, C., Maitre, S. C. & Bouchard, P. 1998. Regulation of the human menstrual cycle. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 19, 151-186.
- Bull, J. R., Rowland, S. P., Scherwitzl, E. B., Scherwitzl, R., Danielsson, K. G. & Harper, J. 2019. Real-world menstrual cycle characteristics of more than 600,000 menstrual cycles. *NPJ Digital Medicine*, 2, 83.
- Burrows, L. J., Basha, M. & Goldstein, A. T. 2012. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. *Journal of Sexual Medicine*, 9, 2213-2223.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M.-C., Mazziotta, J. C. & Lenzi, G. L. 2003. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 5497-5502.
- Choi, A. & Shin, H. 2018. Quantitative analysis of the effect of an ectopic beat on the heart rate variability in the resting condition. *Frontiers in Physiology*, 9, 922.
- Christin-Maitre, S. 2013. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 27, 3-12.
- Cobey, K. D., Havlíček, J., Klapilová, K. & Roberts, S. C. 2016. Hormonal contraceptive use during relationship formation and sexual desire during pregnancy. *Archives of Sexual Behavior*, 45, 2117-2122.
- Cohen, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2 ed. Hillsdale: Erlbaum.
- Contreras-Huerta, L. S., Lockwood, P. L., Bird, G., Apps, M. & Crockett, M. J. 2022. Prosocial behavior is associated with transdiagnostic markers of affective sensitivity in multiple domains. *Emotion*, 22, 820-835.
- Corrigan, J. D. & Hinkeldey, N. S. 1987. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 43, 402-409.
- Cowen, P. J. & Browning, M. 2015. What has serotonin to do with depression? *World Psychiatry*, 14, 158-160.
- Critchley, H. D. 2002. Electrodermal responses: what happens in the brain. *Neuroscientist*, 8, 132-142.
- Davis, M. H. 1980. A multidimensional approach to individual differences in empathy. *The Journal Supplement Abstract Service - Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85-94.
- Dawson, M. E., Schell, A. M. & Filion, D. L. 2007. The Electrodermal System. In: BERNTSON, G. G., CACIOPPO, J. T. & TASSINARY, L. G. (eds.) *Handbook of Psychophysiology*. 3 ed. Cambridge: Cambridge University Press.
- De Bondt, T., Jacquemyn, Y., Van Hecke, W., Sijbers, J., Sunaert, S. & Parizel, P. M. 2013. Regional gray matter volume differences and sex-hormone correlations as a

