

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas F. Münte

---

Die *resting-state*-Konnektivität der basolateralen Amygdala in  
Abhängigkeit von Testosteron und Aggression

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Christin Engelke  
aus Schwerin

Lübeck 2017

1. Berichterstatter/ Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Ulrike M. Krämer

2. Berichterstatter/ Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Achim Peters

Tag der mündlichen Prüfung: 21.03.2018

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.03.2018

Promotionskommission der Sektion Medizin

---

1.	EINLEITUNG	1
2.	THEORETISCHER HINTERGRUND	2
2.1.	Definition und Messung von Aggression	2
2.2.	Die Neuroanatomie reaktiver Aggression	4
2.2.2.	Die Rolle der Amygdala in reaktiver Aggression	5
2.2.3.	Die Verbindung von Amygdala und präfrontalem Kortex im Hinblick auf reaktive Aggression	7
2.3.	Die Neuromodulation von Aggression durch Testosteron und Cortisol	10
2.3.1.	Rezeptoren, Wirkmechanismen und Interaktion von Testosteron und Cortisol im Hirn	11
2.3.2.	Der Einfluss von Testosteron und Cortisol auf aggressives Verhalten	14
2.3.3.	Der Einfluss von Testosteron und Cortisol auf neurale Korrelate von Aggression	19
2.4.	Begriffserklärung und Bedeutung der <i>resting-state</i> -Konnektivität	23
3.	HYPOTHESEN	26
4.	MATERIAL UND METHODEN	27
4.1.	Versuchspersonen	27
4.2.	Versuchsablauf	28
4.3.	Speichel- und Serumproben	29
4.4.	Fragebögen	31
4.5.	Aggressionsinduktion und -messung durch das Social Threat Aggression Paradigm (STAP)	32
4.6.	FMRT-Datenerhebung	33
4.7.	Statistische Analyse	35
4.7.1.	Statistische Analyse der behavioralen Daten	35
4.7.2.	Statistische Analyse der hormonellen Daten	35
4.7.3.	Statistische Analyse der fMRT-Daten	36
5.	ERGEBNISSE	40
5.1.	Fragebögen	40
5.2.	Aggressives Verhalten	41

---

5.3.	Konzentrationen von Testosteron und Cortisol	41
5.4.	Zusammenhang von Testosteron und Cortisol mit Aggression	43
5.5.	Die Ruhekonnektivität der basolateralen Amygdala in der fMRT	44
5.5.1.	Die Ruhekonnektivität im Zusammenhang mit Aggression	45
5.5.2.	Die Ruhekonnektivität in Abhängigkeit von Testosteron und Cortisol	48
5.5.3.	Die Ruhekonnektivität in Abhängigkeit von Hormonen und Aggression	50
6.	DISKUSSION	53
6.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
6.2.	Effekte von Testosteron und Cortisol auf aggressives Verhalten	54
6.3.	Die Induktion einer Ruhekonnektivitätsänderung durch den STAP	57
6.4.	Der Zusammenhang von Amygdala-Ruhekonnektivität mit Aggression	58
6.5.	Der Einfluss von Testosteron auf die Ruhekonnektivität der Amygdala	60
6.6.	Methodenkritische Diskussion	64
6.7.	Fazit und Implikationen für zukünftige Studien	66
7.	ZUSAMMENFASSUNG	67
8.	LITERATURVERZEICHNIS	68
9.	ANHANG	86
A	Tabelle 3	86
B	Studienmaterialien	86
B1	Anleitungen	86
B2	Fragebogenbeispiele	90
B3	Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung	96
C	Ethikantrag und Finanzierung	100
D	Eidesstattliche Erklärung	101
10.	DANKSAGUNG	102
11.	LEBENS LAUF	103
12.	PUBLIKATIONEN	104

AAL	<i>Anatomic Automatic Labelling</i>
AQ	<i>Aggression Questionnaire</i>
AR	Androgenrezeptor
AUC	<i>Area under the curve</i>
AUC <sub>G</sub>	<i>Area under the curve with respect to the ground</i>
BIS/ BAS	<i>Behavioral Inhibition System/ Behavioral Activation System</i>
BOLD	<i>Blood-oxygen-level dependent</i>
C	Cortisol
CBG	Kortikosteroid-bindendes Globulin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
DLPFC	Dorslateraler präfrontaler Kortex
EPI	<i>Echo-planar imaging</i>
FC	Funktionelle Konnektivität
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	<i>Field of view</i>
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GM	Globales Maximum
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GR	Glukokortikoidrezeptor
HHG	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IED	<i>Intermittent explosive disorder</i> , Störung der intermittierenden Reizbarkeit
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie
LH	Luteinisierendes Hormon
M	Mittelwert
MNI	<i>Montreal Neurological Image</i>
MTG	<i>Gyrus temporalis medius</i>
MR	Mineralokortikoidrezeptor
NITRC	<i>Neuroimaging Informatics Tools and Resources Clearinghouse</i>
NLD	Niederlande
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex
ROI	<i>Region of interest</i>
rsFC	Funktionelle Konnektivität im <i>resting-state</i> / Ruhekonnektivität

RSN	<i>resting-state-Netzwerk</i>
T	Testosteron
TAP	<i>Taylor Aggression Paradigm</i>
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler des Mittelwertes
SFG	<i>Gyrus frontalis superior</i>
SHBG	Sexual-Hormon-bindendes Globulin
SPL	<i>Lobulus parietalis superior</i>
STAP	<i>Social Threat Aggression Paradigm</i>
STG	<i>Gyrus temporalis superior</i>

BOLD-Kontrast	Endogener MRT-Kontrast, der sich aus den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut ergibt, indirektes Signal neuronaler Aktivität
Cluster	Gruppe zusammenhängender Voxel, die signifikant mit der ROI korrelieren
rsFC	Niederfrequente ( $< 0.01 \text{ Hz}$ ) BOLD-Signal- Oszillationen räumlich entfernter Hirnregionen in Ruhe, die zeitlich korrelieren
ROI	Hypothesengeleitete <i>a priori</i> Definition einer zu untersuchenden Hirnregion
ROI-to-ROI-Analyse	Berechnung der Korrelation des BOLD-Signals zweier ROIs über die Zeit
<i>seed-based</i> -Analyse	Berechnung der Korrelation des BOLD-Signals einer ROI mit dem gesamten Hirn über die Zeit
STAP	Modifizierte Version des <i>Taylor Aggression Paradigm</i> , die wütende Gesichtsausdrücke als Stimulus sozialer Bedrohung inkorporiert
Voxel	Volumeneinheit der MRT

**Abbildungen**

Abbildung 1	Die Amygdala und an deren Regulation beteiligte Strukturen - OFC und ACC.....	8
Abbildung 2	Exemplarischer Spieldurchlauf im STAP.....	32
Abbildung 3	Mittelwerte und Standardfehler der im Speichel gemessenen Konzentrationen von Testosteron (A) und Cortisol (B).....	42
Abbildung 4	Zusammenhang von Aggression und Testosteron vor und nach der MRT mit Korrelationskoeffizient und Signifikanzniveau.....	44
Abbildung 5	<i>Trait</i> rsFC der BLA in der <i>seed-based</i> -Analyse ohne Regressoren. ....	45
Abbildung 6	Negativer Zusammenhang zwischen Aggression und <i>trait</i> BLA-SPL rsFC in der <i>seed-based</i> -Analyse.....	46
Abbildung 7	Ergebnisse der <i>state</i> ROI-to-ROI-Analyse des OFC und der bilateralen BLA.....	47
Abbildung 8	Positiver Zusammenhang zwischen Aggression und <i>state</i> BLA-DLPFC rsFC in der <i>seed-based</i> -Analyse.....	48
Abbildung 9	Negativer Zusammenhang zwischen $T_{prä}$ und <i>trait</i> BLA-STG rsFC. ....	48
Abbildung 10	<i>Seed-based</i> -Analyse der <i>state</i> rsFC der BLA.....	49
Abbildung 11	Korrelation der <i>trait</i> BLA-STG rsFC mit T und Aggression.....	51
Abbildung 12	Moderatormodell für die <i>trait</i> BLA-STG rsFC.....	51
Abbildung 13	Mediatormodell für die <i>trait</i> BLA-STG rsFC. ....	52

**Tabellen**

Tabelle 1	Zusammenfassung der erhobenen Variablen.....	34
Tabelle 2	Auswertung der Fragebögen. ....	40
Tabelle 3	Korrelation von Aggression und $T_{prä}$ mit Variablen aus den Fragebögen. ....	86
Tabelle 4	Mittelwerte und Standardfehler der gemessenen Hormone. ....	42
Tabelle 5	Zusammenfassung der <i>seed-based</i> -Analyse. ....	50



## 1. Einleitung

Aggression ist ein omnipräsentes Sozialverhalten, welches verstärkt bei psychiatrischen Patienten auftritt, sich jedoch auch in der nicht-klinischen Bevölkerung äußert. Eine Klärung der zu Aggression führenden Umstände und ihrer neurobiologischen Grundlagen ist aufgrund dessen von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung.

Die Literatur unterscheidet proaktive von reaktiver Aggression. Bei reaktiver Aggression handelt es sich um aggressive Verhaltensantworten, die durch äußere Umstände wie Bedrohung oder Provokation ausgelöst wurden. Sie ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Im Tierreich sowie beim Menschen wird reaktive Aggression mit dem Steroidhormon Testosteron (T) in Verbindung gebracht, wobei sich die Korrelation in der humanen Verhaltensforschung vergleichsweise schwach darstellt. Auf neuraler Ebene werden die Amygdala und der mit ihr in Verbindung stehende präfrontale Kortex (PFC) als relevante Hirnstrukturen hervorgehoben. Die Einführung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) in den 1990er Jahren emanzipierte die neurowissenschaftliche Forschung von den Fallberichten einiger Patienten mit Hirnläsionen, denn auch gesunde Personen konnten bildgebend untersucht werden. FMRT-Studien untermauern die Bedeutung von Amygdala und PFC sowie der Verbindung dieser zwei Regionen in reaktiv aggressivem Verhalten. Des Weiteren konnte ein Einfluss der Steroidhormone Testosteron und Cortisol (C) auf die Reaktivität der beiden Strukturen auf soziale Bedrohung nachgewiesen werden. Ein Einfluss der Hormone wird auch für die Verbindung von Amygdala und PFC vermutet. Seit der Jahrtausendwende rückte die funktionelle Konnektivität im *resting-state* (rsFC) zunehmend in den Fokus der Forschung. Hierbei handelt es sich um die spontane Basisaktivität des Hirns in Ruhe, die über räumlich entfernten Hirnregionen zeitlich korreliert. Ihre Bedeutung ist zur Zeit noch unklar. Es wird davon ausgegangen, dass sie für die Hirnfunktion fundamental und damit auch für das Verhalten bedeutend ist. Die rsFC der Amygdala wurde im Hinblick auf reaktive Aggression und verwandte Affekte sowie Testosteron bislang wenig analysiert. Wir untersuchten, ob das individuelle T-C-Profil die Ruhekonnektivität der Amygdala moduliert und so aggressives Verhalten beeinflusst und, ob eine aggressive soziale Interaktion hormon- und verhaltensabhängige Änderungen des Ruhekonnektivitätsmusters der Amygdala verursacht.

## 2. Theoretischer Hintergrund

Das folgende Kapitel skizziert die neuronalen Grundlagen von menschlicher Aggression und ihren Zusammenhang mit den Steroidhormonen T und C. Zunächst erfolgt eine Begriffserklärung des Konstruktes *Aggression* und eine kurze Vorstellung der in der Verhaltensforschung angewandten Erhebungsinstrumente als Grundlage für die Beurteilung der vorgestellten Experimente. Darauffolgend werden die beteiligten neuronalen Strukturen eingeführt und entsprechende Ergebnisse aus fMRT-Studien zusammengefasst. Ein weiterer Unterpunkt widmet sich dem Einfluss von T und C sowie deren Interaktion auf neurale Bildgebungskorrelate von reaktiver Aggression. Im Anschluss wird die der Studie zugrunde liegende Methode der rsFC vorgestellt, um eine Einordnung der Ergebnisse zu ermöglichen. Abschließend werden aus der Sichtung der bestehenden Literatur abgeleitete Hypothesen formuliert.

### 2.1. Definition und Messung von Aggression

Aggression ist nach Baron (1977) jede Form von sozialem Verhalten, das darauf abzielt, ein anderes Individuum zu verletzen oder ihm zu schaden, welches dieses zu vermeiden versucht. Die Literatur unterscheidet klassischerweise die zwei Unterformen der reaktiven und proaktiven Aggression (Vitiello und Stoff, 1997). Reaktive Aggression geht mit gesteigerter Impulsivität einher und wird daher oft auch impulsive Aggression genannt. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass sie als Antwort auf Provokation durch ein anderes Individuum, anderweitige Bedrohung oder Frustration auftritt. Reaktiv aggressives Verhalten ist stets von einem affektiven Zustand der Wut, Angst oder Feindseligkeit begleitet und in der Regel mit gesteigerter körperlicher Erregung verbunden. Im Gegensatz dazu wird die proaktive Form (häufig auch als instrumentell klassifiziert) als ein vom Aggressor ausgehendes, auf das Erreichen eines Ziels ausgerichtetes Verhalten verstanden, das nicht mit einem negativ affektiven Zustand einhergehen muss (Rosell und Siever, 2015; Strüber et al., 2008).

Beide Formen sind nicht, wie es in dieser vereinfachten Darstellung scheint, scharf voneinander abgrenzbar. Sie sind eher als die Extreme einer Skala zu verstehen, auf der

sich aggressives Verhalten abtragen lässt (Rosell und Siever, 2015). Die Differenzierung ist dennoch bedeutsam, da den Unterformen unterschiedliche neurale Mechanismen zu Grunde liegen (Blair, 2010). In der vorliegenden Studie wurde reaktive Aggression untersucht.

Klinisch auffällig und behandlungsbedürftig wird reaktive Aggression vor allem bei Impulskontrollstörungen, aber auch bei der bipolaren Persönlichkeitsstörung, der posttraumatischen Belastungsstörung, der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis, Depression, bei Substanzabusus und neuropsychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Demenz (Haller et al., 2005; Rosell und Siever, 2015).

Die Erforschung menschlicher Aggression erfolgt aus ethischen Gründen oft durch das Mittel der Befragung. Etabliert ist der *Aggression Questionnaire* (AQ; Buss und Perry, 1992), für den eine hinreichende Konstruktvalidität nachgewiesen wurde (Harris, 1997). Er erfasst Aggression jedoch als eine längerfristige Persönlichkeitseigenschaft im Sinne von „Aggressivität“ und nicht als eine situative Variable im sozialen Kontext. Zudem ist eine Verzerrung durch soziale Erwünschtheit berichtet (Harris, 1997).

Diesen Kritikpunkten kann durch eine direkte Messung von aggressivem Verhalten im Labor begegnet werden. Ein weit verbreitetes, valides Instrument zur Untersuchung von reaktiver Aggression ist das *Taylor Aggression Paradigm* (TAP; Taylor, 1967). Hierbei spielt der Proband ein Reaktionszeitspiel gegen einen (meist fiktiven) Gegner. Der Verlierer jedes Spieldurchlaufes wird bestraft, die Stärke der Bestrafung wird vom Gewinner festgelegt. In einer Studie von Giancola und Parrott (2008) korrelierte das gewählte Bestrafungsmaß positiv mit den AQ-Skalen „Wut“, „Feindseligkeit“, „verbaler Aggression“ und am engsten mit „physischer Aggression“. Bernstein et al. (1987) konnten das TAP an einem anderen Aggressions-Paradigma validieren. In dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Experiment wurde eine modifizierte Variante des TAP, das *Social Threat Aggression Paradigm* (STAP; Beyer et al., 2015), verwendet.

Eine weitere Möglichkeit zur Aggressionsmessung ist das *Point Subtraction Aggression Paradigm* (Cherek, 1981). Es handelt sich dabei um ein Computerspiel gegen einen fiktiven Gegner, dessen Ziel es ist, möglichst viele Punkte zu sammeln, da diese am Spielende ausgezahlt werden. Dazu drückt der Proband eine Taste, die, wenn sie eine gewisse Anzahl an Wiederholungen gedrückt wird, einen Punkt einbringt. Der Gegner

kann unterdessen Punkte vom Konto des Probanden abziehen. Die Versuchsperson hat die Wahl zwischen drei Tasten: die bereits erwähnte Taste gewinnt Punkte, eine zweite schützt für gewisse Zeit vor Angriffen des Gegners und eine dritte Taste zieht Punkte vom Gegner ab, ohne das eigene Punktekonto zu bereichern. Der Anteil dieser „Punktediebstähle“ nach Provokation ist ein reliables und valides Verhaltensmaß für reaktive Aggression (Geniole et al., 2017).

Ein weiterer Ansatz, um soziales Verhalten in Labor zu messen, ist das *Ultimatumspiel* (Güth et al., 1982), ein ökonomisches Entscheidungsspiel, in dem zwei Spieler eine gesetzte Menge Geld unter sich aufteilen. Dabei gibt es einen Anbieter, der einen (fairen oder unfairen) Vorschlag macht und einen Empfänger, der das Angebot annehmen oder ablehnen kann. Unfaire Angebote lassen sich als Provokation konzeptualisieren. Lehnt der Empfänger ab, bekommen beide Spieler nichts, dies wird als reaktiv aggressives Verhalten gewertet.

In der fMRT werden zur Erforschung der an reaktiver Aggression beteiligten neuronalen Strukturen häufig wütende Gesichtsausdrücke präsentiert. Der wütende Gesichtsausdruck ist ein innerhalb der Art evolutionär verankerter Kommunikator sozialer Bedrohung (Blair, 2003) und somit ein geeigneter Stimulus zur Provokation einer Kampf- bzw. Fluchtreaktion. Im Menschen sind wütende Gesichtsausdrücke damit einhergehend wichtige Vermittler von sozialem Status (van Honk et al., 2010).

## **2.2. Die Neuroanatomie reaktiver Aggression**

Im Folgenden wird auf die Amygdala, eine neurale Kernstruktur reaktiver Aggression, eingegangen und ihre Verbindung mit dem PFC, dem eine regulatorische Kontrolle über die Amygdala zugesprochen wird, betrachtet. Es erfolgt eine Darstellung der aktuellen Studienlage.

### 2.2.1. Die Rolle der Amygdala in reaktiver Aggression

Zahlreiche Studien mit Tieren und Menschen haben gezeigt, dass an Aggression über die Arten hinweg ein neurales Netzwerk aus ähnlichen anatomischen Strukturen beteiligt ist (Nelson und Trainor, 2007; Newman, 1999). Es umfasst vor allem subkortikale Regionen, wie die Amygdala, das mediale präoptische Areal, das laterale Septum, den *Nucleus striae terminalis*, den Hypothalamus und Teile des Hirnstamms (insbesondere das periaquäduktale Grau) (Nelson und Trainor, 2007; Newman, 1999). Belegt wurde die Bedeutung im Hinblick auf Aggression u.a. in Läsionsstudien an Nagetieren, in denen eine Ausschaltung der genannten Areale zu einer Aggressionsreduktion führte (Nelson und Trainor, 2007). Reaktive Aggression geht mit einem negativen affektiven Zustand wie Angst oder Wut einher (vergleiche Kapitel 2.1.). Aufgrund ihrer Bedeutung hinsichtlich der Verarbeitung von Bedrohung und emotionalen Reaktionen (Davidson et al., 2000; Phelps und LeDoux, 2005) kommt der Amygdala im Zusammenhang mit reaktiver Aggression eine große Bedeutung zu. Bei der Amygdala handelt es sich um eine paarige, ca. 1.5 cm<sup>3</sup> umfassende Region des phylogenetisch älteren Allokortex im medialen Temporallappen (Amunts et al., 2005). Sie ist großzügig mit kortikalen und anderen subkortikalen Regionen verbunden (Pessoa, 2008). Dies dient u.a. der Integration von sensorisch und motivational salienten Stimuli, die ihr über multiple Afferenzen aus primär und sekundär sensorischen Arealen zugetragen werden (Davis und Whalen, 2001; Pessoa, 2008). Die Amygdala sorgt bei Auftreten von Bedrohung für einen Zustand generell erhöhter Aufmerksamkeit (Davis und Whalen, 2001), ist jedoch ebenso an der kognitiven, affektiven und behavioralen Antwort auf entsprechende Stimuli beteiligt (Phillips et al., 2003; Rosell und Siever, 2015). Sie steht in enger Verbindung mit dem PFC, der an der kognitiven Verarbeitung salienter Stimuli mitwirkt und regulatorisch an die Amygdala rückgekoppelt ist (Davidson et al., 2000; Rosell und Siever, 2015). Amygdala sowie PFC unterhalten enge Verbindungen zu Hypothalamus und Hirnstamm. Hier werden die autonome Begleitreaktion und entsprechend eine Flucht- oder Kampfreaktion initiiert (Blair, 2001; Nelson und Trainor, 2007).

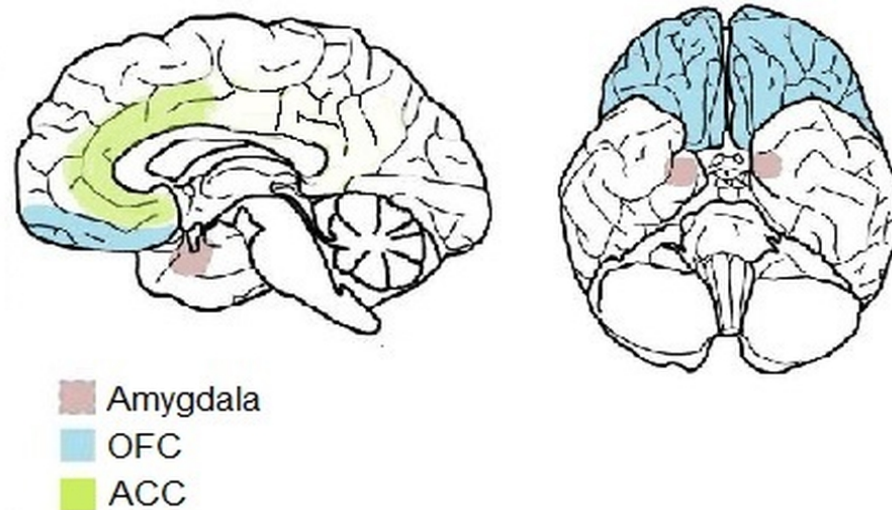
Die Amygdala selbst wird in drei Kerngruppen unterschieden: die basolaterale (BLA), centromediale (CMA) und superficiale Amygdala (Amunts et al., 2005; Rosell und Siever, 2015; Roy et al., 2009). Jede Kernregion hat verschiedene Funktionen und ist Teil unterschiedlicher neuraler Regelkreise, sodass sich die differenzierte Betrachtung der Amygdala und ihrer Kerne aufdrängt. In einem stark vereinfachten Modell enden die sensorischen Afferenzen in der BLA, während die CMA hauptsächlich die Efferenzen der Amygdala entsendet (Rosell und Siever, 2015). Die BLA integriert eine Vielzahl kortikaler und subkortikaler Afferenzen, unter anderem aus dem Thalamus und dem PFC (Roy et al., 2009). Efferenzen der BLA ziehen zum Kortex und zur CMA. Die CMA entsendet Efferenzen zu Hypothalamus und Hirnstamm (Davidson et al., 2000; Davis und Whalen, 2001). Es gibt Hinweise darauf, dass BLA und CMA zu gewissem Ausmaß antagonistisch organisiert sind. *Resting-state*-Studien am Menschen beschreiben eine negative Verbindung zwischen diesen beiden Subdivisionen und einen reziproken Einfluss auf PFC, Temporallappen und Striatum (Roy et al., 2009). Eine Unterscheidung der beiden Kerngruppen in der Untersuchung der Amygdala erscheint daher von grundlegender Bedeutung. Amunts et al. (2005) haben die verschiedenen Kerngruppen der neurowissenschaftlichen Forschung zugänglich gemacht, indem sie zytoarchitektonische Karten der Subregionen im MNI-Raum erstellten. FMRT-Studien der Amygdala untersuchen ihre Aktivität und Konnektivität mit Hilfe des BOLD-Kontrastes, durch den auf indirekte Weise aktivierte Hirnregionen abgebildet werden können. Mit spezieller Software lässt sich die Korrelation von Aktivitätsveränderungen verschiedener Hirnregionen über die Zeit als Maß der Konnektivität berechnen.

Die Amygdala wird in der fMRT zuverlässig durch die Exposition gegenüber wütenden und ängstlichen Gesichtsausdrücken aktiviert (Fischer et al., 2005; Hariri et al., 2002). FMRT-Studien belegen mehrheitlich eine Hyperreaktivität der Amygdala im Zusammenhang mit reaktiver Aggression. Sowohl Coccaro et al. (2007) als auch McCloskey et al. (2016) stellten bei Patienten der Störung mit intermittierend auftretender Reizbarkeit (*intermittent explosive disorder*; IED) eine erhöhte Amygdala-Reaktivität auf wütende Gesichter fest, die positiv mit dem Ausmaß früheren aggressiven Verhaltens korrelierte. Bobes et al. fanden eine stärkere Reaktivität der Amygdala sowohl auf ängstliche, als auch auf neutrale Gesichter bei gewalttätigen im Vergleich zu nicht gewalttätigen Probanden (Bobes et al., 2013).

### **2.2.2. Die Verbindung von Amygdala und präfrontalem Kortex im Hinblick auf reaktive Aggression**

Die Amygdala ist afferent und efferent vor allem mit zwei Regionen des Frontalhirns verbunden: dem orbitofrontalen Kortex (OFC) und dem sub- und prägenualen Abschnitt des anterioren cingulären Kortex (ACC) (Kringelbach und Rolls, 2004; Rosell und Siever, 2015). Studien an Hirnen von Primaten belegen die strukturellen Verbindungen dieser beiden Regionen zur Amygdala (Rosell und Siever, 2015). OFC und ACC sind Teil eines frontalen Systems, das an der Wahrnehmung der von der Amygdala generierten Emotionen und an der Regulation des darauf folgenden Verhaltens beteiligt ist (Davidson et al., 2000; Rosell und Siever, 2015). Sie sind auch untereinander funktionell verbunden (Kringelbach und Rolls, 2004). Dem OFC wird eine wichtige Rolle in der kognitiven Bewertung von emotionalen Stimuli hinsichtlich ihres motivationalen Gehalts und ihrer affektiven Valenz zugeschrieben. Strüber et al. (2008) konstatieren, dass der OFC bei der Induktion von Ärger und Wut aktiviert wird. Er übt vor allem inhibitorischen Einfluss auf die Amygdala (Davidson et al., 2000) und den Hypothalamus (Blair, 2001; Nelson und Trainor, 2007) aus.

Der ACC besteht aus einem rostralen affektiven und einem dorsalen kognitiven Teil (Phillips et al., 2003). Während der rostrale Teil bedeutend hinsichtlich der Wahrnehmung von Emotionen ist, ist der dorsale Anteil maßgeblich an den Verhaltensantworten auf emotionale Stimuli unter Einbeziehung des sozial Erlernten beteiligt (Rosell und Siever, 2015). OFC und ACC nehmen durch inhibitorische Verbindungen zur Amygdala eine Schlüsselstellung in der Selbstregulation und Impulskontrolle ein, woraus sich ihre Bedeutung im Zusammenhang mit reaktiver Aggression ergibt.



**Abbildung 1.** Die Amygdala und an deren Regulation beteiligte Strukturen - OFC und ACC.  
 Übernommen und angepasst aus Kringelbach und Rolls (2004).  
 Anmerkungen: OFC – orbitofrontaler Kortex, ACC – anteriorer cingulärer Kortex.

Studien deuten darauf hin, dass eine Unterfunktion des OFC mit reaktiver Aggression zusammenhängt. Läsionen bzw. Hypometabolismus und ein geringerer Anteil von grauer Substanz im OFC gehen mit gesteigerter Impulsivität (Berlin et al., 2004; Matsuo et al., 2009) und verstärkter reaktiver Aggression einher (Grafman et al., 1996), sowie mit dem Unvermögen Emotionen zu erkennen (Hornak et al., 2003; Phillips et al., 2003). Insbesondere wütende Gesichter werden schlechter erkannt (Blair und Cipolotti, 2000). Coccaro et al. (2007) zeigten, dass der OFC bei IED-Patienten im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe durch wütende Gesichter in der fMRT weniger aktiviert wird. Im Einklang damit stehen Studien mit gesunden Probanden. Beyer et al. (2015) beschreiben eine negative Korrelation von Reaktivität des medialen OFC auf wütende Gesichter und Aggression in einer männlichen, gesunden Stichprobe. Brown et al. (2006) berichten geringere Impulsivität in der Befragung bei höherer Reaktivität des lateralen OFC in der fMRT.

Die Studienlage, den ACC betreffend, ist heterogen. Läsionen im ACC haben eine Bandbreite an Veränderungen im emotionalen Verhalten zur Folge (Phillips et al., 2003). Einige Studien konnten jedoch eine erhöhte Aktivität des dorsalen ACC bei aggressiveren (Krämer et al., 2007) und impulsiveren (Brown et al., 2006) Probanden beobachten.

Auch die Verbindung von Amygdala und OFC wurde in einigen Studien untersucht.



*Resting-state*-Studien am menschlichen Hirn bestätigen eine funktionelle Verbindung von der BLA mit dem OFC und dem ACC (Roy et al., 2009). Coccaro et al. (2007) und McCloskey et al. (2016) stellten fest, dass bei IED-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe die Amygdala weniger mit dem OFC verbunden ist, wenn dem Proband ein wütendes Gesicht präsentiert wird. Fulwiler et al. (2012) beschreiben eine negative Beziehung zwischen Ärger als Persönlichkeitseigenschaft und der Konnektivität zwischen Amygdala und kontralateralem OFC. Außerdem konnten sie herausstellen, dass Bemühungen, Wut aktiv zu unterdrücken, zu einer höheren Konnektivität zwischen Amygdala und OFC führen.

Die aufgeführten Studien deuten darauf hin, dass eine Dysfunktion der Amygdala oder des PFC (insbesondere des OFC) bzw. eine beeinträchtigte Verbindung dieser Areale maßgeblich an Impulsivität und reaktiver Aggression beteiligt sind. Die Beobachtung, dass Wut in gesunden Probanden mit einer Aktivierung des OFC assoziiert ist, impulsivere Individuen einen schwächer reaktiven OFC aufweisen und das Wissen um die Verbindung vom OFC mit der Amygdala suggerieren einen inhibitorischen Einfluss des OFC auf die Reaktivität der Amygdala und damit auf die offene Äußerung von Aggression. Wir gehen davon aus, dass

1. eine gesteigerte Amygdala-Reaktivität,
2. eine verminderte OFC-Reaktivität, sowie
3. eine herabgesetzte Amygdala-OFC-Konnektivität, die entweder eine unzureichende Aktivierung des OFC durch die Amygdala oder aber eine unzureichende Inhibierung der Amygdala durch den OFC als Ursache haben kann,

nach Provokation durch soziale Bedrohung (wütende Gesichter) mit gesteigerter reaktiver Aggression einhergehen.

### **2.3. Die Neuromodulation von Aggression durch Testosteron und Cortisol**

Die Neurophysiologie der Aggression wird mit zahlreichen Neurotransmittern und -modulatoren in Verbindung gebracht. Der Einfluss des Serotonins ist in der Aggressionsforschung unumstritten, jedoch ist der Wirkmechanismus komplex und teilweise noch ungeklärt (Rosell und Siever, 2015). Während ein Mangel an Serotonin vor allem Impulsivität und reaktive Aggression zu begünstigen scheint (Montoya et al., 2012; Siever, 2008), wird Dopamin aufgrund seiner Rolle in Entscheidungs-, Belohnungs- und motivationalen Prozessen als Einflussfaktor für proaktive Aggression angesehen (Nelson und Trainor, 2007). Der Zusammenhang mit Aggression ist allerdings noch wenig untersucht und Studienergebnisse sind bislang widersprüchlich (Rosell und Siever, 2015). In Tierstudien hat sich zudem Vasopressin als Neuromodulator für soziales Verhalten herauskristallisiert. Die Administration im Hypothalamus (Ferris et al., 1997) und eine vermehrte Ausschüttung in der CMA von Nagern (Bosch und Neumann, 2010) korreliert positiv mit Aggression. Auch beim Menschen weisen Untersuchungen verschiedener Rezeptor-Polymorphismen (Luppino et al., 2014) und Administrationsstudien auf einen Effekt von Vasopressin hin (Bos et al., 2012; Rosell und Siever, 2015).

Die vorliegende Studie widmete sich dem Einfluss der Steroidhormone T und C auf aggressives Verhalten. In der Tierwelt lässt sich ein enger Zusammenhang zwischen T und Aggression darstellen (Archer, 1991; Summers und Winberg, 2006), der in der humanen Forschung nicht klar reproduzierbar ist (Albert et al., 1993). Ein Großteil der widersprüchlichen Ergebnisse wird einer moderierenden Wirkung des Glukokortikoids C zugeschrieben, welche in früheren Studien unberücksichtigt blieb. Im Folgenden werden beide Hormone und ihre Wirkung im Hirn vorgestellt. Dazu wird zunächst auf die Rezeptorverteilung und -wirkmechanismen im Hirn sowie auf die gegenseitige Beeinflussung der beiden hormonellen Achsen eingegangen. Danach folgt die Betrachtung von Studien zum Einfluss von T und C auf aggressives Verhalten. Schließlich werden Studien zum Zusammenhang von T und C mit neuralen Korrelaten von Aggression, im Speziellen der Reaktivität und Konnektivität von Amygdala und OFC, zusammengefasst.

### 2.3.1. Rezeptoren, Wirkmechanismen und Interaktion von Testosteron und Cortisol im Hirn

Das anabole Steroidhormon T ist Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden (HHG)-Achse und wird bei Männern hauptsächlich in den Leydig-Zellen des Hodens, bei Frauen in den Ovarien, und bei beiden Geschlechtern in geringerem Anteil auch in den Nebennierenrinden produziert (Al-Dujaili und Sharp, 2012). T hat abgesehen von der Ausbildung des männlichen Phänotyps und der Spermatogenese in beiden Geschlechtern Wirkungen auf den Muskelaufbau und Knochenstoffwechsel. Zudem wirkt es im zentralen Nervensystem und beeinflusst darüber vielseitig soziales Verhalten (Booth et al., 2006). T zeigt sowohl für Männer als, auf einem niedrigeren Level, auch für Frauen einen circadianen Verlauf mit Höchstwerten am Morgen und einer Abnahme über den Tag. Im weiblichen Geschlecht äußert sich zudem eine zyklische Rhythmik mit Höhepunkt in der Mitte des menstruellen Zyklus (Bui et al., 2013; Salonia et al., 2008). T ist im Blut bei Männern zu 40 % und bei Frauen zu zwei Dritteln an SHBG gekoppelt. Der Rest ist überwiegend an Albumin gebunden. Lediglich ein bis drei Prozent liegen in der freien Form vor (Liverman und Blazer, 2004; Vermeulen, 1998). Sowohl das freie als auch das an Albumin gebundene T reagieren mit den Rezeptoren und vermitteln die Effekte an den Zellen. Sie werden zusammen als der bioverfügbare Anteil bezeichnet (Al-Dujaili und Sharp, 2012). T und sein aktiverer Metabolit Dihydrotestosteron wirken am Androgen-(AR) und (nach seiner Aromatisierung durch das Enzym Aromatase zu Estradiol) auch am Östrogenrezeptor, was das Verständnis der Wirkungsweise wesentlich verkompliziert. Beide, AR und Östrogenrezeptoren, werden im Hirn exprimiert. Nachgewiesen wurden AR in vielen mit Aggression im Zusammenhang stehenden Hirnregionen, beispielhaft im medialen präoptischen Areal, im Hypothalamus, in der Amygdala, sowie im *Nucleus striae terminalis* und im Septum (DonCarlos et al., 2003; Giammanco et al., 2005). Die Amygdala von Primaten ist reichlich ausgestattet mit sowohl AR und Östrogenrezeptoren als auch mit dem Enzym Aromatase (Manuck et al., 2010). Klassischerweise sind Steroidrezeptoren Transkriptionsfaktoren, die nach der Bindung von T (bzw. Östrogen) in den Zellkern translozieren und dort die Gentranskription, darüber die Proteinbiosynthese und schließlich die Zellfunktion beeinflussen. Diese „langfristigen“, genetischen Effekte

treten mit einer Latenz von mindestens 30 *min* auf (Celec et al., 2015). Obwohl genaue Mechanismen noch der Klärung bedürfen, gilt als gesichert, dass T neben genetischen auch nicht-genetische, kurzfristige Effekte vermittelt (Sarkey et al., 2008). Im Einklang damit belegen Tierstudien, dass sich AR zusätzlich zum Zellkern von Neuronen auch im Zytosol und den Membranen ihrer Axone befinden (siehe Überblicksartikel von Sarkey et al., 2008). So wurden in Nagern extranukleäre AR u.a. im Hippocampus, der Amygdala und dem Kortex (DonCarlos et al., 2003) nachgewiesen. Es wird davon ausgegangen, dass sich die schnellen Effekte über eben diese Rezeptoren und deren Kopplung an membranständige G-Proteine bzw. die Induktion von zytosolischen Signalkaskaden manifestieren (Manuck et al., 2010; Sarkey et al., 2008), und darüber die Erregbarkeit der Nervenzelle verändert wird. Solche Effekte könnten die Wirkung von T auf die Reaktivität von Amygdala und PFC und schließlich auf das Verhalten erklären. Zusätzlich wird T eine indirekte Wirkung über die Reduktion der Serotoninkonzentration und über eine Aktivierung des Vasopressin-Systems in der Amygdala (Giammanco et al., 2005; Manuck et al., 2010) zugesprochen.

Das Glukokortikoid C ist das lebensnotwendige Endprodukt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Achse. Erfährt der Organismus Stress durch eine Störung aus der Umwelt oder ein inneres Ungleichgewicht wird neben dem sympathischen Nervensystem die HHN-Achse aktiviert und letztlich C aus der *Zona fasciculata* der Nebennierenrinden freigesetzt (Haller et al., 2005). Das katabole Steroidhormon dient der Wiederherstellung der Homöostase: C wirkt durch eine Induktion von Proteolyse, Lipolyse, Glukoneogenese und Glykogensynthese den Effekten von Adrenalin entgegen und stellt Energie bereit (Kleine und Rossmanith, 2014), es steigert den Blutdruck, supprimiert das Immunsystem uvm. C passt damit den Organismus an die situative Herausforderung an und ermöglicht das Überleben (Tsigos und Chrousos, 2002). Das Glukokortikoid hat zudem Einfluss auf die Hirnfunktion und das Verhalten (Sandi und Haller, 2015). Ein negatives *feed-back* durch C an Hypothalamus und Hypophyse reguliert schließlich seine Sekretion (Kleine und Rossmanith, 2014). Neben Hypothalamus und Hypophyse scheinen auch der ventromediale PFC und die Amygdala an der Regulation der HHN-Achse beteiligt zu sein (Herman et al., 2005; Tsigos und Chrousos, 2002; Viau, 2002). C wird pulsatil in einer dem *Nucleus supra-chiasmaticus* des Hypothalamus

unterstehenden, circadianen Rhythmik mit Höchstkonzentrationen am Morgen, einem Abfall über den Tagesverlauf und Tiefstwerten in der Nacht ausgeschüttet (Weitzman et al., 1971). 20 bis 30 *min* nach dem Erwachen am Morgen erreicht es seinen Höhepunkt. Dies wird als C-Aufwachreaktion bezeichnet und scheint ein, dem täglichen Zyklus aufgelagertes, jedoch vom *Nucleus supraquiasmaticus* unabhängiges Phänomen zu sein (Fries et al., 2009). Im Blut liegt C zum Großteil an CBG gekoppelt vor. Nur das freie C wirkt an Rezeptoren im Zielgewebe (Kleine und Rossmanith, 2014). C kann sowohl an Gluko- (GR) als auch an Mineralokortikoidrezeptoren (MR) binden. Beide Rezeptoren werden im Hirn exprimiert. Im Überblicksartikel von Herman et al. (2005) wird davon ausgegangen, dass über GR hauptsächlich das negative *feed-back* nach akuter Cortisolsekretion erfolgt, wohingegen MR für die Regulation der basalen HHN-Aktivität verantwortlich sind. Der Hypothalamus, der mediale PFC, die Amygdala und der Hippocampus weisen sowohl MR als auch GR auf (Herman et al., 2005; Johnson et al., 2005). MR und GR wirken analog zu den AR mit einer gewissen Latenz genetisch als Transkriptionsfaktoren. Aber auch für Glukokortikoide gelten kurzfristige, nicht-genetische Effekte als gesichert (Haller et al., 2008; Sandi und Haller, 2015). Als Wirkmechanismen für diese kurzfristigen Effekte werden membranständige Steroidrezeptoren (Herman et al., 2005), die Wirkung an anderen Membran- und zytosolischen Proteinen, sowie ein Einfluss auf den Calciumhaushalt der Zelle diskutiert (Haller, 2014). In Rattenhirnen wurden GR in der BLA gefunden, die sich an der Zellmembran des synaptischen Spalts befanden (Johnson et al., 2005). Zusätzlich beeinflusst das Glukokortikoid ebenfalls andere Neurotransmittersysteme. C steigert u.a. chronisch und akut die Serotoninaktivität in der Amygdala (Summers et al., 2000; Summers und Winberg, 2006).