- function of menstrual cycle phase and hormonal contraceptives use. *Brain Research*, 1530, 22-31.
- De Vignemont, F. & Singer, T. 2006. The empathic brain: how, when and why? *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 435-41.
- Decety, J. & Jackson, P. L. 2004. The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3, 71-100.
- Del Río, J. P., Alliende, M. I., Molina, N., Serrano, F. G., Molina, S. & Vigil, P. 2018. Steroid hormones and their action in women's brains: the importance of hormonal balance. *Frontiers in Public Health*, 6, 141.
- Derntl, B., Hack, R. L., Kryspin-Exner, I. & Habel, U. 2013. Association of menstrual cycle phase with the core components of empathy. *Hormones and Behavior*, 63, 97-104.
- Deuter, C. E., Nowacki, J., Wingenfeld, K., Kuehl, L. K., Finke, J. B., Dziobek, I. & Otte, C. 2018. The role of physiological arousal for self-reported emotional empathy. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 214, 9-14.
- Dodge, Y. 2008. *The concise encyclopedia of statistics*. New York: Springer.
- Dorsch, F. & Wirtz, M. A. 2020. *Dorsch – Lexikon der Psychologie*. 19 ed. Bern: Hogrefe.
- Drotleff, B., Hallschmid, M. & Lämmerhofer, M. 2018. Quantification of steroid hormones in plasma using a surrogate calibrant approach and UHPLC-ESI-QTOF-MS/MS with SWATH-acquisition combined with untargeted profiling. *Analytica Chimica Acta*, 1022, 70-80.
- Engert, V., Plessow, F., Miller, R., Kirschbaum, C. & Singer, T. 2014. Cortisol increase in empathic stress is modulated by emotional closeness and observation modality. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 192-201.
- Eres, R., Decety, J., Louis, W. R. & Molenberghs, P. 2015. Individual differences in local gray matter density are associated with differences in affective and cognitive empathy. *NeuroImage*, 117, 305-310.
- Feinberg, D. R., Debruine, L. M., Jones, B. C. & Little, A. C. 2008. Correlated preferences for men's facial and vocal masculinity. *Evolution and Human Behavior*, 29, 233-241.
- Field, A. 2018. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 5 ed. London: SAGE.
- Gamsakhurdashvili, D., Antov, M. I. & Stockhorst, U. 2021a. Facial emotion recognition and emotional memory from the ovarian-hormone perspective: A systematic review. *Frontiers in Psychology*, 12, 641250.
- Gamsakhurdashvili, D., Antov, M. I. & Stockhorst, U. 2021b. Sex-hormone status and emotional processing in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*, 130, 105258.
- Glaeske, G., Thürmann, P., Boeschen, D., Günther, J., Chytrek, D. & Schoch, G.-G. 2015. *Pillenreport – Ein Statusbericht zu oralen Kontrazeptiva* [Online]. Techniker Krankenkasse. Zugriff über: <https://www.tk.de/resource/blob/2043476/f68a7108f6cdeae1a58e438d312e3ac6/studienband-pillenreport-2015-data.pdf> [Zugriffsdatum 2020/09/20].
- Gramer, M. & Sprintschnik, E. 2008. Social anxiety and cardiovascular responses to an evaluative speaking task: the role of stressor anticipation. *Personality and Individual Differences*, 44, 371-381.

- Gruber, C. J., Tschugguel, W., Schneeberger, C. & Huber, J. C. 2002. Production and actions of estrogens. *New England Journal of Medicine*, 346, 340-352.
- Hagenmüller, F., Rössler, W., Wittwer, A. & Haker, H. 2014. Juicy lemons for measuring basic empathic resonance. *Psychiatry Research*, 219, 391-396.
- Hampson, E. 2019. A brief guide to the menstrual cycle and oral contraceptive use for researchers in behavioral endocrinology. *Hormones and Behavior*, 119, 104655.
- Hamstra, D. A., De Rover, M., De Rijk, R. H. & Van Der Does, W. 2014. Oral contraceptives may alter the detection of emotions in facial expressions. *European Neuropsychopharmacology*, 24, 1855-1859.
- Hautzinger, M., Keller, F. & Kühner, C. 2006. *BDI-II: Beck depressions inventar – manual*. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services.
- Herrera, A. Y., Nielsen, S. E. & Mather, M. 2016. Stress-induced increases in progesterone and cortisol in naturally cycling women. *Neurobiology of Stress*, 3, 96-104.
- Hirschberg, A. L. 2022. Challenging aspects of research on the influence of the menstrual cycle and oral contraceptives on physical performance. *Sports Medicine*, 52, 1453-1456.
- Jänig, W. & Birbaumer, N. 2019. Physiologische Grundlagen von Emotion und Motivation. In: BRANDES, R., LANG, F. & SCHMIDT, R. F. (eds.) *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 32 ed. Berlin: Springer.
- Jick, H., Jick, S. S., Gurewich, V., Myers, M. W. & Vasilakis, C. 1995. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*, 346, 1589-1593.
- Jick, S. S., Kaye, J. A., Russmann, S. & Jick, H. 2006. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception*, 73, 566-570.
- Kalivas, P. W. & Volkow, N. D. 2005. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1403-13.
- Kanakakis, G. A. & Goulis, D. D. 2015. Male contraception: a clinically-oriented review. *Hormones*, 14, 598-614.
- Keltner, D., Sauter, D., Tracy, J. & Cowen, A. 2019. Emotional expression: advances in basic emotion theory. *Journal of Nonverbal Behavior*, 43, 133-160.
- Kimmes, J. G. & Durtschi, J. A. 2016. Forgiveness in romantic relationships: the roles of attachment, empathy, and attributions. *Journal of Marital and Family Therapy*, 42, 645-658.
- Kimmig, A.-C. S., Bischofberger, J. A., Birrenbach, A. D., Drotleff, B., Lämmerhofer, M., Sundström-Poromaa, I. & Derntl, B. 2022a. No evidence for a role of oral contraceptive-use in emotion recognition but higher negativity bias in early follicular women. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 773961.
- Kimmig, A.-C. S., Wildgruber, D., Gärtner, A., Drotleff, B., Krylova, M., Lämmerhofer, M., Sundström-Poromaa, I. & Derntl, B. 2022b. Lower affective empathy in oral contraceptive users: a cross-sectional fMRI study. *Cerebral Cortex*, 33, 4319-4333.