T und C interagieren auf mehreren Ebenen der jeweiligen endokrinen Achsen miteinander und beeinflussen so die Produktion und Sekretion des jeweils anderen Hormons. T inhibiert indirekt die CRH-Synthese im *Nucleus paraventricularis* des Hypothalamus (Viau, 2002). C hingegen hemmt die HHG-Achse auf allen Ebenen. Der Zusammenhang zwischen langfristig erhöhtem C und der Suppression der reproduktiven Funktion respektive der basalen T-Konzentration ist gut untersucht. CRH hemmt die HHG-Achse zentral (durch eine Verminderung der GnRH-Sekretion aus dem Hypothalamus) und zirkulierendes C peripher (auf Hypophysenlevel durch eine Störung der LH-Sekretion und

auf Gonadenlevel durch eine Herabsetzung der Sensitivität für LH und FSH) (Rivier und Rivest, 1991). Es ergibt sich eine Neigung zu einem Ungleichgewicht von C und T, das für die individuelle Prädisposition zu Aggression verantwortlich gemacht wird (Montoya et al., 2012).

Darüber hinaus weisen Hirnregionen, die mit Aggression in Verbindung gebracht werden, Rezeptoren für beide Hormone auf. Ein Beispiel hierfür ist die Amygdala (Viau, 2002), wo ein Wirkantagonismus der beiden Hormone angenommen wird (van Honk et al., 2010). Zudem beeinflussen T und C andere Neurotransmittersysteme gegensätzlich. Es gibt Hinweise darauf, dass ein erhöhtes T einen inhibierenden Effekt auf das zentrale Serotoninsystem hat (van Honk et al., 2010) wohingegen C, zumindest bei Tieren, die Funktion des Serotoninsystems verstärkt (Haller et al., 2005; Summers und Winberg, 2006).

Zusammenfassend kann aufgrund der Ausstattung von aggressionsrelevanten Hirnstrukturen mit Rezeptoren beider Hormone davon ausgegangen werden, dass die Aktivität der dortigen Neurone abhängig vom zirkulierenden T und C ist. Beide Steroide üben kurzfristige und langfristige Effekte aus. Aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung von HHG- und HHN-Achse, ist es empfehlenswert, in Studien zu T und Aggression gleichzeitig C zu erheben. T und C wirken zudem entgegengesetzt auf das Serotoninsystem, das eine bedeutende Rolle im Hinblick auf reaktive Aggression spielt.

### **2.3.2. Der Einfluss von Testosteron und Cortisol auf aggressives Verhalten**

Ein positiver Zusammenhang zwischen T und Aggression ist gut belegt im Tierreich. Höheres T bedingt stärkere Aggression bei Wirbeltieren (Archer, 1991). Für viele Arten gibt es korrelationale Studien und auch Kastrations- und Administrationsstudien, die einen kausalen Zusammenhang belegen (Book et al., 2001). Je sozialer jedoch die untersuchte Art lebt, desto schwächer äußert sich die Beziehung bei Säugetieren und desto mehr Variablen scheinen einen moderierenden Effekt zu haben (Book et al., 2001). In der humanen Aggressionsforschung sind die Ergebnisse (insbesondere für Frauen)

widersprüchlich (Albert et al., 1993; Gladue, 1991). Die Beobachtung, dass Männer in der Regel aggressiver sind als Frauen (Archer, 2004; von der Pahlen, 2005), in Kombination mit der höheren T-Konzentration im männlichen Geschlecht (Dabbs, 1990; Keevil et al., 2014) hat traditionell die Annahme geprägt, dass auch im Menschen T und Aggression kausal miteinander verbunden sind. In mehreren Metaanalysen konnte jedoch lediglich ein schwacher positiver Zusammenhang für T und Aggression abgeleitet werden (Archer, 1991; Archer et al., 2005; Book et al., 2001). Signifikante Korrelationen zwischen Aggression und T wurden v.a. in Studien gefunden, die hochaggressive Probanden beider Geschlechter, z.B. Straftäter von Gewaltverbrechen und psychiatrische Patienten, untersucht haben (Dabbs et al., 1995, 1991; Dabbs und Hargrove, 1997; Räsänen et al., 1999). In der „Normalbevölkerung“ scheint T eher im Zusammenhang mit dem Streben nach Dominanz und der Bereitschaft, sich im Wettkampf zu messen, zu stehen (Pavlov et al., 2012). Auch Administrationsstudien sind uneindeutig (Überblicksartikel von Bos et al., 2012; von der Pahlen, 2005). Warum ist die Etablierung eines handfesten Zusammenhanges beim Menschen so schwierig? Im Folgenden seien einige Erklärungsansätze zusammengefasst.

1. *Methodologische Mängel und Hürden in der Aggressionsforschung*: Aggression ist eine komplexe und dadurch schwierig zu erfassende Variable. Sie wird in den Studien uneinheitlich instrumentalisiert, häufig nur indirekt durch Befragung und oftmals als *trait aggression* (Book et al., 2001; z.B. Harris et al., 1996). Im Labor induziertes und gemessenes aggressives Verhalten zeigt einen deutlicheren Zusammenhang mit T (Archer et al., 2005; Berman et al., 1993). Es wird außerdem oft nicht zwischen reaktiver und proaktiver Aggression differenziert (Carré und Olmstead, 2015). Zudem ist T schwierig valide und reliabel zu messen, da es über seine circadiane und zyklische Rhythmik hinaus (Bui et al., 2013; Salonia et al., 2008) auch in Abhängigkeit vom Verhalten fluktuiert (Carré et al., 2011).
2. *Die kognitive Kontrolle durch den PFC*: Im Vergleich zu dem anderer Säugetiere ist der PFC des Menschen stärker ausgeprägt. Es ist anzunehmen, dass die Regulation durch den PFC den Menschen zu einem größeren Ausmaß von der hormonellen Steuerung des Sozialverhaltens emanzipiert und sich so die vergleichsweise lineare Beziehung zwischen Hormon und Verhalten in Tieren im Menschen sehr viel komplexer darstellt (Bos et al., 2012; van Honk et al., 2010).

3. *Verhaltensabhängige Fluktuation von T*: Kompetitives Verhalten hat Einfluss auf die T-Sekretion. Es gibt Grund zu der Annahme, dass vielmehr die durch den Wettbewerb induzierte individuelle T-Dynamik als das absolute zirkulierende T mit Aggression korreliert (Carré und Olmstead, 2015). Studien weisen darauf hin, dass erfolgreiche kompetitive Begegnungen mit einem Anstieg des T und Niederlagen mit einem Absinken des T zusammenhängen (Carré et al., 2013; Denson et al., 2013a; Jiménez et al., 2012; Mazur und Lamb, 1980; Zilioli und Watson, 2012), obwohl dies noch von weiteren individuellen und Kontextfaktoren abhängig zu sein scheint (Carré und Olmstead, 2015). Es wird derzeit diskutiert, wie diese Konzentrationsänderungen gegenwärtiges und nachfolgendes Verhalten beeinflussen. Das *biosocial model of status* (Mazur, 1985) geht davon aus, dass T-Fluktuationen adaptiv sind, d.h. eine Erhöhung der T-Konzentration den Gewinner auf jene weiteren Herausforderungen vorbereitet, die mit dem erhöhten Status einhergehen (z.B. weitere aggressive Interaktionen) und, dass der Verlierer durch ein Absinken des T in seinem submissiven Verhalten bestärkt wird, um einen weiteren Statusverlust zu vermeiden (Carré und Olmstead, 2015). Humane Studien bestätigen für Männer, dass ein durch einen Wettbewerb induzierter T-Anstieg positiv mit der Bereitschaft korreliert, sich erneut einer kompetitiven Begegnung auszusetzen (Carré et al., 2013, 2009).
4. *Indirekter Zusammenhang zwischen T und Aggression*: Einige Quellen beschreiben keinen direkten Effekt von T auf Aggression, sondern auf Variablen, die Aggression lediglich begünstigen (Bos et al., 2012). Gut belegt lässt sich beim Menschen ein Zusammenhang zwischen T und Dominanz bzw. sozialem Status (Chichinadze et al., 2012; Mazur und Booth, 1998). Damit im Einklang steht eine erhöhte Aufmerksamkeit für Statusbedrohungen. T-Administration und hohes endogenes T stehen im Zusammenhang mit einer gesteigerten autonomen Antwort auf und einer Hinwendung zu wütenden Gesichtern, sowie einer reduzierten Schreckantwort (van Honk et al., 1999). Gleichzeitig ist das bewusste Erkennen von wütenden Gesichtsausdrücken unter T-Gabe erschwert (van Honk und Schutter, 2007). Ängstlichen Gesichtern hingegen wird nach T-Administration weniger Aufmerksamkeit (van Honk et al., 2005) zuteil. Dies wird ausgedeutet im Sinne einer Steigerung der Wahrnehmung von sozialen Herausforderungen und einer



Angstreduktion (Montoya et al., 2012). Darüber hinaus reduziert T das Empathieempfinden (Hermans et al., 2006), verstärkt die Durchsetzungskraft (Chichinadze et al., 2012) und erhöht die Stressresilienz (Eisenegger et al., 2011). Auf motivationaler Ebene erhöht T die Belohnungssensitivität und wirkt daher handlungsaktivierend (Chichinadze et al., 2012; Eisenegger et al., 2011; van Honk et al., 2010). All diese Faktoren bahnen das Auftreten aggressiven Verhaltens nach Provokation, welches dennoch stark kontextabhängig ist.

Der Einfluss von C auf aggressives Verhalten ist abhängig vom Sekretionsmodus. Das Basal-C muss von der akuten C-Antwort differenziert werden, da diesen ein verschiedener physiologischer Mechanismus zugrunde liegt (Haller, 2014). Eine akute C-Erhöhung durch einen Stressor oder künstliche Zufuhr steht (vermutlich über nicht-genetische Mechanismen) im Zusammenhang mit Handlungsaktivierung und Angstreduktion (Montoya et al., 2012). Hingegen wird vermutet, dass das basale C seine Effekte über genetische Mechanismen vermittelt. Ein chronisch erhöhtes Basal-C führt zu einer Abwendung von Zeichen sozialer Bedrohung (van Honk et al., 2010), zu Handlungsinaktivierung, sozialem Rückzug und Unterwürfigkeit (Haller, 2014; Montoya et al., 2012). Einen guten Überblick über den Zusammenhang von C und Aggression verschafft eine Metaanalyse von Haller (2014). In Tierexperimenten lässt sich sowohl durch exogene Gabe von C als auch durch einen künstlich herbeigeführten chronischen Mangel des Hormons ein gesteigertes Aggressionsverhalten auslösen. Die Ergebnisse von Studien am Menschen scheinen zunächst widersprüchlich. Haller (2014) betrachtete 86 Studien an gesunden Probanden und Patientengruppen mit pathologisch erhöhter Aggressivität. Nach Berücksichtigung methodologischer Schwächen einiger Studien leitet er in der Zusammenschau der Ergebnisse trotz anfänglicher Unklarheit dennoch ein Muster ab, das den Erkenntnissen aus Tierstudien weitestgehend entspricht: Stark abstrahiert ausgedrückt unterdrückt chronisch erhöhtes C Aggression, wohingegen ein akuter endogener Anstieg oder eine C-Administration eine aggressive Verhaltensantwort erleichtert. Auch die C-Konzentration scheint reziprok vom Verhalten abhängig zu sein. Eine aggressive soziale Interaktion erhöht den C-Spiegel und ein akuter C-Anstieg erleichtert aggressives Verhalten in gesunden Probanden und Patienten mit pathologisch gesteigerter reaktiver Aggression. Patientengruppen mit pathologisch erhöhter

Aggressivität zeigen zudem in multiplen Studien ein erniedrigtes Basal-C. Böhnke et al. (2010) erweitern diese Feststellung auf gesunde Frauen und Männer. Aggression korrelierte bei Provokation im TAP negativ mit dem Morgen-C, wohingegen bei nicht provozierten Probanden diese Beziehung nicht zu Tage trat. Dies weist möglicherweise auf einen vorrangigen Effekt des basalen C auf reaktive Aggression hin. Eine Studie, die 245 Jugendliche mit erhöhtem Risiko für psychische Erkrankungen einschloss, beschreibt ebenfalls eine Assoziation von niedrigem Basal-C und höheren Aggressionswerten (Poustka et al., 2010), allerdings nur für Jungen und unabhängig vom Subtyp der Aggression (reaktiv, proaktiv). Eine positive Korrelation von C mit der Impulskontrolle lässt jedoch eine stärkere Impulsivität als Ursache der erhöhten Aggressivität vermuten. Aggression wurde in dieser Studie lediglich durch Befragung erhoben.

Zusammengefasst begünstigen sowohl eine erhöhte Glukokortikoid-Antwort in einer sozial herausfordernden Situation als auch ein chronischer Glukokortikoidmangel aggressives Verhalten. Mögliche Mechanismen sind die kurzfristige anxiolytische Wirkung eines akuten C-Anstieges und ein negativer Zusammenhang von basalem C mit Impulsivität.

Die erwähnten Studien bestärken die Annahme einer Interaktion von T und C hinsichtlich ihres Einflusses auf reaktive Aggression beim Menschen. In der Verhaltensforschung etablierte sich die *dual hormone hypothesis* (Überblicksartikel von Mehta und Prasad, 2015; Montoya et al., 2012), nach der eine positive Korrelation zwischen T und Aggression vor allem bei niedrigem basalem C zu Tage tritt. Die Vermutung eines positiven Zusammenhangs von T:C-Ratio mit Aggression wird durch die Ergebnisse einiger Studien bekräftigt. Schon Dabbs et al. (1991) entdeckten eine moderierende Wirkung von C auf den Zusammenhang von T mit der Gewalttätigkeit junger, männlicher Gefängnisinsassen. Je niedriger das basale C, desto enger die positive Korrelation von T und Gewaltgehalt der begangenen Straftaten. Die berichtete Effektstärke ist zugegebenermaßen gering und der Studie müssen durchaus methodologische Mängel angelastet werden, dennoch lassen die Ergebnisse eine Interaktion von T und C ableiten. Im Einklang damit steht eine vielzitierte Studie von Popma et al. (2007), in der straffällige Jungen in der Pubertät Fragebögen zu Aggression beantworteten. Es ließ sich dabei für T und C eine signifikante Interaktion feststellen, in dem Sinne, dass bei niedrigem C ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen offener Aggression und T bestand. Das Alter der Probanden sollte dabei jedoch

kritisch bedacht werden und macht die Übertragung der Ergebnisse auf Erwachsene schwierig. Auch von der Pahlen et al. (2005; 2002) beobachteten eine positive Korrelation von T:C-Ratio und aggressionsnahen Persönlichkeitsmerkmalen wie etwa der Prädisposition zu Wut. Im Gegensatz dazu steht eine Studie von Denson et al. (2013a) an nicht-klinischen Probandinnen. Unter Laborbedingungen konnte eine aggressivere Reaktion bei endogenen Hormonkonstellationen von hohem T und C provoziert werden.

T und C haben im Vergleich zum Tierreich einen nuancierteren Einfluss auf das Sozialverhalten des Menschen. Zusätzlich ist das Verhalten nicht nur von den Hormonen, die Konzentrationen von T und C sind ebenso vom Verhalten abhängig. Dies verkompliziert die Untersuchung der Zusammenhänge. Eine hohe T:C-Ratio scheint zu aggressivem Verhalten zu prädisponieren.

### **2.3.3. Der Einfluss von Testosteron und Cortisol auf neurale Korrelate von Aggression**

Van Honk et al. (2010) integrierten die umrissenen Forschungsergebnisse in ihrer *triple imbalance hypothesis of reactive aggression*. Das Modell postuliert, dass es drei Ebenen gibt, auf denen Emotionen verarbeitet werden:

1. der Subkortex (repräsentiert durch die Amygdala), in dem reflexartig Handlungsimpulse generiert werden;
2. der Neokortex (hauptsächlich der OFC), wo Emotionen bewusst wahrgenommen, reflektiert und in Folge Entscheidungen gefällt werden und
3. die Verbindung dieser beiden Ebenen, die dafür sorgt, dass motivationale Impulse der Verarbeitung im Neokortex zugeführt werden und andersherum der PFC Kontrolle über die subkortikalen Handlungsimpulse ausüben kann.

T und C interagieren auf behavioraler Ebene durch die Beeinflussung aller drei Level. Auf der motivationalen Ebene des Subkortex steigert T die Belohnungssensitivität und hemmt gleichzeitig die Bestrafungssensitivität (van Honk et al., 2004), wohingegen C die Bestrafungssensitivität erhöht (van Honk et al., 2003). Zielstruktur beider Hormone ist dabei die Amygdala (siehe Überblicksartikel von Terburg et al., 2009; van Honk et al.,

2010). So führt laut Modell eine hohe T:C-Ratio zu Handlungsaktivierung, Hinwendung zur sozialen Konfrontation und daraus resultierend zu einer höheren Wahrscheinlichkeit von reaktiver Aggression als Antwort auf soziale Bedrohung. Eine niedrige T:C-Ratio ist hingegen mit Handlungsinaktivierung und sozialem Rückzug verbunden (Terburg et al., 2009; van Honk et al., 2010; van Honk und Schutter, 2006). Zudem nehmen T und C Einfluss auf die Verbindung von Amygdala und präfrontalen Arealen. T bewirkt eine verminderte Kommunikation, also quasi eine Entkopplung der Areale (Schutter und van Honk, 2004). Das heißt weniger emotionale Informationen gelangen von der Amygdala zum Kortex und können dort verarbeitet bzw. bewusst wahrgenommen werden, und subkortikal generierte Emotionen unterliegen einer geringeren präfrontalen Kontrolle. C hingegen verstärkt die kortiko-subkortikale Kommunikation (Schutter und van Honk, 2005). Zuletzt wird auch postuliert, dass eine Asymmetrie auf kortikalem Level (also der Aktivität des PFC) aggressives Verhalten begünstigt (van Honk et al., 2010). Gesteigerte Aktivität des linken frontalen Kortex konnte in verschiedenen Studien mit konfrontativem Verhalten, gesteigerter Belohnungssensitivität, dem subjektiven Gefühl von Wut und Aggression in Zusammenhang gebracht werden, eine Asymmetrie zugunsten des rechten frontalen Kortex hingegen mit sozialem Rückzug und gesteigerter Angstwahrnehmung (Harmon-Jones, 2003). Diese Annahmen ließen sich durch Experimente, in denen mittels transkranieller magnetischer Stimulation der kontralaterale frontale Kortex deaktiviert wurde, untermauern (van Honk et al., 2010). Eine hohe T:C-Ratio soll mit einer linksbetonten Aktivitätsasymmetrie des frontalen Kortex assoziiert sein (Terburg et al., 2009; van Honk und Schutter, 2006). Kurz gesagt, die *triple imbalance hypothesis* schlägt die Amygdala, den PFC sowie deren Konnektivität als Fokus für neurowissenschaftliche Bildgebungsstudien zu reaktiver Aggression vor.

Studien belegen einen Einfluss von T auf die Amygdala-Reaktivität auf Bedrohung. Endogenes T in gesunden Männern korrelierte positiv mit der Amygdala-Antwort auf wütende und ängstliche Gesichtsausdrücke (Derntl et al., 2009; Manuck et al., 2010). Es gibt zudem einige Studien, die einen kausalen Zusammenhang zwischen T und Amygdala-Reaktivität nachweisen. In einer T-Administrationsstudie an gesunden Männern zeigte sich nach Kontrolle des endogenen T-Spiegels mittels GnRH-Rezeptorantagonisten bei der Präsentation von wütenden Gesichtern im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine höhere

Aktivität von Amygdala (CMA), Hypothalamus und periaquäduktalem Grau (Goetz et al., 2014). Hierbei handelt es sich um mit Aggression assoziierte Schlüsselstrukturen (vgl. Kapitel 2.2.). Auch in Frauen gibt es Hinweise auf eine positive Korrelation von T und Amygdala-Reaktivität. Van Wingen et al. (2009) zeigten, dass der niedrigere T-Spiegel in älteren, prämenopausalen Frauen im Vergleich zu jüngeren Probandinnen mit einer herabgesetzten Amygdala-Reaktivität auf sozial bedrohliche Stimuli einhergeht und, dass T Administration zügig zu einer auf das Niveau der jüngeren Probandinnen erhöhten Amygdala-Reaktivität führt. Auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016 untersuchte Studien zu verabreichtem und endogenem T und Aktivierungen in der fMRT nach sozial-affektiven Stimuli. Die Ergebnisse bestätigen eine Aktivierung der bilateralen basolateralen Amygdala für exogenes und endogenes T (Heany et al., 2016).