- Kimmig, A.-C. S., Wildgruber, D., Wendel, S. U., Sundström-Poromaa, I. & Derntl, B. 2021. Friend vs. foe: cognitive and affective empathy in women with different hormonal states. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 608768.
- Kogler, L., Müller, V. I., Werminghausen, E., Eickhoff, S. B. & Derntl, B. 2020. Do I feel or do I know? Neuroimaging meta-analyses on the multiple facets of empathy. *Cortex*, 129, 341-355.
- Krohmer, K., Derntl, B. & Svaldi, J. 2019. Hormones matter? Association of the menstrual cycle with selective attention for liked and disliked body parts. *Frontiers in Psychology*, 10, 851.
- Krumhuber, E. G., Tsankova, E. & Kappas, A. 2018. Examining subjective and physiological responses to norm violation using text-based vignettes. *International Journal of Psychology*, 53, 23-30.
- Kuhl, H. 2005. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*, 8 Suppl 1, 3-63.
- Landersoe, S. K., Birch Petersen, K., Sørensen, A. L., Larsen, E. C., Martinussen, T., Lunding, S. A., Kroman, M. S., Nielsen, H. S. & Nyboe Andersen, A. 2020. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives. *Reproductive BioMedicine Online*, 40, 176-186.
- Lasch, L. & Fillenberg, S. 2017. Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe. Berlin: Springer.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. 1981. *Das State-Trait-Angstinventar (STAI): theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz.
- Leidenberger, F. A., Strowitzki, T. & Ortmann, O. 2014. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. 5 ed. Berlin: Springer.
- Leiner, D. J. 2019. SoSci Survey (Version 3.1.06) [Computersoftware]. Verfügbar über: <https://www.soscisurvey.de>.
- Levenson, R. W., Ekman, P. & Friesen, W. V. 1990. Voluntary facial action generates emotion-specific autonomic nervous system activity. *Psychophysiology*, 27, 363-384.
- Lewis, C. A., Kimmig, A.-C. S., Zsido, R. G., Jank, A., Derntl, B. & Sacher, J. 2019. Effects of hormonal contraceptives on mood: a focus on emotion recognition and reactivity, reward processing, and stress response. *Current Psychiatry Reports*, 21, 115.
- Li, W. & Cohen, L. H. 2003. Quantitation of endogenous analytes in biofluid without a true blank matrix. *Analytical Chemistry*, 75, 5854-5859.
- Lisman, J. E. & Grace, A. A. 2005. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46, 703-713.
- Little, A. C., Burriss, R. P., Petrie, M., Jones, B. C. & Roberts, S. C. 2013. Oral contraceptive use in women changes preferences for male facial masculinity and is associated with partner facial masculinity. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 1777-1785.
- Lumley, T., Diehr, P., Emerson, S. & Chen, L. 2002. The Importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual Review of Public Health*, 23, 151-169.

- Mangina, C. A. & Beuzeron-Mangina, J. H. 1996. Direct electrical stimulation of specific human brain structures and bilateral electrodermal activity. *International Journal of Psychophysiology*, 22, 1-8.
- Matsumine, H., Hirato, K., Yanaihara, T., Tamada, T. & Yoshida, M. 1986. Aromatization by skeletal muscle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 63, 717-720.
- Mcewen, B. 2002. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Progress in Hormone Research*, 57, 357-384.
- McTeague, L. M., Lang, P. J., Laplante, M.-C., Cuthbert, B. N., Strauss, C. C. & Bradley, M. M. 2009. Fearful imagery in social phobia: generalization, comorbidity, and physiological reactivity. *Biological Psychiatry*, 65, 374-382.
- Merz, C., Tabbert, K., Schweckendiek, J., Klucken, T., Vaitl, D., Stark, R. & Wolf, O. 2012. Neuronal correlates of extinction learning are modulated by sex hormones. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7, 819-830.
- Meyer, M. L., Masten, C. L., Ma, Y., Wang, C., Shi, Z., Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D. & Han, S. 2015. Differential neural activation to friends and strangers links interdependence to empathy. *Culture and Brain*, 3, 21-38.
- Miller, W. R. 1991. Aromatase activity in breast tissue. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 39, 783-790.
- Mitchell, A. 2012. Bluthochdruck durch die Pille. *CardioVasc*, 12, 27-28.
- Montoya, E. R. & Bos, P. A. 2017. How oral contraceptives impact social-emotional behavior and brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 21, 125-136.
- Morawetz, C., Bode, S., Derntl, B. & Heekeren, H. R. 2017. The effect of strategies, goals and stimulus material on the neural mechanisms of emotion regulation: a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 72, 111-128.
- Murty, V. P., Ritchey, M., Adcock, R. A. & Labar, K. S. 2010. fMRI studies of successful emotional memory encoding: a quantitative meta-analysis. *Neuropsychologia*, 48, 3459-3469.
- Naftolin, F., Ryan, K. J., Davies, I. J., Reddy, V. V., Flores, F., Petro, Z., Kuhn, M., White, R. J., Takaoka, Y. & Wolin, L. 1975. The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. *Recent Progress in Hormone Research*, 31, 295-319.
- Nielsen, S. E., Ertman, N., Lakhani, Y. S. & Cahill, L. 2011. Hormonal contraception usage is associated with altered memory for an emotional story. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96, 378-384.
- Nielsen, S. E., Segal, S. K., Worden, I. V., Yim, I. S. & Cahill, L. 2013. Hormonal contraception use alters stress responses and emotional memory. *Biological Psychology*, 92, 257-266.
- Nitschke, J. P. & Bartz, J. A. 2020. Lower digit ratio and higher endogenous testosterone are associated with lower empathic accuracy. *Hormones and Behavior*, 119, 104648.
- O'hara, R. B. & Kotze, D. J. 2010. Do not log-transform count data. *Methods in Ecology and Evolution*, 1, 118-122.
- Osterlund, M., Kuiper, G. G., Gustafsson, J. A. & Hurd, Y. L. 1998. Differential distribution and regulation of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA within the female rat brain. *Molecular Brain Research*, 54, 175-180.