T scheint außerdem eine Wirkung auf den PFC, insbesondere auf den medialen OFC, auszuüben. Mehta und Beer (2010) fanden, dass der positive Zusammenhang von höherem T und Aggression im *Ultimatumspiel* (vgl. Kapitel 2.1.) durch eine geringere Aktivität im medialen OFC mediiert wird. Damit im Einklang steht eine Studie von Volman (2011), in der die Kontrolle sozial-emotionalen Verhaltens untersucht wurde. Die Probanden wurden angewiesen, sich mit Hilfe eines Joysticks nicht auf fröhliche, sondern entgegen dem Automatismus auf wütende Gesichter zubewegen. Hierbei wiesen Probanden mit höherem endogenem T eine niedrigere Aktivierung im ventrolateralen PFC auf. Auch in der bereits angesprochenen Studie von van Wingen et al. (2009) führte eine T-Gabe bei weiblichen Versuchspersonen zu einer reduzierten OFC-Reaktivität auf soziale Bedrohung. Es existieren jedoch auch widersprüchliche Ergebnisse. Einige Studien berichten eine positive Korrelation von T und OFC-Reaktivität auf wütende Gesichter bei Männern (in BA 11 bei Manuck et al., 2010; im ventromedialen PFC bei Stanton et al., 2009). Stanton et al. (2009) berichten zudem eine herabgesetzte Amygdala-Reaktivität und eine negative Korrelation der beiden Areale, was wiederum die Annahme einer inhibitorischen Verbindung von Amygdala und PFC unterstützt. In Frauen wurde kein diesbezüglicher Effekt von T gefunden. Die geringe Stichprobengröße ( $n = 24$ ) muss jedoch kritisch berücksichtigt werden.

Studien, die den Einfluss von C auf Amygdala- und OFC-Reaktivität im Zusammenhang

mit sozial bedrohlichen Stimuli untersuchen, sind rar. In einer Studie von Henckens et al. (2010) wird beschrieben, wie durch Hydrocortisongabe die Amygdala kurzfristig, am wahrscheinlichsten durch nicht genetische Effekte, gegenüber sozial emotionalen Stimuli (fröhlichen und ängstlichen Gesichtern) desensitiviert wurde. Diese Beobachtung komplementiert den beschriebenen anxiolytischen Effekt eines akuten C-Anstiegs. Die Autoren erklären das Phänomen als physiologische Unterbrechung einer durch die Stressantwort aktivierten *feed-forward* Schleife mit primär erhöhter Amygdala-Reaktivität. Dieser Ansatz folgt der Funktion von C, in Stresssituationen eine Homöostase wiederherzustellen. Lovallo et al. (2010) beschreiben nach Verabreichung einer mit einer Stressantwort vergleichbaren Dosis Hydrocortison eine verminderte Amygdala-Aktivität in Ruhe nach 20 *min*. Dies sind jedoch Ergebnisse in Abwesenheit eines Stimulus, der die Amygdala aktiviert, und folglich schwer einzuordnen. Auch widerlegen diese Studien nicht die vermutete Moderatorwirkung von C auf den Zusammenhang von T und Aggression. Hermans et al. (2008) beschreiben für eine kleine Stichprobe nicht-klinischer Frauen, eine Aktivierung von Amygdala, OFC, Hypothalamus und Hirnstamm nach wütenden im Kontrast zu glücklichen Gesichtsausdrücken. Mit Ausnahme des OFC korrelierten die Cluster positiv mit der basalen T:C-Ratio und lassen sich nach T-Gabe noch stabiler reproduzieren.

Ausgehend von der *triple imbalance hypothesis* ist die Frage zu klären, ob auch die Kopplung von PFC und Amygdala abhängig von T und/ oder C ist. Erste Hinweise für diese Vermutung lieferten EEG-Studien. Schutter und van Honk (2004) beobachteten nach T-Gabe eine Entkopplung des medialen frontalen Kortex vom Subkortex, die sich durch eine Aufhebung der Korrelation von *beta*- und *delta*- Frequenzen zeigte, und entgegengesetzt dazu eine gesteigerte Kopplung bei hohem Basal-C (Schutter und van Honk, 2005). FMRT-Studien bestätigen diese Ergebnisse. Eine T-Administrationsstudie belegt ebenfalls eine herabgesetzte Konnektivität von Amygdala und OFC beim Verarbeiten von sozialen Stimuli (van Wingen et al., 2010). Die Untersuchung des endogenen T offenbarte eine höhere Konnektivität zwischen ventrolateralem PFC und Amygdala bei niedrigerem T (Volman et al., 2011) und eine geringere Konnektivität bei höherem T (Volman et al., 2016) in einer Aufgabe, in der es galt, sich auf sozial-aversive Stimuli zuzubewegen. Auch fMRT-Studien zu C und der Regulation der Amygdala durch

den PFC unterstützen die *triple imbalance hypothesis*. Veer et al. (2012) beschreiben eine stärkere negative Ruhekonnektivität zwischen medialem PFC und Amygdala bei höherem Basal-C. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die Submissivität von Individuen mit chronisch erhöhtem C sein. Henckens et al. (2010) beobachteten, wie appliziertes Hydrocortison langfristig die Konnektivität von medialem PFC und Amygdala erhöhte. Allerdings schien dies zu einer gegenüber emotionalen Stimuli empfindlicheren Amygdala zu führen.

Die Betrachtung der aufgeführten Studien führt zu der Annahme eines Modells, in dem reaktive Aggression mit einer Hyperaktivität der Amygdala, einer herabgesetzten Reaktivität des PFC und einer verminderten Konnektivität von Amygdala und PFC einhergeht. Begünstigend für reaktive Aggression scheint das endokrine Setting einer hohen T:C-Ratio zu sein. Damit im Einklang stehen Studien, die eine T-vermittelte Hyperreaktivität der Amygdala und herabgesetzte OFC-Amygdala-Konnektivität beschreiben. C scheint insbesondere über die Verstärkung der OFC-Amygdala-Konnektivität einen moderierenden Einfluss auf reaktive Aggression zu haben. Die hier zusammengefassten Studien beziehen sich überwiegend auf aufgabenbezogene Experimente und selten auf Messungen in Ruhe.

#### **2.4. Begriffserklärung und Bedeutung der *resting-state*-Konnektivität**

Die meisten der oben beschriebenen fMRT-Studien haben die Hirnaktivität aufgabenbezogen, sprich nach einer Form der Stimulation, untersucht. Seit der Jahrtausendwende wird das Hirn jedoch zunehmend unter Ruhebedingungen erforscht. In Ruhe zeigt sich in der fMRT spontane Aktivität in niederfrequenten Oszillationen des BOLD-Kontrasts, die in aufgabenbezogenen Messungen rechnerisch entfernt wird. Die Spontanaktivität ist keineswegs Ausdruck zufälligen Rauschens, denn die Oszillationen treten mit einer bestimmten Frequenz ( $< 0.1 \text{ Hz}$ ) auf. Sie sind zwischen verschiedenen Hirnregionen über die Zeit hoch korreliert und bilden so funktionelle Netzwerke ab, die denen aus aufgabenbezogenen Messungen stark ähneln (Fox und Raichle, 2007). Des Weiteren konnte die rsFC mit strukturellen Verbindungen, also Faserbündeln der weißen

Substanz, assoziiert werden (Damoiseaux und Greicius, 2009). Mittlerweile belegen viele Studien die interindividuelle Existenz sogenannter *resting-state*-Netzwerke (RSN) und können sie zuverlässig reproduzieren (Barkhof et al., 2014). Kartierungsbestrebungen in der neurowissenschaftlichen Forschung etablierten 10 bis 20 verschiedene RSN, deren bekanntestes das *Default Mode Network* ist (Barkhof et al., 2014). RSN sind über Probanden (Damoiseaux et al., 2006) und über die Zeit (Chou et al., 2012) hinweg relativ stabil. Studien mit Patienten verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, z.B. bei M. Alzheimer und M. Parkinson aber auch bei Depressionen, ADHS, Schizophrenie und der bipolaren Persönlichkeitsstörung, belegen eine veränderte rsFC innerhalb und zwischen einzelnen RSN (Barkhof et al., 2014). In nicht-klinischen Probanden konnte zudem ein Zusammenhang von rsFC mit der Ausprägung verschiedener Persönlichkeitsdimensionen nachgewiesen werden (Adelstein et al., 2011). Über die genaue Funktion der RSN wird noch spekuliert. Es wird angenommen, dass die Netzwerke ihre räumlich voneinander entfernten Komponenten im Ruhezustand in einer Art Grundaktivierung halten und damit erheblichen Einfluss auf die Erfüllung einer ein bestimmtes Netzwerk betreffenden Aufgabe haben (Fox und Raichle, 2007). In Übereinstimmung damit zeigen einige Studien, dass die individuelle Leistung in kognitiven Aufgaben mit der rsFC funktionsrelevanter Hirnregionen korreliert (z.B. Sala-Llloch et al., 2012). Zudem ist die rsFC nach motorischen und kognitiven Übungen im Sinne von Trainingseffekten verändert (Horowitz-Kraus et al., 2015; Kim et al., 2015). Aber auch kurzfristige Effekte sind berichtet worden. Bereits das einmalige Durchlaufen einer experimentellen Aufgabe kann prolongierte Auswirkungen auf die rsFC haben (Grigg und Grady, 2010; Vaisvaser et al., 2013). Es wird vermutet, dass aufgabeninduzierte Konnektivitätsveränderungen eine Gedächtnisspur abbilden (Rosazza und Minati, 2011).

Eine veränderte rsFC der Amygdala ist bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern wie der bipolaren Persönlichkeitsstörung (Anand et al., 2009) und der posttraumatischen Belastungsstörung (Sripada et al., 2012) beschrieben und wurde mit den Persönlichkeitseigenschaften Extraversion und Neurotizismus assoziiert (Aghajani et al., 2014). Hinsichtlich Aggression ist die rsFC der Amygdala wenig untersucht. Hoptman et al. (2010) stellten in schizophrenen Patienten eine negative Korrelation von Aggression (gemessen mit dem AQ) und der PFC-Amygdala rsFC fest. Fulwiler et al. (2012)



berichteten eine negative Korrelation zwischen Ärger als Persönlichkeitseigenschaft und der Amygdala-Kopplung mit dem kontralateralen OFC. Bei Patienten mit bipolarer Persönlichkeitsstörung, einer Erkrankung die häufig mit gesteigerter Impulsivität und reaktiver Aggression einhergeht, blieb im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Anstieg der Amygdala-PFC rsFC nach bewusster Emotionsregulation aus (Baczkowski et al., 2017). Eine Studie von Peters (2015) gibt Anlass zur Annahme, dass auch T Einfluss auf die Verbindung von Amygdala und OFC in Ruhe hat. Jungen mit hohem T wiesen eine verminderte rsFC dieser beiden Regionen auf, welche mit stärkerer Risikobereitschaft in Form von Alkoholkonsum einherging.

Die rsFC scheint mit dem Verhalten auf mehrere Arten verbunden zu sein. Einerseits präsentiert sie sich als Korrelat von relativ stabilen Merkmalen wie Persönlichkeitseigenschaften und kann darüber zu bestimmten Verhaltensweisen prädisponieren, andererseits wird sie vom Verhalten selbst beeinflusst. Ausgehend von der Bedeutung von Amygdala und OFC in der Verarbeitung sozialer Bedrohung, ist denkbar, dass die Ruhekonnektivität eine bestimmte Wahrnehmungsschwelle für entsprechende Stimuli oder eine Hinwendung der Aufmerksamkeit zu diesen repräsentiert, und so mit Aggression im Zusammenhang steht. Möglicherweise wird die rsFC durch T moduliert.

### 3. Hypothesen

Das Innovative dieser Studie ist der Versuch einer ganzheitlichen Betrachtung von Hormonen, Verhalten und neuronalen Netzwerken. Wir untersuchten die Amygdala und ihre Konnektivität an gesunden, weiblichen Versuchspersonen mittels *resting-state*-fMRT vor und nach einer aggressiven sozialen Interaktion (dem STAP). Hierzu betrachteten wir in einer ROI-to-ROI-Analyse speziell die rsFC zwischen Amygdala und medialem OFC, und in einem explorativen Ansatz die rsFC der Amygdala zum gesamten Hirn mittels *seed-based*-Analyse. Zusätzlich zur laborexperimentellen Induktion und Erhebung von Aggression durch den STAP wurden sowohl die basale als auch die T- und C-Konzentration zum Versuchszeitpunkt (vor und nach dem STAP) im Speichel gemessen. Dies berücksichtigt die Wechselwirkungen von T und C und ermöglicht die Beurteilung des Einflusses der hormonellen Dynamik über die soziale Interaktion hinweg.

Aus der Sichtung der Literatur leiteten wir folgende Hypothesen ab:

1. Eine hohe T:C Ratio korreliert positiv mit aggressivem Verhalten.
2. Die Speichelkonzentration von T und C ist nach dem STAP höher als davor.
3. Im Sinne von überdauernden Effekten der Aufgabe vermuten wir eine Änderung der rsFC von der Amygdala mit dem PFC über den STAP.
4. Die rsFC der Amygdala vor dem STAP ist Ausdruck der *trait aggression*. Die Amygdala-PFC FC korreliert negativ mit der T:C-Ratio und Aggression.
5. Die Veränderung der rsFC der Amygdala über den STAP entspricht dem neuronalen Korrelat von Aggression. Eine höhere T:C-Ratio und ein stärkerer Anstieg des T über den TAP gehen mit weniger Zuwachs an Amygdala-PFC FC und mit höherer Aggression einher.
6. Zuletzt soll explorativ ermittelt werden, mit welchen Hirnarealen die Amygdala abhängig von T und C und Aggression verbunden ist.

Die vorliegende Studie folgt dem Beispiel einer Vorgängerstudie an männlichen Probanden (Beyer et al., 2015) und erweitert diese um die Messungen der Hormone und die Konnektivitätsanalysen der Amygdala in Ruhe. Die aufgabenbezogenen Daten während der aggressiven Interaktion (STAP) wurden bereits veröffentlicht (Buades-Rotger et al., 2016). Diese Dissertationsschrift widmet sich den *resting-state*-Daten.

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Versuchspersonen

An der Studie nahmen 43 Probandinnen teil. Die Ausschlusskriterien für eine Teilnahme beinhalteten jegliche Form der systemisch hormonellen Kontrazeption, da diese nachweislich die T-Serumkonzentration (Zimmerman et al., 2014) und das bioverfügbare C senkt (Kirschbaum et al., 1999). Trägerinnen von intrauterinen Levonorgestrel-Spiralen wurden aufgrund der geringen systemischen Wirkung der lokal applizierten Hormone zu der Studie zugelassen (ESHRE Capri Workshop Group, 2008). Insgesamt verhütete eine Probandin mit dem Präparat *Mirena*®. Weitere Ausschlusskriterien waren frühere oder aktuelle endokrinologische Störungen und/ oder neurologische und/ oder psychiatrische Erkrankungen, die regelmäßige Einnahme von Medikamenten, sowie das Vorliegen von Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung. Schlussendlich gingen die Daten von 39 Probandinnen im Alter von 18 bis 30 Jahren (*M* 23.8 Jahre, *SD* 3.2 Jahre) in die Auswertung ein. Vier der ursprünglichen Versuchspersonen wurden im Nachhinein aufgrund der erfolglosen Täuschung im Experiment (3) bzw. einer neu diagnostizierten Hypothyreose (1) von der Studie ausgeschlossen. Die Probandinnen wurden via Aushang auf dem Campus der Universität zu Lübeck akquiriert, sodass es sich bei ihnen zum größten Teil um Universitätsstudentinnen handelte (keine Berufsausbildung: 1, abgeschlossene Berufsausbildung: 3, Studentin: 21, abgeschlossenes Studium: 14). Alle Probandinnen waren rechtshändig und fließend im Umgang mit der deutschen Sprache. Jede Probandin wurde vor dem Versuch hinsichtlich des Ablaufes und möglicher Risiken der MRT-Untersuchung aufgeklärt und unterschrieb eine Einwilligungserklärung. Die Teilnahme wurde mit 8 € pro Stunde vergütet. Die Studie wurde der Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck vorgelegt und von dieser genehmigt. Sie folgte den Prinzipien der *Deklaration von Helsinki* (einzusehen über die Internetseite der Bundesärztekammer).

## 4.2. Versuchsablauf

Bei der vorgelegten Studie handelt es sich um eine Querschnitts-Korrelationsstudie mit Vorher-Nachher-Messung an weiblichen Versuchspersonen. Die Probandinnen unterzogen sich zwei MRT-Untersuchungen des Hirns an verschiedenen Tagen.

Der erste Termin wurde zeitlich unabhängig vom Menstruationszyklus der Probandin arrangiert. Die Untersuchung beinhaltete eine hochauflösende, strukturelle Referenzaufnahme des Hirns in T1-Wichtung und diente hauptsächlich der Gewöhnung an Umgebung im MRT-Scanner, um möglichen verzerrenden Effekten auf die C-Antwort durch Stress und Aufregung in der funktionellen Messung vorzubeugen. Es folgte das Ausfüllen eines soziodemographischen Fragebogens sowie die deutsche Version des *Behavioral Inhibition/ Behavioral Activation System (BIS/BAS)* (Carver und White, 1994). Zudem erhielt die Probandin mündlich sowie schriftlich Anleitungen zur Entnahme eines Tagesprofils an Speichelproben (siehe Anhang) und das entsprechende Zubehör.

Der zweite Termin umfasste die fMRT-Messung vor, während und nach dem Durchlaufen des *Social Threat Aggression Paradigm (STAP)*, einer Modifizierung des TAP (Beyer et al., 2015; Taylor, 1967). Da die endogene T-Sekretion über den menstruellen Zyklus fluktuiert (Bui et al., 2013; Salonia et al., 2008), wurden alle Probandinnen in der gleichen Phase ihres Zyklus einbestellt. Die fMRT-Untersuchung wurde auf die mittfollikuläre Phase terminiert, da in dieser Phase eine Korrelation von T und aggressivem Verhalten beschrieben ist (Dougherty et al., 1997). Wir definierten die mittfollikuläre Phase als den Zeitraum zwischen dem fünften und zehnten Tag nach Menstruationsbeginn. Gemessen wurde zwischen 12:00 und 18:00 Uhr, nicht nur die zyklische, sondern auch die tageszeitliche Dynamik von T und C berücksichtigend. Vor der funktionellen Messung wurde den Probandinnen sowohl eine Speichelprobe als auch eine venöse Blutprobe zur Bestimmung von T und C entnommen.

Der STAP umfasst ein kompetitives Reaktionszeitpiel gegen einen Gegner mit der Möglichkeit der gegenseitigen Bestrafung durch Applikation eines aversiven akustischen Reizes. Es ist weithin gebräuchlich, um im experimentellen Setting Aggression zu provozieren (Giancola und Chermack, 1998; Krämer et al., 2011). Zur Vorbereitung des STAP wurde eine zweite Probandin als Gegnerin im Spiel eingeführt und persönlich vorgestellt. Diese war eine Konföderierte des Forschungsteams. Sie verhielt sich der

eigentlichen Probandin gegenüber neutral. Den Versuchspersonen wurde glaubhaft gemacht, dass sie *im* MRT-Scanner das Reaktionszeitspiel gegen die Schauspiel-Probandin *außerhalb* des Scanners spielen und diese per Webcam über eine Brille mit integriertem Bildschirm bei der Strafwahl beobachten können. Beide Teilnehmerinnen erhielten eine schriftliche Spielanleitung und die Möglichkeit, Fragen an den Versuchsleiter zu stellen. Um die situative Glaubwürdigkeit zu erhöhen nahm die Schauspiel-Probandin diese Möglichkeit wahr („*Spiele ich mit Kopfhörern oder Lautsprechern?*“). Anschließend wurde die Probandin in den Scanner und die Verbündete in einen anderen Raum begleitet. Tatsächlich wurde das Reaktionszeitspiel computergesteuert und die Konföderierte verließ die MRT-Umgebung.

Die aufgabenbezogene Messung, in der die Probandinnen den STAP durchliefen, lag eingebettet in eine sechsminütige *prä*- und eine sechsminütige *post*-Ruhemessung. Die Versuchsperson wurde angewiesen, ihren Kopf währenddessen möglichst ruhig zu halten, ihre Augen zu schließen und sich zu entspannen (siehe Anhang).

Im Anschluss an die fMRT-Untersuchung erfolgte die Entnahme einer weiteren Speichelprobe, um die Untersuchung der T- und C-Dynamik im Zusammenhang mit Aggression und der rsFC zu ermöglichen. Die Probandinnen beantworteten den AQ (Buss und Perry, 1992). Zudem wurde die erfolgreiche Täuschung der Probandin mit Hilfe eines Fragebogens aus offenen Fragen überprüft. Der Probandin wurde für ihre Teilnahme gedankt, sie wurde über den Zweck der Studie und das eigentliche Forschungsgebiet informiert und erhielt die vereinbarte Aufwandsentschädigung.

### 4.3. Speichel- und Serumproben

T und C wurden aufgrund der besseren Repräsentation des bioverfügbaren Anteils der Hormone im Speichel gemessen (Al-Dujaili und Sharp, 2012). Zur Validierung des Speichel-T, für das die labortechnische Bestimmung noch nicht im gleichen Maße standardisiert ist wie für C, entnahmen wir zusätzlich eine Serumprobe am zweiten Versuchstag. Laut Anweisung wurde das ambulante Tagesprofil an Speichelproben an einem durchschnittlich stressigen Werktag maximal sieben Tage vor der zweiten Messung gesammelt. Aufgrund der Stabilität der Hormone unter kühlen Lagerungsbedingungen

wurden die Probandinnen angewiesen, die Proben im Kühlschrank zu lagern (Matsui et al., 2009) und zum zweiten Termin mitzubringen. Das Entnahmeprotokoll beinhaltete vier über den Tag verteilte Proben: zum Zeitpunkt des Erwachens, 30 und 60 *min* nach dem Erwachen und am Abend zwischen 18:00 und 20:00 Uhr. Die Anweisungen zur Sicherung der Qualität der Proben lehnten sich an das in Keevil et al. (2014) beschriebene Vorgehen an (siehe Anhang). Jede Probe wurde in Kunststoffröhrchen (4 ml Cryovials, Salimetrics®) abgefüllt und bestand aus mindestens 3 *ml* passiv produziertem Speichel. Auf Saluretika wie Zitronensäure, Kaugummis etc. wurde verzichtet.