- Osterlund, M. K., Gustafsson, J. A., Keller, E. & Hurd, Y. L. 2000a. Estrogen receptor beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ERalpha mRNA. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 3840-3846.
- Osterlund, M. K., Keller, E. & Hurd, Y. L. 2000b. The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience*, 95, 333-342.
- Pape, H.-C. 2019. Kognition versus Emotion – Das limbische System. In: PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. (eds.) *Physiologie*. 9 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Parkes, A., Wight, D., Henderson, M., Stephenson, J. & Strange, V. 2009. Contraceptive method at first sexual intercourse and subsequent pregnancy risk: findings from a secondary analysis of 16-year-old girls from the RIPPLE and SHARE studies. *Journal of Adolescent Health*, 44, 55-63.
- Paulus, C. 2009. Der Saarbrücker Persönlichkeitsfragebogen SPF(IRI) zur Messung von Empathie: Psychometrische Evaluation der deutschen Version des Interpersonal Reactivity Index. *Saarbrücken: Universität des Saarlandes*.
- Paulus, C. 2012. Ist die Bildung eines Empathiescores in der deutschen Fassung des IRI sinnvoll? *Saarbrücken: Universität des Saarlandes*.
- Petersen, N. & Cahill, L. 2015. Amygdala reactivity to negative stimuli is influenced by oral contraceptive use. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 10, 1266-1272.
- Petersen, N., Kilpatrick, L. A., Goharзад, A. & Cahill, L. 2014. Oral contraceptive pill use and menstrual cycle phase are associated with altered resting state functional connectivity. *NeuroImage*, 90, 24-32.
- Petitti, D. 2003. Clinical practice: combination estrogen-progestin oral contraceptives. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1443-1450.
- Pletzer, B., Comasco, E., Hidalgo-Lopez, E., Lacreuse, A. & Derntl, B. 2023. Editorial: Effects of hormonal contraceptives on the brain. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1129203.
- Posada-Quintero, H. F. & Chon, K. H. 2020. Innovations in electrodermal activity data collection and signal processing: a systematic review. *Sensors*, 20, 479.
- Preston, S. D., Bechara, A., Damasio, H., Grabowski, T. J., Stansfield, R. B., Mehta, S. & Damasio, A. R. 2007. The neural substrates of cognitive empathy. *Social Neuroscience*, 2, 254-275.
- Pro Familia. 2004. *Pearl Index* [Online]. Zugriff über: <https://www.profamilia.de/themen/verhuetung/pearl-index.html> [Zugriffsdatum 19.09.2020].
- Rajmohan, V. & Mohandas, E. 2007. The limbic system. *Indian Journal of Psychiatry*, 49, 132-139.
- Raymond, C., Marin, M. F., Juster, R. P., Leclaire, S., Bourdon, O., Cayer-Falardeau, S. & Lupien, S. J. 2019. Increased frequency of mind wandering in healthy women using oral contraceptives. *Psychoneuroendocrinology*, 101, 121-127.
- Rehbein, E., Hornung, J., Sundström Poromaa, I. & Derntl, B. 2021. Shaping of the female human brain by sex hormones: a review. *Neuroendocrinology*, 111, 183-206.