Am zweiten Versuchstag wurde vor und nach der fMRT jeweils eine *prä*- und eine *post*-Speichelprobe auf oben beschriebene Art und Weise entnommen. Zudem wurden vor der fMRT-Messung zwei 7.5 *ml* Serummonovetten (S-Monovette, Sarstedt®) Blut aus einer oberflächlichen Vene in der Ellenbeuge entnommen.

Alle Speichelproben wurden bis zum Versand bei -20 °C gelagert. Die Blutproben wurden im Anschluss an das Experiment für 6 *min* bei Raumtemperatur und einer Beschleunigung von 1000 g zentrifugiert. Drei Serum-Aliquots von 1 *ml* wurden bis zur Verschickung bei -80 °C gelagert. Der Versand erfolgte auf Trockeneis in versiegelten Styroporbehältern an das Labor für Biochemie des *University Hospital of South Manchester*. Die T- und C-Konzentrationen der Serum- und Speichelproben wurden dort mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie (LC-MS/MS) bestimmt (Keevil et al., 2014). Um die in Frauen erwartet niedrige T-Konzentration zu erfassen, wurde zur Bestimmung des Speichel-T eine hochsensitive Massenspektrometrie verwendet. Die unteren Bestimmungsgrenzen lagen bei 5 *pmol/L* für Speichel-T, 0.8 *nmol/L* für Speichel-C und 0.3 *nmol/L* für Serum-T. Die relative Standardabweichung für die Betrachtung *Intra-Assay* lag für Speichel-T bei 5.3 %, für Speichel-C bei 8.7 % und für Serum-T bei 4.0 %. Die relative Standardabweichung für die *Inter-Assay*- Betrachtung liegt für Speichel-T bei 9.0 %, für Speichel-C bei 7.9 % und für Serum-T bei 5.6 % für die angewandte Methode (Keevil et al., 2014; Perogamvros et al., 2009). Weniger als 10 % werden als gut eingestuft (Schultheiss und Stanton, 2009).

#### 4.4. Fragebögen

##### *Aggression Questionnaire (AQ)*

Das Konstrukt Aggression wurde nicht nur im STAP, sondern auch in der Selbstbeurteilung mit Hilfe der deutschen Version des AQ (Buss und Perry, 1992) gemessen. Der Fragebogen besteht aus 27 Items, die den vier Qualitäten physischer Aggression (acht), verbaler Aggression (fünf), Wut (sechs) und Feindseligkeit (acht Items) zugeordnet sind, und auf einer fünfstufigen Likert-Skala von eins „völlig unzutreffend“ bis fünf „völlig zutreffend“ zu beantworten waren. Der Aggressionsfragebogen wurde mehrmals in Metaanalysen überprüft und zeigt eine zufriedenstellende Reliabilität sowie Validität (Harris, 1997; von Collani und Werner, 2005). Von Collani und Werner (2005) berichten für die interne Konsistenz ein *Cronbachs alpha* von 0.85 für eine Stichprobe von 417 Probanden.

##### *Behavioral Inhibition System/ Behavioral Activation System (BIS/BAS)*

Die deutsche Version des BIS/BAS Fragebogens (Carver und White, 1994) wurde den Probandinnen zur Bearbeitung vorgelegt, um die grundlegende motivationale Ausrichtung der Teilnehmerinnen und damit eine mögliche Prädisposition zu aggressivem Verhalten zu ermitteln. Das BIS resultiert aus einer erhöhten Bestrafungssensitivität und hat zum Ziel, unangenehme Ereignisse zu vermeiden. Es ist eng mit Persönlichkeitsmerkmalen wie Ängstlichkeit verbunden. Die Skala des BAS hingegen steht mit der Belohnungssensitivität im Zusammenhang und misst aktive Bestrebungen, etwas Erwünschtes zu erreichen. Sie umfasst die drei Subskalen *reward responsiveness*, *fun seeking* und *drive*. Ein Blick auf vorherige Studien zeigt qualitativ mittelwertige interne Konsistenzen mit *Cronbachs alpha* von 0.73 für die BIS- und von 0.67 für die BAS-Skalen (Carver und White, 1994; Ross et al., 2002)

#### 4.5. Aggressionsinduktion und -messung durch das *Social Threat Aggression Paradigm* (STAP)

Reaktive Aggression wurde in der vorliegenden Studie mit Hilfe des STAP erfasst. Es basiert auf dem TAP (Taylor, 1967) und wurde in der hier beschriebenen Studie an die Anwendung in der MRT angepasst. Die Modifizierung enthält im Wesentlichen die Integration von wütenden Gesichtsausdrücken als soziale Stimuli zur Aktivierung der Amygdala, wie in vorangegangenen Experimenten beschrieben (Coccaro et al., 2007; Davis und Whalen, 2001; Derntl et al., 2009; Hermans et al., 2008).

Jeder Spieldurchlauf setzte sich aus einer Entscheidungsphase, einer Reaktionsphase und einer Ergebnisphase zusammen (exemplarisch verdeutlicht in Abbildung 2). In der Entscheidungsphase sahen die Probandinnen im MRT eine kurze Videosequenz der zuvor vorgestellten Gegnerin, während diese vermeintlich ein Strafmaß für die Versuchsperson auswählte. Danach erhielt die Probandin über den Bildschirm die Aufforderung, mit Hilfe von auf beiden Oberschenkeln befestigten Tastaturen selber ein Bestrafungsmaß zwischen „1“ und „8“ auszuwählen. Die Reihenfolge der Bestrafungsstärken wurde entsprechend Abbildung 2 gestaltet, um möglichen interhemisphärischen Unterschieden durch motorische Aktivität vorzubeugen. Als Bestrafung diente ein unangenehmes akustisches Signal. Die Strafantensität entsprach der Lautstärke, wobei „1“ das leiseste und „8“ das lauteste zu wählende Signal war. Es folgte die Reaktionsphase, in der die Probandin möglichst schnell auf das Erscheinen einer Zielscheibe mit dem Drücken einer beliebigen Taste reagieren sollte. In der Ergebnisphase wurde der Probandin über den Bildschirm der Ausgang des Spieldurchlaufs mitgeteilt und, welches Strafmaß die Gegnerin außerhalb des Scanners für sie festgelegt hatte. Im Falle eines verlorenen Spieldurchlaufs war nun das Bestrafungsgeräusch zu hören. Nach einer kurzen Pause folgte der nächste Durchlauf.



Abbildung 2. Exemplarischer Spieldurchlauf im STAP.



Nach individueller Anpassung der Lautstärke und vier Probeversuchen wurden insgesamt drei Spielrunden mit jeweils 20 einzelnen Durchläufen gespielt. Die Videosequenzen wurden, entgegen des den Probandinnen glaubhaft gemachten Versuchsablaufs, nicht simultan übertragen, sondern im Vorfeld aufgezeichnet und in eine vorprogrammierte Bildschirmpräsentation integriert. In den kurzen Videos blickte die Gegnerin entweder mit einem neutralen (insgesamt 40) oder einem wütenden (insgesamt 20) Gesichtsausdruck von der Tastatur in die Kamera auf. In zehn der neutralen Videos ließ die Schauspiel-Probandin ihren Blick im Raum schweifen. Wir inkorporierten diese Videos um die Situation realistischer zu gestalten. Die Videos wurden in Schwarz-Weiß abgespielt, um Farbeffekten vorzubeugen. Des Weiteren wurde ihre Validität vor Einbau in die Präsentation anhand einer Stichprobe von Studentinnen, die den emotionalen Inhalt der Sequenzen bewertete, überprüft (Buades-Rotger et al., 2016).

Jede Probandin durchlief dieselbe Bildschirmpräsentation. Diese war so konzipiert, dass die Versuchspersonen zwei Drittel der Durchläufe gewannen. Spieldurchläufe, die mit wütendem Gesichtsausdruck der Gegnerin begannen, folgten mit größerer Wahrscheinlichkeit auf zuvor von der Probandin gewonnene Durchläufe und hatten ein höheres Bestrafungsmaß ( $M$  „wütend“ 6.4;  $M$  „neutral“ 4.0) zur Folge. Zwecks Provokation der Probandin nahm sowohl der Anteil an wütenden Gesichtsausdrücken (erste Runde: 3, zweite Runde: 7 und dritte Runde: 10 von 20), als auch das Bestrafungsmaß ( $M$  4.2, 4.8 und 5.4 respektive) der Schauspiel-Probandin über die drei Spielrunden hinweg zu.

#### 4.6. FMRT-Datenerhebung

Alle Messungen wurden mit einem INGENIA 3.0T Omega HP (Philips, Best, NLD) Scanner und einer 32 Kanal Kopfspule durchgeführt. Bei der anatomischen Referenzaufnahme handelte es sich um ein T1-gewichtetes *gradient-echo echo-planar imaging* (EPI) MRT-Bild (*flip angle* =  $8^\circ$ ), bestehend aus 180 sagittalen Schichten mit einer Schichtdicke von jeweils 1 mm und einer daraus resultierenden Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm (*Field of View* (FOV) = 180 mm, Matrix 240 x 240, Echozeit (TE) 3.6 ms, Repetitionszeit (TR) 7.8 ms).

Bei den funktionellen Bildern der *resting-state*-Messungen handelte es sich um T2\*-gewichtete, *gradient-echo* EPI-Aufnahmen (*flip angle* = 90°). Die Messung dauerte jeweils sechs Minuten und ergab somit 178 Einzelaufnahmen. Diese bestanden aus 37 transversalen Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm (FOV = 111 mm, Voxelgröße 3 x 3 x 3 mm, Matrix 64 x 64, TE 30 ms, TR 2000 ms). Zu Beginn jeder funktionellen Messung wurden fünf Scans mit derselben Pulssequenz durchgeführt, jedoch nicht aufgezeichnet. Dies diente der Gewährleistung einer möglichst homogenen Ausrichtung der Protonen im statischen Magnetfeld und damit einer hohen Bildqualität von Anfang an.

In Tabelle 1 sind die im Experiment erhobenen Variablen und ihre Operationalisierung zusammengefasst.

Variable	Instrument	Operationalisierung
<b>T</b>		
	Serum-T (prä fMRT)	nmol/L
basal	Speichel-T (ambulantes Tagesprofil)	pmol/L
akut	Speichel-T (prä; post fMRT)	pmol/L
<b>C</b>		
basal	Speichel-C (ambulantes Tagesprofil)	nmol/L
akut	Speichel-C (prä; post fMRT)	nmol/L
<b>Aggression</b>		
	STAP	Mittlere Bestrafungsstärke
	AQ	Gesamtscore
	BIS/ BAS	Score der Skalen BIS, BAS (summierter Score der Subskalen <i>drive</i> , <i>fun seeking</i> , <i>reward responsiveness</i> )
<b>rsFC</b>		
	ROI-to-ROI (prä; post – prä): BLA – OFC <i>seed-based</i> (prä; post – prä): BLA – Gesamthirn	Fisher-transformierte Korrelationskoeffizienten
<b>Soziodemographische Angaben</b>		
	Fragebogen	Alter, Nationalität, Bildungsstand, Nikotin-, Kaffee-, Alkoholkonsum, Händigkeit, Vorerkrankungen, Angaben zum Hormonstatus, aktuelles Befinden.

**Tabelle 1.** Zusammenfassung der erhobenen Daten.

Anmerkungen: T – Testosteron, C – Cortisol, STAP – *Social Threat Aggression Paradigm*, AQ – *Aggression Questionnaire*, BIS/BAS – *Behavioral Inhibition/ Activation System*, rsFC – funktionelle Ruhekonnektivität, ROI – *region of interest*, BLA – basolaterale Amygdala, OFC – orbitofrontaler Kortex.

## 4.7. Statistische Analyse

### 4.7.1. Statistische Analyse der behavioralen Daten

Die erfolgreiche Provokation reaktiver Aggression durch den STAP wurde wie folgt überprüft: Um zu testen, ob die Bestrafungsintensität über die Zeit zunahm und, ob Spieldurchläufe, welche die Präsentation von wütenden Gesichtsausdrücken beinhalteten, eine höhere Bestrafung provozierten, berechneten wir die mittleren Bestrafungsintensitäten jeder Probandin pro Runde und Bedingung und führten eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen mit den Faktoren *Spielrunde* (1; 2 und 3) und *Bedingung* (wütend; neutral) durch. Als Aggressionsmaß für alle weiteren Analysen verwendeten wir die mittlere Bestrafungsstärke jeder Probandin über alle Runden. Das mittlere Bestrafungsmaß in unserer weiblichen Stichprobe verglichen wir mit Hilfe eines unabhängigen t-Tests mit dem der männlichen Stichprobe aus der Vorgängerstudie (Beyer et al., 2015). Die Analyse der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

### 4.7.2. Statistische Analyse der hormonellen Daten

Wir bestimmten in der vorliegenden Studie die Speichelkonzentration von T, da diese enger mit dem neurobiologisch aktiven Anteil des Hormons im Serum korreliert (Keevil et al., 2014). Zur Validierung des Speichel-T berechneten wir den Mittelwert des Gesamt-T der 3 Aliquots des vor der MRT-Messung entnommenen Serums und korrelierten es mit den Speichelmessungen am Versuchstag. Für die Bestimmung von C ist die Speichelkonzentration gängige klinische Praxis.

Zur Erstellung eines Wertes für das basale C und T ermittelten wir für beide Hormone die  $AUC_G$  (*area under the curve with respect to the ground*) nach Pruessner et al. (2003) für die Morgenmessungen des ambulanten Tagesprofils. Um den vermuteten, kombinierten Einfluss der beiden Hormone zu untersuchen, wurde zudem der Quotient (T:C-Ratio) aus den  $AUC_G$  der Morgenmessungen berechnet. Die Abendmessung diente lediglich zur Überprüfung des circadianen Verlaufs beider Hormone. Dies wurde in zweiseitigen t-Tests für abhängige Stichproben untersucht.

Die fMRT-assoziierten Hormonkonzentrationen von T und C vor und nach dem Durchlaufen des STAP wurden mit zweiseitigen t-Tests verglichen. Die Dynamik der Hormone über den Versuch wurde mittels der Differenz aus der *post*- und der *prä*-Messung ermittelt. Auch für die akuten Messungen wurden die T:C-Ratios berechnet. Der erwartete Zusammenhang zwischen basalem sowie akutem T, C, T:C einerseits und Aggression andererseits wurde mit Hilfe der Korrelation nach Pearson untersucht. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant determiniert.

Zusätzlich zur T:C-Ratio wurde eine multiple lineare Regression mit dem Kriterium Aggression, dem zentrierten Prädiktor T und dem zentrierten Moderator C, sowie deren Interaktionsterm  $T \times C$  für die basalen und akuten Werte durchgeführt. Für signifikante Regressionskoeffizienten des Interaktionsterms wurden in einer *simple-slope*-Analyse der Einfluss von niedrigem, mittlerem und hohem C [-1 SD, M, +1 SD] auf den Zusammenhang von T und Aggression überprüft. Die Analyse der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

### 4.7.3. Statistische Analyse der fMRT-Daten

#### *Preprocessing*

Wir verwendeten SPM12 (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, London, GB*), ein MATLAB-basiertes fMRT-Analyseprogramm. Zunächst wurde die Ausrichtung der strukturellen T1-Aufnahmen der des MNI-Raums manuell angeglichen. Als Referenzstrukturen hierfür dienten die anteriore und die posteriore Kommissur. In gleicher Weise erfolgte die Angleichung der funktionellen Bilder an die strukturelle T1-Aufnahme jeder Probandin. Es schlossen sich die Standardprozeduren des *Preprocessing* an. Zunächst wurde eine Korrektur der Schichtakquisitionszeiten (*slice time correction*) auf das mittlere Bild vorgenommen. Anschließend wurden Kopfbewegungen ermittelt und auf das erste Bild korrigiert (*realignment*). Die obere Grenze wurde bei einer Voxellänge (3 mm) festgesetzt und in keiner Messung überschritten. Die funktionellen T2-Bilder wurden anschließend mit den höher aufgelösten anatomischen T1-Bildern koregistriert (*coregistration*). Es folgte die Segmentierung, in der Wahrscheinlichkeitskarten für die graue, die weiße Substanz und den *Liquor*

*cerebrospinalis* für die Aufnahmen jeder Probandin erstellt wurden. Dem folgte die Normalisierung, bei der mit Hilfe dieser Gewebekarten eine Anpassung der Probandenaufnahme an den MNI-Raum zur interindividuellen Analyse erfolgte. Zuletzt wurden die Aufnahmen mit einer dreidimensionalen 8 mm Gauß-Funktion geglättet.

#### *Intraindividuelle First-Level-Analyse*

Die Konnektivitätsanalyse erfolgte mit CONN v.14.p (*Neuroimaging Informatics Tools and Resources Clearinghouse* (NITRC), Washington D.C., USA). Das Programm erhöht die statistische Sensitivität der Analyse von *resting-state*-Aufnahmen durch das Herausrechnen von Bewegungs- und Zeitartefakten. Das angewandte *Denoising* beinhaltet das Entfernen des Einflusses der ebenfalls auf MNI-Raum normalisierten Masken für weiße Substanz und Liquor. Lineare Trends über die Zeitachse und durch Bewegungsartefakte entstandene Spitzen in der Voxelaktivität (*spikes*) wurden mit entsprechenden Funktionen ebenfalls entfernt. Zudem wurde ein Bandpassfrequenzfilter von 0.008 – 0.1 Hz angewendet, um lediglich die für *resting-states* typischen niederfrequenten Aktivitätsveränderungen zu erfassen (Hjelmervik et al., 2014).

Wir betrachteten unsere *a priori regions of interest* (ROI), die Amygdala und den OFC, in ROI-to-ROI-Analysen. Zur Überprüfung einer Änderung der rsFC durch den STAP erstellten wir funktionelle ROIs, welche die Aktivierungen aus der aufgabenbezogenen Messung während des STAP umfassten. Für die funktionelle Amygdala-ROI extrahierten wir die in der Entscheidungsphase des STAP aktivierten Voxel der Amygdala des AAL-Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) (Koordinaten des globalen Maximums (GM) im MNI-Raum links:  $x = -17$ ,  $y = 0$ ,  $z = -25$  und rechts:  $x = 25$ ,  $y = -2$ ,  $z = -20$ , Clustergröße  $k = 199$  respektive 212). Die globalen Maxima dieser Cluster lagen in der BLA (Amunts et al., 2005). Aufgrund der hohen Konkordanz der rechten und linken Amygdala in ihrer rsFC (Roy et al., 2009) erstellten wir eine bilaterale ROI. Für die OFC-ROI wurde eine Kugel mit  $r = 8$  mm um die höchste durchschnittliche Aktivierung des OFC-Clusters (GM:  $x = -2$ ,  $y = 55$ ,  $z = -15$ ,  $k = 101$ ) im Kontrast von wütenden gegen neutrale Gesichtsausdrücke während der Entscheidungsphase des STAP definiert.

In einer *seed-based*-Analyse der Amygdala verfolgten wir einen explorativen Ansatz. Da die von uns erstellte funktionelle ROI der BLA entsprach, entschieden wir uns in der *seed-*

*based*-Analyse für eine ROI aus der bilateralen basolateralen Amygdala der SPM Anatomy Toolbox, die auf den zytoarchitektonischen Karten von Amunts et al. (2005) basiert. Diese anatomische Maske schließt unsere funktionelle BLA-ROI zu einem großen Teil mit ein und ermöglicht überdies den Vergleich zu anderen Studien. Die rsFC wurde nun für beide Messungen (*prä* und *post*) als Fisher-transformierter Korrelationskoeffizient zwischen den gemittelten BOLD-Signalen der ROIs über die Zeit ermittelt. Für die ROI-to-ROI-Analyse waren dies die funktionellen ROIs von BLA und OFC, in der *seed-based*-Analyse wurde die Korrelation der anatomischen BLA-ROI mit dem gesamten Hirn berechnet.

#### *Interindividuelle Second-Level-Analyse*

Zunächst wurden Unterschiede in der rsFC der beiden Messungen (*prä* und *post*) anhand von t-Tests für abhängige Stichproben auf ihre Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde hierbei für die ROI-to-ROI-Analyse auf  $p < 0.05$  und für die *seed-based*-Analyse aufgrund des Problems der multiplen Vergleiche auf ein unkorrigiertes  $p < 0.001$  festgelegt. Die berechneten Korrelationskoeffizienten jeder Probandin als Ausdruck der rsFC gingen sowohl für die *trait*- (*prä*) als auch *state*- (*post* – *prä*) Betrachtung als Kriterium in interindividuelle Regressionsanalysen ein. Die Prädiktoren (T, C, Aggression) wurden dazu log-transformiert.

#### *ROI-to-ROI-Analysen*

Mittels multipler Regression wurde die *trait* BLA-OFC rsFC sowie die durch den STAP induzierte Veränderung der rsFC (*state*) untersucht. In einzelnen Regressionsanalysen wurde der Zusammenhang mit den ambulant gemessenen, basalen Hormonkonzentrationen (Morgen-T, Morgen-C, Morgen-T:C-Ratio), mit den Hormonkonzentrationen zum Zeitpunkt der Untersuchung (T, C und T:C-Ratio vor dem Scan, mit der T-Veränderung über den Scan) sowie mit dem erhobenen Aggressionsindex überprüft. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant determiniert.

#### *Seed-based-Analyse*

Auch hier wurde sowohl die *trait* als auch die, durch den STAP veränderte, *state* rsFC der BLA mit dem gesamten Hirn als Kriterium in Regressionsanalysen betrachtet. Als Prädiktoren wurden analog zur ROI-to-ROI-Analyse die basalen Hormonkonzentrationen,

die Hormonkonzentrationen zum Zeitpunkt des Scans bzw. ihre Dynamik über den Versuch und der im STAP ermittelte Aggressionsindex untersucht. Ergebnisse galten bei unkorrigiertem  $p < 0.001$  auf Voxel Ebene als signifikant. Um Effekten durch multiple Vergleiche zu begegnen, wurde eine *family-wise-error* Korrektur durchgeführt und entsprechend auf Clusterebene für  $p < 0.05$  als signifikant gewertet. Die Bezeichnung und Darstellung der Cluster erfolgte mit Hilfe von CONN v.14.p (NITRC, Washington D.C., USA), dem WFU\_PickAtlas v 3.0.5 (Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina, USA) und xjView 9.0 (Stanford University, Stanford, California, USA).

Im Anschluss ergänzten wir Moderator- und Mediatoranalysen, um einen entsprechenden Effekt der rsFC auf den Zusammenhang zwischen Hormonen und Aggression genauer zu evaluieren ( $p < 0.05$ ). Diese Analysen wurden in SPSS mit dem *process* Makro durchgeführt (Hayes, 2013). Die Mediation wurde mittels *bootstrap*-Methode (Stichprobenanzahl 5000, Konfidenzintervalle 95%) berechnet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Fragebögen

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Fragebogenerhebungen zusammengefasst. Es wird ein Überblick über das aktuelle Befinden, das Konsumverhalten von Genussmitteln, Einflussfaktoren auf den akuten und basalen Hormonhaushalt, sowie die Ergebnisse des AQ und des BIS/ BAS gegeben.

Erhobene Variable	(n = 39)
<b>Aktuelles Befinden</b>	
Körperliches Wohlbefinden von 1 (sehr schlecht) – 10 (sehr gut) (M, SD)	8.6 (1.7)
Psychisches Wohlbefinden von 1 (sehr schlecht) – 10 (sehr gut) (M, SD)	8.6 (1.5)
Stresslevel von 1 (sehr niedrig) – 10 (sehr hoch) (M, SD)	5.5 (2.4)
<b>Konsumverhalten</b>	
Nikotinkonsum (Anzahl, %)	2 (5.2)
Zigaretten/Tag (M, SD)	3 (2.1)
Kaffeekonsum (Anzahl, %)	28 (71.8)
täglich	12 (30.8)
Tassen/ Tag (M, SD)	1.1 (0.4)
Regelmäßiger Alkoholkonsum (Anzahl, %)	34 (87.2)
<b>Hormonstatus</b>	
Regelmäßiger Menstruationszyklus (Anzahl, %)	30 (76.9)
Tage zwischen Menstruationsbeginn und MRT (M, SD)	7.9 (2.1)
Beziehungsstatus (Anzahl, %)	
in einer Beziehung	16 (41.0)
Single	23 (59.0)
Sportliche Aktivität (Anzahl, %)	31 (79.5)
täglich	8 (20.5)
wöchentlich	23 (59.0)
Aktivität am Vortag der MRT (Anzahl, %)	
Sex	3 (7.7)
Sport	10 (25.6)
Stattgehabte Geburten (Anzahl, %)	1 (2.6)
<b>Fragebögen zum Verhalten</b>	
BIS/ BAS Skala (M, SD)	
BIS	14.1 (2.4)
BAS <sub>gesamt</sub>	23.3 (3.6)
AQ Gesamtscore (M, SD)	59.0 (12.5)

**Tabelle 2.** Auswertung der Fragebögen.

Anmerkungen: BIS/ BAS – Behavioral Inhibition/ Activation System, AQ – Aggression Questionnaire.



## 5.2. Aggressives Verhalten

Die Provokation von Aggression im STAP war erfolgreich. Sowohl die Zeit als auch die Bedingung (wütend, neutral) zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Verhalten der Versuchspersonen. Sie spielten aggressiver über die Runden hinweg ( $F_{2,78} = 21.94$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.37$ ). Ebenso bestraften die Probandinnen etwas höher nach einem wütenden Gesichtsausdruck der Gegnerin ( $F_{1,38} = 6.34$ ,  $p = 0.016$ ,  $\eta^2 = 0.14$ ).

Der Mittelwert des Aggressionsindex zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Vorgängerstudie an männlichen Probanden ( $t_{69} = 1.15$ ,  $p = 0.252$ ) (Beyer et al., 2015). Ein Zusammenhang mit Aggression konnte für keine der mittels Fragebogen erhobenen Variablen beschrieben werden. Weder für den AQ noch für die BIS- und BAS-Skalen bestand ein Zusammenhang mit aggressivem Verhalten (siehe Tabelle 3 im Anhang).

## 5.3. Konzentrationen von Testosteron und Cortisol

Die Serumprobe vor der MRT diente lediglich der Validierung der T-Speichelprobe. Hierbei ergab sich eine positive Korrelation der beiden Proben ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.026$ ) von in der Literatur beschriebener Stärke (Keevil et al., 2014). Alle weiteren Analysen stützten sich ausschließlich auf das Speichel-T.

Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte und zugehörigen Standardfehler der einzelnen Messungen zusammengefasst für T und C. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 3. Die ambulant ermittelten Tagesprofile bestätigten in der Literatur beschriebene Konzentrationen und circadianen Verlauf (Chan und Debono, 2010; Clow et al., 2004; Keevil et al., 2014; Kirschbaum et al., 1999; Laudat et al., 1988). Dabei war T zum Zeitpunkt des Erwachens am höchsten und fiel über den Tag. Die C-Konzentration erreichte 30 *min* nach dem Erwachen ihren Höchstwert und fiel anschließend bis zum Abend. Die Unterschiede zwischen den Messungen am Morgen und der Abendmessung waren für beide Hormone signifikant (alle  $p < 0.001$ ).

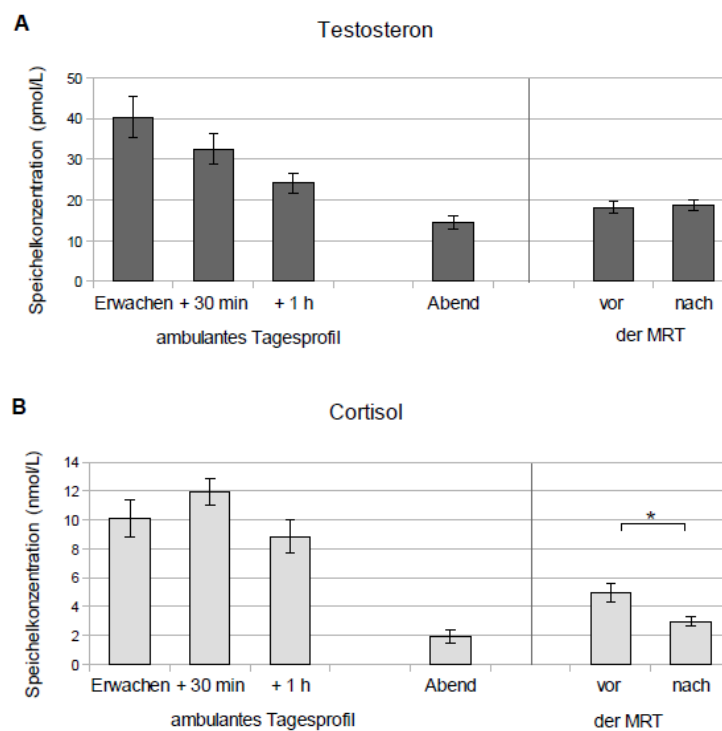
Die Hormonkonzentrationen vor und nach dem MRT-Scan korrelierten sowohl für T ( $r = 0.57$ ) als auch C ( $r = 0.77$ ) positiv miteinander ( $p < 0.001$ ). Während jedoch T vor und

nach der MRT nicht signifikant voneinander verschieden war ( $t_{38} = -0.44$ ,  $p = 0.662$ ), war C vor der MRT höher als danach ( $t_{38} = 4.25$ ,  $p < 0.001$ ).

Probe	<i>M</i>	<i>SE</i>
Serum-T	0.77	0.05
T Erwachen	40.36	5.05
T Erwachen + 30 min	32.48	3.87
T Erwachen + 1 h	24.15	2.43
T Abend	14.38	1.59
T vor MRT	18.12	1.42
T nach MRT	18.71	1.44
C Erwachen	10.07	1.29
C Erwachen + 30 min	11.96	0.92
C Erwachen + 1 h	8.84	1.16
C Abend	1.89	0.45
C vor MRT	4.94	0.66
C nach MRT	2.95	0.30

**Tabelle 4.** Mittelwerte und Standardfehler der gemessenen Hormone.

Anmerkungen: Einheiten für Serum-T und Speichel-C *nmol/L*, für Speichel-T *pmol/L*,  $n = 39$ .



**Abbildung 3.** Mittelwerte und Standardfehler der im Speichel gemessenen Konzentrationen von Testosteron (A) und Cortisol (B). Cortisol fiel über den Versuch ab,  $p < 0.001$ .

#### 5.4. Zusammenhang von Testosteron und Cortisol mit Aggression

Serum-T korrelierte nicht mit aggressivem Verhalten und wurde nicht in weitere Analysen miteinbezogen.

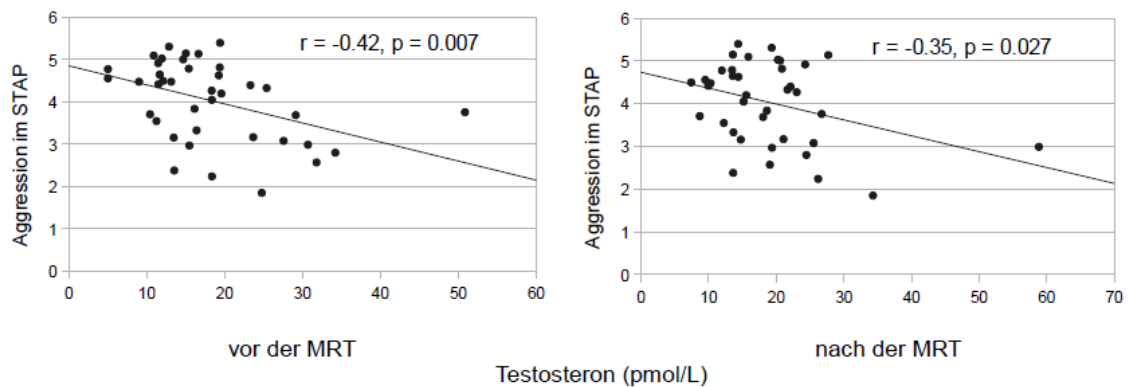
##### *Basales T und C (ambulantes Tagesprofil)*

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den ambulant erhobenen Hormonen und Aggression. Weder für Morgen-T und -C und die morgendliche T:C-Ratio, noch für die abendlichen Messungen (T, C, T:C) zeigte sich eine signifikante Korrelation mit Aggression (alle  $p > 0.09$ ). Auch der Interaktionsterm aus Morgen-T und -C zeigte in einer multiplen linearen Regression keinen signifikanten Regressionskoeffizienten ( $p = 0.385$ ).

##### *MRT-Scan assoziiertes T und C*

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Aggression und der gemessenen Hormonkonzentration zeigte sich in der Korrelation nach Pearson nur für T vor und nach der MRT-Messung ( $T_{\text{prä}}$ :  $r = -0.42$ ,  $p = 0.007$ ;  $T_{\text{post}}$ :  $r = -0.35$ ,  $p = 0.027$ ). Dieser Zusammenhang war negativ, d.h. Probandinnen mit höherem Testosteron bestraften weniger hart. Dargestellt sind die Streudiagramme für T vor und nach der MRT in Abbildung 4. Die Korrelationskoeffizienten waren für jede einzelne der drei Spielrunden signifikant (alle  $p < 0.026$ ). Des Weiteren bestätigte sich der negative Zusammenhang sowohl in wütenden als auch in neutralen Durchläufen (alle  $p < 0.014$ ).

Weder für C noch für die T:C-Ratio vor und nach dem Scan ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit Aggression (alle  $p > 0.158$ ). Eine multiple Regressionsanalyse für T und C und deren Interaktionsterm offenbarte keine signifikante Moderatorwirkung für C vor und nach der MRT. Jedoch zeigte sich ein Einfluss des Interaktionsterms auf Trendlevel ( $\beta = 0.361$ ,  $p = 0.057$ ) für die Hormonproben vor der MRT, in dem Sinne, dass ein niedriges C die negative Korrelation zwischen T und Aggression verstärkt und ein hohes C diesen Zusammenhang abschwächt.

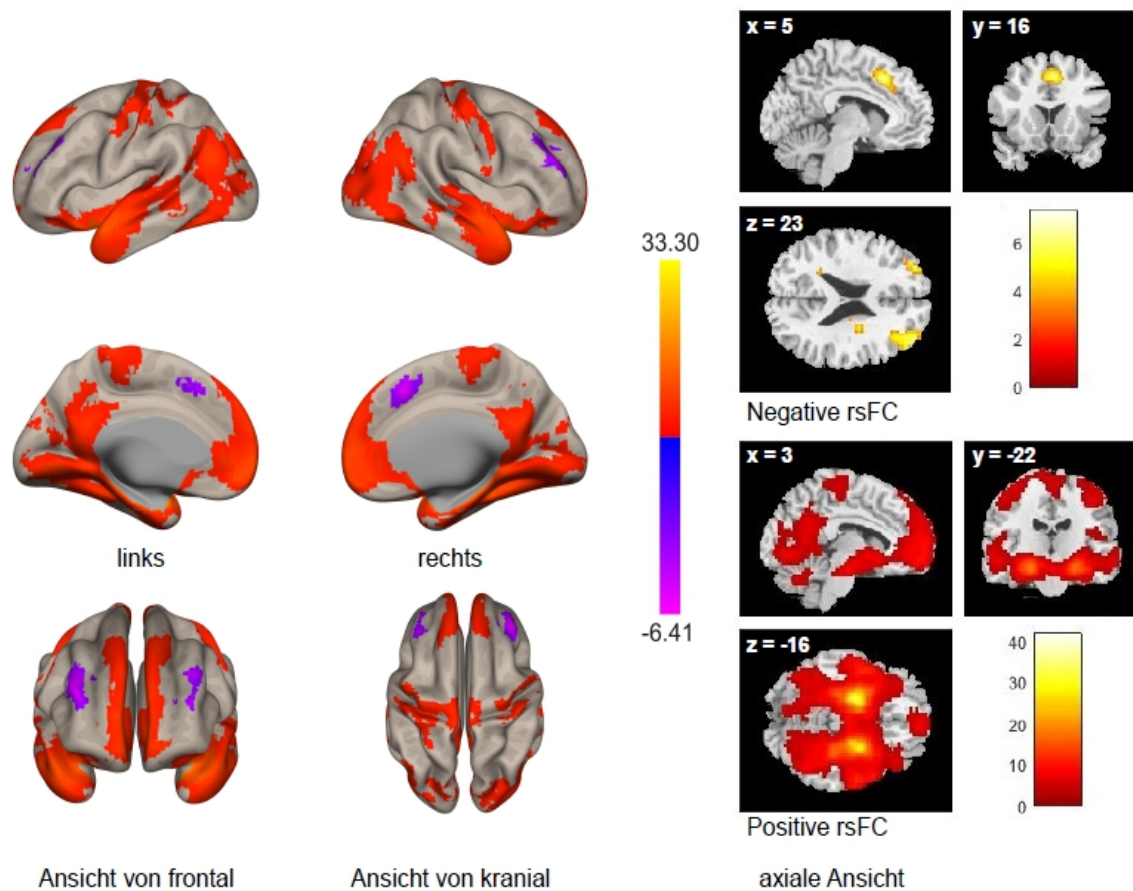


**Abbildung 4.** Zusammenhang von Aggression und Testosteron vor und nach der MRT mit Korrelationskoeffizient und Signifikanzniveau.  
Anmerkungen: STAP – *Social Threat Aggression Paradigm*.

### 5.5. Die Ruhekonnektivität der basolateralen Amygdala in der fMRT

Abbildung 5 zeigt die rsFC der BLA vor dem STAP (*trait*) getestet gegen null. Es fand sich eine starke positive Verbindung zur kontralateralen Amygdala. In Ruhe war die Amygdala zudem erwartungsgemäß positiv mit dem Hypothalamus und dem Hirnstamm konnektiert (vgl. Kapitel 2.2.). Außerdem zeigte sich eine positive Korrelation mit den Ruheaktivitäten der primären (*Gyrus lingualis*) und sekundären Sehrinde in den Okzipitallappen, somatosensorischen (*Gyrus postcentralis*) und motorischen Regionen (*Gyrus praecentralis*), dem posterioren *Gyrus cinguli*, diversen Regionen im Temporallappen (Hippocampus, superiorer temporaler Gyrus (STG), Temporalpol, inferiorer temporaler Gyrus und *Gyrus fusiformis*) und im Frontalhirn mit dem superioren frontalen Gyrus (SFG), dem prägenualen Abschnitt des ACC und dem lateralen OFC (Brodmann-Areal 47). Eine negative Verbindung zur Amygdala fand sich mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) im mittleren frontalen Gyrus und dem medialen SFG.

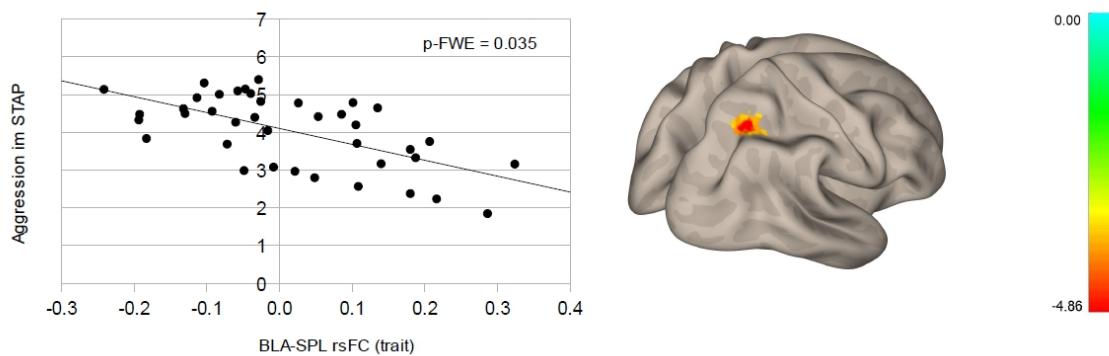
Weder für die ROI-to-ROI- noch für die *seed-based*-Analyse zeigte sich unabhängig von Regressoren eine signifikante Veränderung der rsFC der BLA über den STAP.



**Abbildung 5.** Trait rsFC der BLA in der *seed-based*-Analyse ohne Regressoren.  $p_{\text{unkorrigiert}} < 0.001$ , FWE-korrigiert auf Clusterebene  $p < 0.05$ . Die Farblegenden stellen die T-Werte dar. In der 3D-Ansicht sind negative und positive Konnektivität farbkodiert, in den axialen Bildern sind sie getrennt voneinander aufgeführt. Achsen im MNI-Raum.  
Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, FWE – *family-wise error*, rsFC - Ruhekonnektivität.