- Reitan, R. M. 1992. *Trail Making Test: manual for administration and scoring*. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Robel, P. & Baulieu, E.-E. 1994. Neurosteroids: biosynthesis and function. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 5, 1-8.
- Roberts, S. C., Gosling, L. M., Carter, V. & Petrie, M. 2008. MHC-correlated odour preferences in humans and the use of oral contraceptives. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 275, 2715-2722.
- Rodriguez, L. A., Casey, E., Crossley, E., Williams, N. & Dhaher, Y. Y. 2024. The hormonal profile in women using combined monophasic oral contraceptive pills varies across the pill cycle: a temporal analysis of serum endogenous and exogenous hormones using liquid chromatography with tandem mass spectroscopy. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 327, E121-E133.
- Römer, T. 2023. Übersicht zu hormonellen Kontrazeptiva. *Die Gynäkologie*, 56, 587-596.
- Rueckert, L., Branch, B. & Doan, T. 2011. Are gender differences in empathy due to differences in emotional reactivity? *Psychology*, 2, 574-578.
- Sahlberg, B. L., Landgren, B. M. & Axelsson, M. 1987. Metabolic profiles of endogenous and ethynyl steroids in plasma and urine from women during administration of oral contraceptives. *Journal of Steroid Biochemistry*, 26, 609-617.
- Schindler, A. E. 2013. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 11, 41-47.
- Schmidt, K.-H. & Metzler, P. 1992. *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz.
- Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H. J., Shah, N. J., Fink, G. R. & Piefke, M. 2008. Gender differences in brain networks supporting empathy. *NeuroImage*, 42, 393-403.
- Schweizer, U., Schomburg, L. & Köhrle, J. 2022. Steroidhormone – Produkte von Nebennierenrinde und Keimdrüsen. In: HEINRICH, P. C., MÜLLER, M., GRAEVE, L. & KOCH, H.-G. (eds.) *Löffler/Petrides: Biochemie und Pathobiochemie*. 10 ed. Berlin: Springer.
- Shughrue, P. J., Lane, M. V. & Merchenthaler, I. 1997. Comparative distribution of estrogen receptor- α and - β mRNA in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*, 388, 507-525.
- Silani, G., Lamm, C., Ruff, C. C. & Singer, T. 2013. Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *Journal of Neuroscience*, 33, 15466-15476.
- Silbernagl, S., Pape, H.-C. & Kurtz, A. 2019. *Physiologie*. 9 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Smith, K. E., Porges, E. C., Norman, G. J., Connelly, J. J. & Decety, J. 2014. Oxytocin receptor gene variation predicts empathic concern and autonomic arousal while perceiving harm to others. *Social Neuroscience*, 9, 1-9.
- Stanczyk, F. Z., Archer, D. F. & Bhavnani, B. R. 2013. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception*, 87, 706-727.
- Statistisches Bundesamt. 2020. *Bevölkerungsstand* [Online]. Zugriff über: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html> [Zugriffsdatum 2020/10/19].

- Stellar, J. E., Cohen, A., Oveis, C. & Keltner, D. 2015. Affective and physiological responses to the suffering of others: compassion and vagal activity. *Journal of Personality and Social Psychology*, 108, 572-585.
- Stricker, R., Eberhart, R., Chevailler, M. C., Quinn, F. A., Bischof, P. & Stricker, R. 2006. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44, 883-887.
- Strojny, J., Domes, G., Fischbacher, U. & Von Dawans, B. 2021. The modulation of social behavior and empathy via oral contraceptives and female sex hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 131, 105250.
- Techniker Krankenkasse. 2019. *Immer weniger junge Frauen setzen auf Antibaby-Pille* [Online]. Zugriff über: <https://wirtechniker.tk.de/2019/08/16/immer-weniger-junge-frauen-setzen-auf-antibaby-pille/> [Zugriffsdatum 2020/10/20].
- Tiwari, R., Kumar, R., Malik, S., Raj, T. & Kumar, P. 2021. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Current Cardiology Reviews*, 17, e160721189770.
- Toffoletto, S., Lanzenberger, R., Gingnell, M., Sundström-Poromaa, I. & Comasco, E. 2014. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 28-52.
- Tranel, D. & Damasio, H. 1994. Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. *Psychophysiology*, 31, 427-438.
- Van Der Heiden, L., Scherpiet, S., Konicar, L., Birbaumer, N. & Veit, R. 2013. Inter-individual differences in successful perspective taking during pain perception mediates emotional responsiveness in self and others: an fMRI study. *NeuroImage*, 65, 387-394.
- Van Honk, J., Schutter, D. J., Bos, P. A., Kruijt, A.-W., Lentjes, E. G. & Baron-Cohen, S. 2011. Testosterone administration impairs cognitive empathy in women depending on second-to-fourth digit ratio. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 3448-3452.
- Van Wingen, G., Van Broekhoven, F., Verkes, R. J., Petersson, K. M., Bäckström, T., Buitelaar, J. & Fernández, G. 2007. How progesterone impairs memory for biologically salient stimuli in healthy young women. *Journal of Neuroscience*, 27, 11416.
- Van Wingen, G. A., Ossewaarde, L., Bäckström, T., Hermans, E. J. & Fernández, G. 2011. Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. *Neuroscience*, 191, 38-45.
- Van Wingen, G. A., Van Broekhoven, F., Verkes, R. J., Petersson, K. M., Bäckström, T., Buitelaar, J. K. & Fernández, G. 2008. Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women. *Molecular Psychiatry*, 13, 325-333.
- Verma, J. P. 2016. *Repeated measures design for empirical researchers*. Hoboken: Wiley.
- Wang, J.-X., Zhuang, J.-Y., Fu, L. & Lei, Q. 2021. Social orientation in the luteal phase: increased social feedback sensitivity, inhibitory response, interpersonal anxiety and cooperation preference. *Evolutionary Psychology*, 19, 1474704920986866.