### 5.5.1. Die Ruhekonnektivität im Zusammenhang mit Aggression

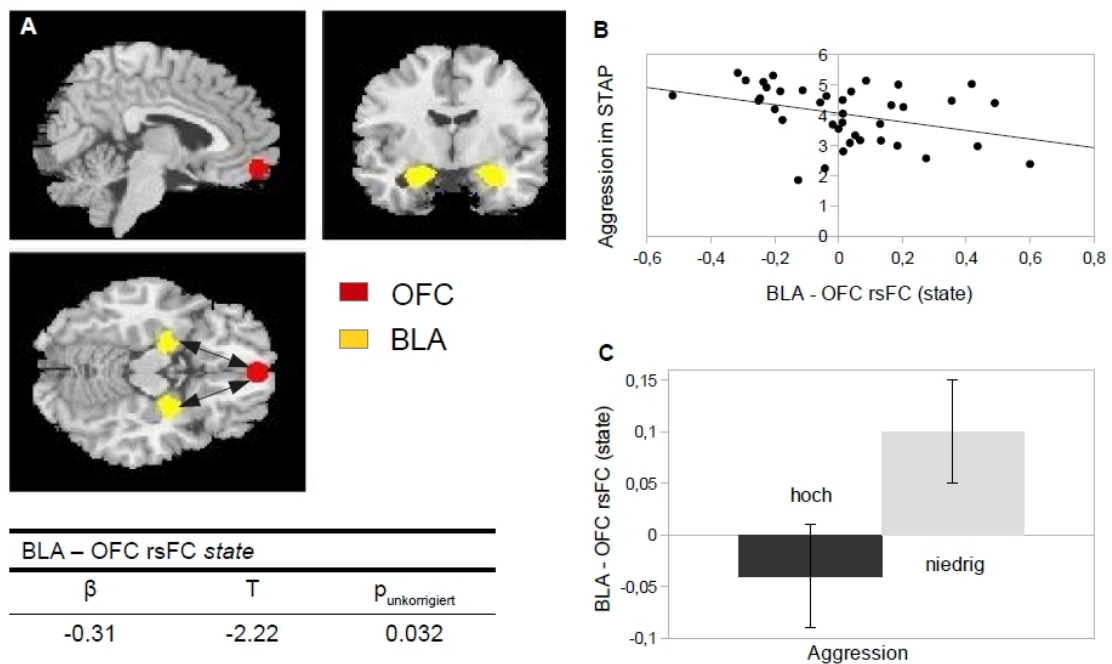
Wir untersuchten zunächst den Zusammenhang zwischen Aggression und der *trait* rsFC. Eine veränderte *trait* rsFC bei aggressiveren Probandinnen könnte im Sinne eines Merkmalsausdrucks von Aggressivität gewertet werden. In der *seed-based*-Analyse offenbarte sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Aggressionsindex und der rsFC der BLA mit einem Cluster im rechten *Lobulus parietalis superior* (SPL) (GM:  $x = +27$ ,  $y = -61$ ,  $z = +47$ ,  $k = 51$ ), das bis in den intraparietalen Sulcus hineinreichte. Je aggressiver sich die Probandin im Spiel verhielt, desto schwächer waren in der prä-Messung BLA und SPL miteinander verbunden (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6.** Negativer Zusammenhang zwischen Aggression und *trait* BLA-SPL rsFC in der *seed-based*-Analyse.  $p_{\text{unkorrigiert}} < 0.001$ , farbkodierte T-Werte.

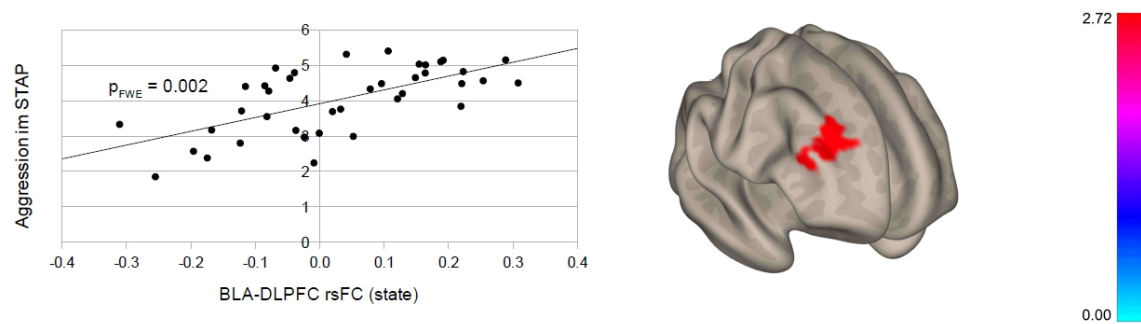
Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, FWE – *family-wise error* Korrektur, rsFC – Ruhekonnektivität, SPL – *Lobulus parietalis superior*, STAP – *Social Threat Aggression Paradigm*.

Auch die Veränderung der rsFC über das Spiel (*state*) zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Verhalten. In der BLA-OFC ROI-to-ROI-Analyse zeigte sich ein signifikanter Regressionskoeffizient für Aggression ( $\beta = -0.31$ ,  $T = -2.22$ ,  $p = 0.032$ ). Bei einem stärkeren Anstieg der BLA-OFC rsFC über das Spiel wurden demzufolge währenddessen geringere Strafen ausgewählt. Der Zusammenhang ist in Abbildung 7 dargestellt. Als Merkmalskorrelat für Aggression in der *trait*-Messung bestätigte sich eine verminderte BLA-OFC rsFC hingegen nicht ( $p = 0.291$ ).



**Abbildung 7.** Ergebnisse der *state* ROI-to-ROI-Analyse des OFC und der bilateralen BLA. Regressor Aggression,  $p_{\text{unkorrigiert}} < 0.05$  (A). Streudiagramm (B). Mittelwerte und Standardfehler der *state* BLA-OFC rsFC für hoch und niedrig aggressive Probandinnen (Gruppenzuordnung durch Mediansplit) (C). Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, OFC – orbitofrontaler Kortex, rsFC – Ruhekonnektivität, STAP – *Social Threat Aggression Paradigm*.

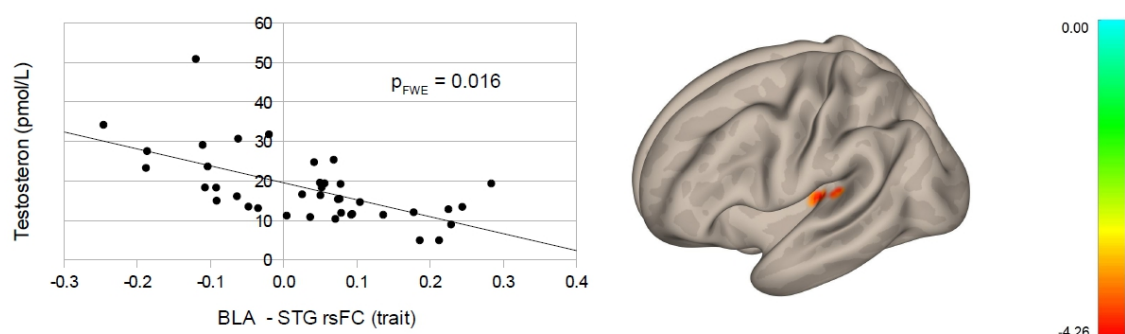
In einem explorativen Ansatz mit einem weniger restriktiven Signifikanzlevel von  $p_{\text{unkorrigiert}} = 0.005$  zeigte sich eine positive Korrelation von Aggression und *state* rsFC zwischen BLA und rechtem dorsolateralem präfrontalem Kortex (DLPFC) (GM  $x = +24$ ,  $y = +29$ ,  $z = +32$ ,  $k = 195$ ) in der *seed-based*-Analyse (verbildlicht in Abbildung 8). Je aggressiver die Teilnehmerinnen spielten, desto stärker war die rsFC zwischen BLA und rechtem DLPFC nach dem STAP im Vergleich zu davor ausgeprägt.



**Abbildung 8.** Positiver Zusammenhang zwischen Aggression und *state* rsFC von BLA und DLPFC in der *seed-based*-Analyse. Exploratives Signifikanzniveau von  $p_{\text{unkorrigiert}} = 0.005$ , farbkodierte T-Werte. Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, DLPFC – dorsolateraler präfrontaler Kortex, FWE – *family-wise error*; rsFC – Ruhekonnektivität, STAP – *Social Threat Aggression Paradigm*.

### 5.5.2. Die Ruhekonnektivität in Abhängigkeit von Testosteron und Cortisol

In der prä-Messung (*trait*) ergab sich in der *seed-based*-Analyse ein negativer Zusammenhang zwischen T vor der Messung und der rsFC von BLA und linkem STG (GM:  $x = -33$ ,  $y = -28$ ,  $z = +02$ ,  $k = 60$ ). Je höher das T vor der Messung, desto geringer war die rsFC von BLA und STG ausgeprägt. Das STG-Cluster ist in Abbildung 9 dargestellt. Es lag okzipitomedial des mit Aggression assoziierten STG-Clusters aus der Aktivitätsmessung während des Spiels (Buades-Rotger et al., 2016).

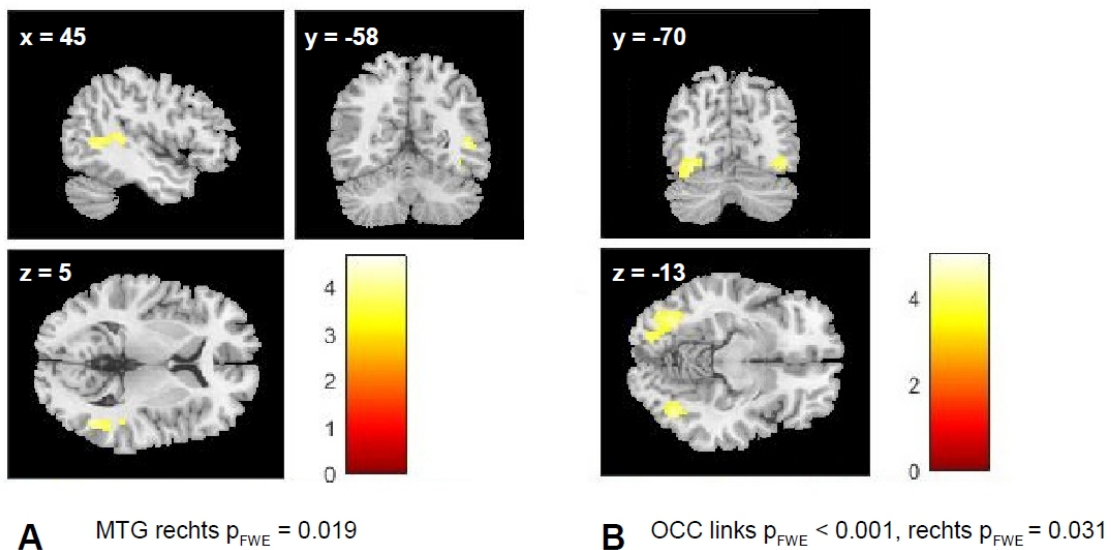


**Abbildung 9.** Negativer Zusammenhang zwischen  $T_{\text{prä}}$  und *trait* BLA-STG Konnektivität.  $p_{\text{unkorrigiert}} < 0.001$ , farbkodierte T-Werte.

Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, FWE – *family-wise error*; rsFC – Ruhekonnektivität, STG – superiorer temporaler Gyrus.



Die *state*-Analyse betreffend ergab sich ein signifikanter Einfluss von T vor der Messung auf die rsFC der BLA mit drei Clustern (siehe Abbildung 10). Diese befanden sich im linken (GM:  $x = -33$ ,  $y = -67$ ,  $z = -10$ ,  $k = 168$ ) und rechten inferioren okzipitalen Gyrus (GM:  $x = +39$ ,  $y = -67$ ,  $z = -10$ ,  $k = 51$ ) sowie im rechten mittleren temporalen Gyrus (MTG) (GM:  $x = +45$ ,  $y = -58$ ,  $z = +05$ ,  $k = 57$ ). Je höher T vor dem Scan, desto stärker war der Zuwachs der rsFC zwischen der BLA und diesen drei Regionen.



**Abbildung 10.** Seed-based-Analyse der *state* rsFC der BLA. Das MTG-Cluster rechts (A) und die bilateralen Okzipitalcluster (B) korrelierten positiv mit  $T_{prä}$ .  $p_{unkorrigiert} < 0.001$ , FWE-korrigiert auf Clusterebene  $p < 0.05$ , farbkodierte T-Werte.

Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, FWE – *family-wise error*, MTG – mittlerer temporaler Gyrus, OCC – okzipital, rsFC – Ruhekonnektivität.

In der *state*-Betrachtung korrelierte die BLA rsFC zu einem Cluster im lateralen OFC rechts (GM:  $x = 36$ ,  $y = 38$ ,  $z = -7$ ,  $k = 46$ ) positiv mit der individuellen T-Änderung über das Spiel ( $T_{post} - T_{prä}$ ). Je größer also die Konzentrationssteigerung von T über das Spiel, desto größer auch der Zuwachs an rsFC zwischen BLA und lateralem OFC. Da die T-Änderung über die Gruppe jedoch nicht signifikant war und auch nicht mit Aggression korrelierte, wird das genannte Cluster weder dargestellt noch an späterer Stelle diskutiert.

In den ROI-to-ROI-Analysen zeigte sich für die gewählten Signifikanzlevel für die BLA-OFC rsFC kein Zusammenhang mit T, weder für die *trait* noch für die *state* rsFC. Das

basale T (Morgen-T) ergab ebenfalls keinen Zusammenhang mit der rsFC. Ebenso wenig hatten das basale und das Scan-bezogene C sowie die entsprechenden T:C-Ratios einen Einfluss auf die rsFC der BLA. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der *seed-based*-Analyse findet sich in Tabelle 5.

Cluster	Hemisphäre	Clustergröße k	Koordinaten des globalen Maximums (MNI)			p <sub>FWE</sub>	T	Regressor	Kontrast
			x	y	z				
<b>TRAIT (prä)</b>									
SPL	rechts	51	+27	-61	+47	0.035	4.86	Aggression	negativ
STG	links	60	-33	-28	+02	0.016	4.30	T <sub>prä</sub>	negativ
<b>STATE (post – prä)</b>									
OCC	rechts	51	+39	-67	-10	0.031	4.65	T <sub>prä</sub>	positiv
OCC	links	168	-33	-67	-10	< 0.001	4.53	T <sub>prä</sub>	positiv
DLPFC	rechts	195	+24	+29	+32	0.002	4.48	Aggression	positiv
MTG	rechts	57	+45	-58	+05	0.019	4.07	T <sub>prä</sub>	positiv

**Tabelle 5.** Zusammenfassung der *seed-based*-Analyse.

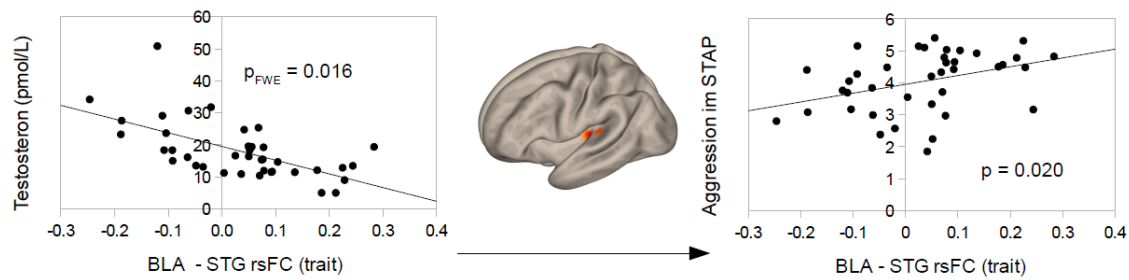
Funktionell mit der BLA verbundene Cluster für die *trait*- und die *state*-Analyse mit den Regressoren *Aggression* und T<sub>prä</sub>. Sortiert nach T-Werten. p<sub>unkorrigiert</sub> < 0.001, FWE- korrigiert auf Cluster-Ebene p < 0.05.

Das DLPFC-Cluster ist lediglich signifikant auf dem Level p<sub>unkorrigiert</sub> = 0.005 (graue Hervorhebung).

Anmerkungen: DLPFC – dorsolateraler präfrontaler Kortex, FWE – *family-wise error*, MTG – mittlerer temporaler Gyrus, OCC – okzipital, SPL – *Lobulus parietalis superior*, STG – *Gyrus temporalis superior*.

### 5.5.3. Die Ruhekonnektivität in Abhängigkeit von Hormonen und Aggression

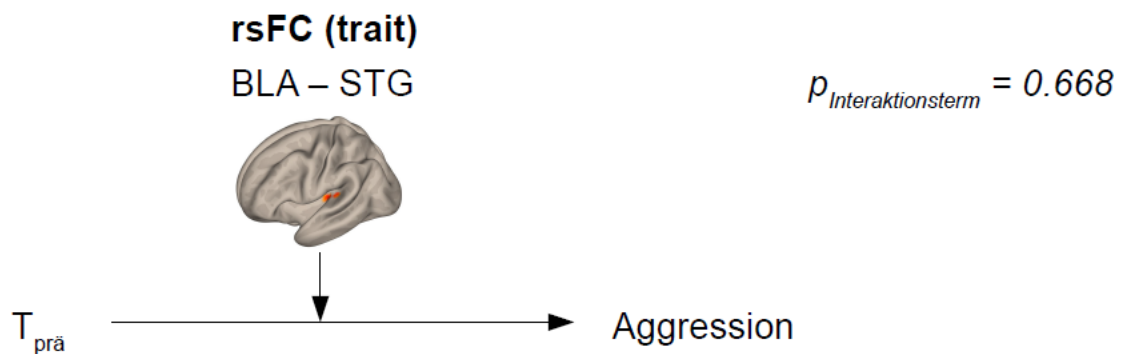
Da T und Aggression in unserer Stichprobe negativ miteinander in Beziehung standen, erfolgte eine nachträgliche Betrachtung der mit T und Aggression korrelierenden Cluster. Die extrahierten *trait*-Konnektivitätswerte des mit T<sub>prä</sub> negativ im Zusammenhang stehenden STG-Clusters der *seed-based*-Analyse korrelierten auf einem weniger restriktiven Signifikanzniveau von p = 0.02 auch mit der Variable Aggression. Je aggressiver die Probandin im Spiel, desto stärker war die Ruhekonnektivität zwischen BLA und STG vor dem STAP (r = 0.37) ausgeprägt. Eine Darstellung des Zusammenhangs findet sich in Abbildung 11.



**Abbildung 11.** Korrelation der *trait* BLA-STG rsFC mit T und Aggression.

Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, FWE – *family-wise error*, rsFC – Ruhekonnektivität, STAP – *Social Threat Aggression Paradigm*, STG – superiorer temporaler Gyrus.

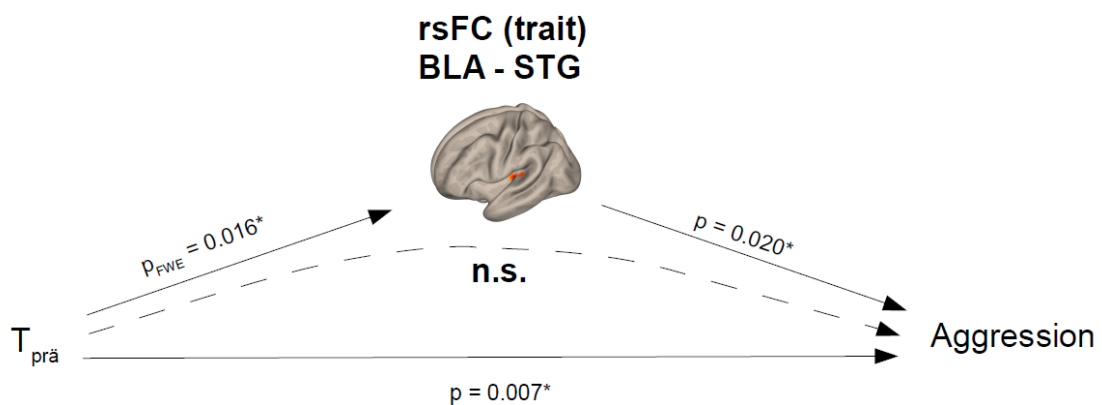
Zur weiteren Untersuchung der Effekte der BLA-STG rsFC auf den Zusammenhang von T und Aggression schlossen wir sowohl eine Moderator- als auch eine Mediatoranalyse an. Für das signifikant mit  $T_{\text{prä}}$  korrelierende STG-Cluster wurde eine multiple Regression mit dem Moderator *BLA-STG rsFC* und dem Interaktionsterm  $T_{\text{prä}} \times \text{rsFC}$  durchgeführt (Modell siehe Abbildung 12). Der Interaktionsterm wies keinen signifikanten Regressionskoeffizienten auf ( $p = 0.668$ ). Die rsFC hatte keinen moderierenden Effekt auf Aggression.



**Abbildung 12.** Moderatormodell für die *trait* BLA-STG rsFC.

Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, STG – *Gyrus temporalis superior*, rsFC – Ruhekonnektivität.

In einer Mediatoranalyse wurde oben beschriebenes STG-Cluster weitergehend untersucht. Zur Untersuchung des Testosteron-Aggression-Zusammenhangs mit Hilfe der Betrachtung von neuronalen Veränderungen erstellten wir das abgebildete Mediatormodell mit T als Prädiktor, rsFC als Mediator und dem Kriterium Aggression (siehe Abbildung 13). Für die rsFC als Mediatorvariable ergab sich ebenfalls keine Signifikanz ( $\beta = -0.033$ , SE 0.020, unteres Konfidenzintervall -0.039 und oberes Konfidenzintervall 0.017).



**Abbildung 13.** Mediatormodell für die *trait* BLA-STG rsFC.  
Anmerkungen: BLA – basolaterale Amygdala, n.s. - nicht signifikant, rsFC – Ruhekonnektivität, STG – *Gyrus temporalis superior*.