- Warner, R. M. 2013. *Applied statistics: from bivariate through multivariate techniques*. 2 ed. Thousand Oaks: SAGE Publications.
- Watson, D., Clark, L. A. & Tellegen, A. 1988. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 1063-1070.
- Weiß, C. 2019. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7 ed. Berlin: Springer.
- White, E. C. & Graham, B. M. 2018. Low estradiol is linked to increased skin conductance, but not subjective anxiety or affect, in response to an impromptu speech task. *Psychoneuroendocrinology*, 98, 30-38.
- Wiegratz, I., Mittmann, K., Dietrich, H., Zimmermann, T. & Kuhl, H. 2006. Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertility and Sterility*, 85, 1812-1819.
- Wiegratz, I. & Thaler, C. J. 2011. Hormonal contraception – what kind, when, and for whom? *Deutsches Ärzteblatt International*, 108, 495-505.
- Wilfrid, J. 2006. *Integrative action of the autonomic nervous system: neurobiology of homeostasis*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Wiréhn, A. B., Foldemo, A., Josefsson, A. & Lindberg, M. 2010. Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy: A nationwide population-based study. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 15, 41-47.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Fydrich, T. 1997. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV: Achse I und II*. Göttingen: Hogrefe.
- Zahn, T. P., Grafman, J. & Tranel, D. 1999. Frontal lobe lesions and electrodermal activity: effects of significance. *Neuropsychologia*, 37, 1227-1241.
- Zaki, J. & Ochsner, K. N. 2012. The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature Neuroscience*, 15, 675-680.

8 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Die vorliegende Arbeit wurde am Universitätsklinikum für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen in der AG Hirnfunktionelle Verfahren unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Birgit Derntl durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Birgit Derntl und Frau Dr. Ann-Christin Kimmig.

Nach Einarbeitung durch Frau Dr. Ann-Christin Kimmig (Versuchsleitung) und Gisbert Farger (Labor) fand die Datenerhebung durch mich in Zusammenarbeit mit den Doktorandinnen Leonie Matkei (Doktorandin der Zahnmedizin) und Annika Birrenbach (Doktorandin der Zahnmedizin) statt. Im Rahmen ihrer eigenen Dissertationsschriften werteten die genannten Doktorandinnen ebenfalls Daten des beschriebenen Hauptprojekts aus, die in der vorliegenden Schrift nicht näher beschrieben oder ausgewertet werden.

Ich arbeitete mich selbstständig in die verwendeten Software-Programme IBM SPSS Statistics (IBM, New York), MatLab und Ledalab ein. An der Bereitstellung der erhobenen Daten war ich maßgeblich beteiligt. Die statistische Auswertung der analysierten Daten erfolgte durch mich nach Anleitung durch Dr. Ann-Christin Kimmig.

Ich versichere, die Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine weiteren als die im Literaturverzeichnis von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Anna Gärtner

9 VERÖFFENTLICHUNGEN

Die Daten dieser Arbeiten wurden teilweise bereits in folgender Publikation veröffentlicht:

Kimmig AS, Wildgruber D, Gärtner A, Drotleff B, Krylova M, Lämmerhofer M, Sundström-Poromaa I, Derntl B. Lower affective empathy in oral contraceptive users: a cross-sectional fMRI study. *Cereb Cortex*. 2023 Apr 4;33(8):4319-4333. doi: 10.1093/cercor/bhac345. PMID: 36137568.