## 6. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte den Zusammenhang von aggressivem Verhalten, dem Hormonprofil aus T und C sowie der Ruhekonnektivität der Amygdala. Dieser integrative Ansatz wurde gewählt, um aus der bestehenden Forschung abgeleitete Hypothesen, insbesondere die *triple imbalance hypothesis*, experimentell zu überprüfen. Die *resting-state*-Konnektivität der Amygdala wurde in diesem Zusammenhang bislang wenig untersucht. Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Studie zunächst zusammengefasst und anschließend diskutiert.

### 6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Der STAP provozierte erfolgreich reaktive Aggression. Der behaviorale Index korrelierte allerdings nicht mit der im AQ erhobenen Aggression. Die erwarteten Hormonveränderungen über den STAP bestätigten sich nicht. Weder die Basalwerte der Hormone noch die T-Dynamik zeigten einen Zusammenhang mit Aggression. Einzig für T vor und nach der MRT ergab sich eine *negative* Korrelation: je höher T, desto weniger aggressiv spielte die Probandin. C korrelierte weder direkt mit dem Verhalten noch zeigte sich ein moderierender Effekt auf den T-Aggressions-Zusammenhang oder eine Korrelation von Verhalten und T:C-Ratio.

Die rsFC der Amygdala zeigte keine den STAP überdauernde Veränderung ohne Bezug auf die Regressoren *T* und *Aggression*. Im Hinblick auf das Verhalten bestätigte sich der vermutete negative Zusammenhang zwischen Aggression und der BLA-OFC rsFC für die *state*-, jedoch nicht für die *trait*-Analyse. Aggressiver spielende Probandinnen hatten also nicht von vorne herein eine herabgesetzte BLA-OFC rsFC, zeigten jedoch einen geringeren Zuwachs über den STAP hinweg. Die BLA war allerdings bei aggressiveren Probandinnen vorher schwächer mit einer Region im rechten SPL verbunden. Auf explorativem Signifikanzniveau zeigte sich zudem ein stärkerer Zuwachs an rsFC zwischen BLA und rechtem DLPFC bei höherer Aggression.

Die basalen Hormonkonzentrationen zeigten ebenso wenig wie mit dem Verhalten einen Zusammenhang mit der rsFC. Am Messtag war T der einzige hormonelle Marker, der

signifikant mit der rsFC verbunden war. Je höher die T-Konzentration vor der MRT, desto stärker stieg die rsFC zwischen BLA und dem rechten MTG sowie den bilateralen inferioren okzipitalen Gyri (*state*). Und je niedriger T, desto stärker waren die BLA und der linke STG vor dem Spiel (*trait*) miteinander verbunden. Die mit T korrelierende BLA-STG rsFC vor dem STAP wies in einer nachträglichen Betrachtung ebenfalls eine positive Korrelation mit Aggression auf einem weniger konservativen Signifikanzniveau auf, zeigte aber weder Moderator- noch Mediatorwirkung auf den T-Aggressions-Zusammenhang. Die BLA-OFC rsFC hingegen war nicht abhängig von T.

## 6.2. Effekte von Testosteron und Cortisol auf aggressives Verhalten

Ein positiver Zusammenhang von Aggression und T:C-Ratio wurde durch die Ergebnisse der Studie nicht bestätigt. Im Widerspruch zu unseren Hypothesen korrelierten weder die basale noch die MRT-assoziierte T:C-Ratio mit Aggression. Allerdings zeigte sich eine negative Korrelation von Aggression mit dem T vor und nach dem MRT-Scan. Ein moderierender Effekt von C auf diesen Zusammenhang konnte nur auf Trendlevel festgestellt werden.

Eine fehlende Auswirkung der Basalwerte steht durchaus im Einklang mit Carré und Olmstead (2015), die die Dynamik von T als ausschlaggebenden Einflussfaktor für Aggression vermuten. Wir konnten jedoch ebenso wenig einen Zusammenhang vom Verhalten mit der T-Veränderung über das Spiel nachweisen. Unsere Ergebnisse widersprechen auch der hypothetisierten T- und C-Steigerung über den STAP. Während T vor und nach dem Spiel nicht signifikant voneinander verschieden war, fiel C über dessen Verlauf. Studien, die die T- und C-Dynamik betrachten, haben bislang selten den direkten Zusammenhang mit Aggression untersucht, sie widmen sich hauptsächlich dem Wettkampf im spielerischen Kontext. Mehrere Studien belegen eine antizipatorische T- und C-Steigerung kurz vor einem Wettkampf (Bateup et al., 2002; Mazur et al., 1992; Oliveira et al., 2009; Suay et al., 1999). Hinsichtlich der T- und C-Konzentration nach einem Wettbewerb ist die Studienlage heterogen. In einigen Studien wird, unabhängig vom Ergebnis, für Frauen und Männer eine wettbewerbsinduzierte Konzentrationssteigerung von T und C berichtet (Bateup et al., 2002; Edwards et al., 2006). Andere Quellen belegen

eine vom Ergebnis abhängige Dynamik der Steroide in dem Sinne, dass Gewinner einen höheren T Anstieg als Verlierer haben (Denson et al., 2013a; Elias, 1981; Mazur et al., 1992) oder T in Verlierern sogar abfällt (Jiménez et al., 2012; Oliveira et al., 2009; Zilioli und Watson, 2012). C war in einer Studie in Verlierern (Jiménez et al., 2012) und in anderen in Gewinnern (Elias, 1981; Zilioli und Watson, 2012) höher. Weitere Studien beobachteten keinen Effekt des Spielausgangs auf T (Bateup et al., 2002; Carré et al., 2009; Edwards et al., 2006; Suay et al., 1999) bzw. C (Edwards et al., 2006; Oliveira et al., 2009). Der ausbleibende T-Anstieg in unserer Studie ist schwierig einzuordnen. Die behavioralen Daten belegen eine erfolgreiche Provokation (vergleiche Kapitel 5.2.) und die Probandinnen gewannen zwei Drittel der gesamten Durchläufe, waren also *de facto* „Gewinner“. Gleichsam mögen sie sich nicht als solche gefühlt haben, da über den Spielstand kein Überblick gegeben wurde. In einer Studie, die sich des TAP bediente, wurde bei unentschiedenem Spielausgang ein T-Abfall und ein gleich bleibendes C-Level beschrieben (Berman et al., 1993). Es ist möglich, dass die Wahl der Lautstärke des Bestrafungsgeräusches nicht die gleiche endokrine Antwort wie direkt ausgeübte physische Aggression oder ein sportlicher Wettkampf auslöst. Studien, die ein erhöhtes T nach der Auseinandersetzung beschreiben, wurden mehrheitlich im sportlichen Kontext (Bateup et al., 2002; Edwards et al., 2006; Jiménez et al., 2012; Oliveira et al., 2009) oder aber an Männern (Mazur et al., 1992; Zilioli und Watson, 2012) durchgeführt, sodass auch das Geschlecht unserer Versuchspersonen eine potentielle Störvariable darstellt. Eine mögliche Erklärung für den C-Abfall über das Spiel ist ein stressbedingt erhöhtes C vor dem STAP durch die Prozedur der Blutentnahme und die Erwartungshaltung gegenüber dem unbekanntem Spiel und der eigenen Leistung. Stress durch die ungewohnte Scannerumgebung wurde durch die an einem vorherigen Tag durchgeführte anatomische Messung zu verhindern versucht.

Aus unseren Daten geht entgegen der Hypothese ein negativer Zusammenhang zwischen Aggression und T hervor. Dadurch ergänzt diese Arbeit einige Veröffentlichungen aus der kürzeren Vergangenheit, die einem rein antisozialen Effekt von T auf das Verhalten widersprechen. Eine prosoziale Wirkung von T wurde in Administrationsstudien, die mehrheitlich ökonomische Verteilungsspiele benutzten, an beiden Geschlechtern nachgewiesen. Dreher et al. (2016) untersuchten Männer nach T-Gabe in einer modifizierten Version des *Ultimatumspiels* (siehe Kapitel 2.1.), in welcher der Empfänger

nach dem Spieldurchlauf die Möglichkeit der Bestrafung bzw. Belohnung des Anbieters hatte. Sie zeigten, dass nach T-Gabe unfaire Angebote ganz im Sinne von reaktiver Aggression stärker bestraft, faire Angebote jedoch auch großzügiger belohnt wurden als in der Kontrollgruppe. Frauen machen nach T-Administration gerechtere Angebote im *Ultimatumspiel*, lehnen jedoch weiterhin unfaire Vorschläge ab (Eisenegger et al., 2010). Auch Studien mit endogenem T unterstreichen einen prosozialen Verhaltenseffekt. Fußballspielerinnen des Gewinner- und Verliererteams, deren T nach einer Partie länger erhöht blieb, waren eher geneigt sich mit den Gegnern zu versöhnen (Casto und Edwards, 2016). Dieser Effekt zeigte sich allerdings im Anschluss an die Wettkampfsituation. Eine Versöhnung gilt hier als sozial anerkannter Ausdruck guter Sportsmanieren. Die Ergebnisse der genannten Studien werden unter dem Aspekt, dass T den Erhalt und den Gewinn von sozialem Status fördere, interpretiert. Der positive Zusammenhang von T mit sozialem Status und Dominanz ist in der Literatur etabliert (Archer, 2006; Chichinadze et al., 2012; Mazur und Booth, 1998). In Carré et al. (2017) hatte Dominanz als Persönlichkeitsdimension eine Moderatorwirkung auf den T-Aggressions-Zusammenhang. Nur bei dominanten Männern zeigte sich eine positive Korrelation von T und Aggression im *Point Subtraction Aggression Paradigm* (vgl. Kapitel 2.1.). Es ist denkbar, dass T seinen Effekt auf Aggression indirekt über eine Steigerung der Motivation für sozialen Status ausübt. In Anwesenheit von Bedrohung oder kompetitiven Situationen kann T daher reaktive Aggression erleichtern, wohingegen in anderen Kontexten prosoziales Verhalten zielführender für den Stuserhalt sein kann. In unserem Experiment war durch das Reaktionszeitspiel eine kompetitive Situation mit sozialer Bedrohung in Form des wütenden Gegners gegeben, sodass nach dieser Argumentation die Voraussetzungen für erleichtertes reaktiv aggressives Verhalten erfüllt waren. Dominanz wurde allerdings nicht erhoben und so können wir keine Aussage über die Art eines von Dominanz moderierten Effekts von T auf Aggression treffen. Auch zu den der Spielstrategie zugrundeliegenden Motiven unserer Probandinnen können wir aufgrund fehlender standardisierter Erhebung keine Aussage treffen. Zu bedenken ist außerdem das weibliche Geschlecht unserer Versuchspersonen. Bei Frauen lässt sich der ohnehin schwache Zusammenhang zwischen T und aggressivem Verhalten nicht verlässlich darstellen (siehe Metaanalysen von Archer, 1991; Archer et al., 2005; Book et al., 2001). Wenn T die Statusorientierung fördert, ist durchaus denkbar, dass es biologische und/ oder durch die Sozialisierung geprägte



Geschlechterunterschiede gibt. So könnten Männer und Frauen zur Vermehrung von sozialem Status unterschiedliche Strategien verfolgen (Casto und Edwards, 2016). Zudem reagieren Frauen nach dem populären „*tend and befriend*“-Modell im Gegensatz zu Männern auf nicht lebensgefährliche Bedrohungen weniger mit der Initiierung einer Kampf- oder Fluchtreaktion als vielmehr mit der Beruhigung des Nachwuchses und dem Ausbau sozialer Netzwerke (Taylor et al., 2000). Dieses Modell wird jedoch in Zusammenhang mit dem Neuropeptid Oxytocin gebracht. Zusammenfassend stellt sich der Einfluss von T auf das Sozialverhalten weitaus nuancierter, komplexer und kontextabhängiger (z.B. An- und Abwesenheit von Statusbedrohung, Persönlichkeitseigenschaften) dar als bisher angenommen.

C zeigte lediglich auf Trendlevel eine Moderatorwirkung auf den T-Aggressions-Zusammenhang, in dem Sinne, dass bei niedrigerem C die negative Beziehung von T und Aggression stärker ausgeprägt war. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Dabbs et al. (1991) und Popma et al. (2007), welche jedoch eine Moderatorwirkung von C auf einen positiven Zusammenhang von T und Aggression beschrieben. Die erwähnten Studien untersuchten eine im Vergleich zu unserer Erhebung deutlich höhere Anzahl männlicher Probanden.

### **6.3. Die Induktion einer Ruhekonnektivitätsänderung der Amygdala durch den STAP**

Die basolaterale Amygdala zeigte in unserem Versuch ein mit den Ergebnissen von vorherigen Studien weitestgehend übereinstimmendes Konnektivitätsmuster. Zusätzlich zu den von Roy et al. (2009) beschriebenen Clustern zeigten sich in unserer Messung auch positive Verbindungen mit beiden Okzipitallappen. Veer et al. (2012) entdeckten ähnliche Cluster, jedoch mit einer ROI der gesamten Amygdala. Roy et al. (2009) berichten darüber hinaus negative Verbindungen zu parietalem Kortex, Precuneus, Cerebellum, Thalamus und dem *Nucleus caudatus*, die von uns nicht repliziert werden konnten. Entgegen unserer Hypothese existierten keine signifikanten Veränderungen in der rsFC der BLA nach dem STAP im Kontrast gegen null. Diese demaskierten sich erst nach Miteinbeziehung der Regressoren *T* und *Aggression*. Es gibt einige Studien mit vergleichbarer

Stichprobengröße, die einen prolongierten Effekt von Aufgaben auf die rsFC der Amygdala nach Angstkonditionierung (Schultz et al., 2012) und Stressinduktion (van Marle et al., 2010) beschreiben. In van Marle et al. (2010) wurden jedoch keine Vorher- und Nachher-Messung miteinander verglichen, sondern eine Experimental- mit einer Kontrollgruppe. Maron-Katz et al. (2016) berichten analog zu unserer Studie lediglich signifikante Unterschiede der rsFC in Abhängigkeit von Regressoren, hier der individuellen Stressbewältigung.

#### 6.4. Der Zusammenhang von Amygdala-Ruhekonnektivität mit Aggression

In Abhängigkeit von der behavioral gemessenen Aggression war die Amygdala in der *trait*-Analyse weder mit dem OFC noch mit einer anderen Region im PFC signifikant verbunden. Dies steht im Gegensatz zu Hoptman et al. (2010), die eine negative Korrelation von Aggression (gemessen mit dem AQ) und Amygdala-PFC rsFC in Schizophreniepatienten beobachteten, und Fulwiler et al. (2012), wo Amygdala-OFC rsFC in einem negativen Zusammenhang mit Ärger als Persönlichkeitseigenschaft stand. In beiden Studien wurden im Gegensatz zu unserem Experiment die Verhaltensparameter mittels Fragebögen erhoben. Zudem müssen inhaltlich die Variablen *Aggressivität* im AQ und *Persönlichkeitsärger* von experimentell induzierter Aggression differenziert werden. Die im AQ ermittelten Werte unserer Studie korrelierten nicht mit dem Verhalten. Sie wurden bewusst nicht in die MRT-Analysen miteinbezogen, da für im Labor direkt provozierte Aggression ein stärkerer Zusammenhang mit T angenommen wird (Archer et al., 2005). Die Diskrepanz zu den angeführten Studien lässt vermuten, dass die *trait* rsFC im Zusammenhang mit Persönlichkeitseigenschaften steht. Des Weiteren gilt es zu bedenken, dass wir eine unauffällige, „gesunde“ Probandengruppe untersuchten. Die Probandinnen wiesen keine pathologisch erhöhte Aggression auf. Dies kann sich in einer fehlenden Beziehung zwischen Verhalten und *trait* rsFC ausdrücken. Mehr Erkenntnis verspricht daher die Betrachtung des Zusammenhangs von Aggressionsindex mit der *state* rsFC, also der rsFC-Veränderung über die Verhaltensäußerung. In der *state*-Analyse bestätigte sich eine verringerte BLA-OFC rsFC bei aggressiveren Probandinnen. Je höhere Strafen die Teilnehmerin wählte, desto weniger Zuwachs an BLA-OFC rsFC zeigte sie

über den STAP. Entgegen unserer Annahme war dies nicht von einem hormonellen Marker abhängig. Eine verminderte OFC-Amygdala FC wird zwar weithin als neurales Korrelat reaktiver Aggression angenommen (van Honk et al., 2010), es existieren aber kaum Studien, die diesen Zusammenhang an gesunden Probanden direkt nachweisen. Unsere Ergebnisse bestärken einige Studien (Coccaro et al., 2007; Hoptman et al., 2010), die einen Zusammenhang zwischen Aggression und verminderter Amygdala-OFC FC bei Patienten psychischer Störungen, die mit vermehrter Aggression einhergehen, belegen. Wir bestätigen diese Annahme auch für gesunde Probandinnen. Zwar korrelierte die Amygdala-OFC rsFC nicht *per se* mit Aggression, aber nach einer aggressiven sozialen Interaktion zeigten sich in Ruhe verhaltensabhängige Veränderungen der rsFC. Die Ergebnisse unserer Studie untermauern damit die Annahme einer Schwäche in der Regulation von Emotionen als Grundlage für reaktive Aggression.

Bei einem weniger konservativen Signifikanzniveau zeigte sich die BLA in Abhängigkeit von Aggression mit einem weiteren Cluster im PFC verbunden. Je aggressiver die Probandinnen spielten, desto größer war der Zuwachs von rsFC zwischen BLA und rechtem DLPFC. Der DLPFC wird mit höheren kognitiven und exekutiven Funktionen assoziiert. Er spielt eine wichtige Rolle im Arbeitsgedächtnis und der Verhaltensregulation (Wood und Grafman, 2003). Für eine Dysfunktion des DLPFC ist ebenfalls ein Zusammenhang mit (insbesondere reaktiver) Aggression beschrieben (Giancola und Zeichner, 1994; Lau et al., 1995). FMRT-Studien geben zudem Hinweise darauf, dass der DLPFC ebenfalls an der Regulation von Emotionen beteiligt ist und mit der Amygdala funktionell in inhibitorischer Weise verbunden ist (Nelson und Trainor, 2007; Ochsner et al., 2004, 2002; Siegle et al., 2007). Auch bei einer fMRT-Studie, in der Probanden gebeten wurden, ihre Wut zu kontrollieren und sich nicht provozieren zu lassen (Denson et al., 2013b), wurde FC zwischen Amygdala und DLPFC beschrieben. In unserer Studie war aggressiveres Spielverhalten mit einem stärkeren Anstieg von rsFC zwischen der BLA und dem rechten DLPFC verbunden. Möglicherweise ist dies Ausdruck einer stärkeren kompensatorischen Kopplung der Amygdala mit frontalen Regulationszentren bei aggressiveren Probanden.

In aggressiveren Individuen zeigte sich vor dem STAP (*trait*) zudem eine herabgesetzte rsFC der BLA zu einem Cluster im rechten SPL. Der SPL wurde in neurobildgebenden

Studien mit dem Arbeitsgedächtnis (Osaka et al., 2004), der Wahrnehmung von Hand- und Augenbewegungen (Haxby et al., 2002; Simon et al., 2002), räumlicher Orientierung und der Direktion der Aufmerksamkeit (Corbetta und Shulman, 2002; Molenberghs et al., 2007) in Zusammenhang gebracht. Die Region ist reagibel auf visuelle und auditive Stimuli (Bushara et al., 1999) und soll eine Rolle bei der Verarbeitung und Integration multisensorischer Signale spielen (Molholm et al., 2006). Eine funktionelle Verbindung zur Amygdala entspricht deren Afferenzen aus primär und sekundär sensorischen Arealen (vgl. Kapitel 2.2.1.). Roy et al. (2009) beschreiben in ihrer *resting-state*-Untersuchung der Amygdala eine negative Verbindung der BLA zum SPL in der rechten Hemisphäre, nahe des von uns beschriebenen Clusters. Eine stärkere FC zwischen SPL und BLA in der *trait*-Analyse ging in unserer Studie mit geringerer Aggression einher. Da sich die *trait*-Analyse nicht auf die Aufgabe und ihre Inhalte beziehen lässt, ist eine Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zur *state*-Analyse inhaltlich ungerichteter und lässt sich (mit Vorbehalten) als eine generelle Aggressionsbereitschaft deuten. Aufgabenbezogene Studien bringen Aktivierungen des rechten SPL mit erfolgreicher inhibitorischer Kontrolle des Verhaltens in *Go/ No-go*-Aufgaben in Zusammenhang (Qiao et al., 2016; Schulz et al., 2009). Eine handlungsinhibierende Komponente des SPL könnte die höhere Aggressivität bei herabgesetzter Konnektivität des SPL mit der Amygdala erklären. Diese Erklärung ist jedoch spekulativ und bedarf der Überprüfung in Experimenten, die Handlungsinhibition im Hinblick auf soziale Provokation untersuchen.

### 6.5. Der Einfluss von Testosteron auf die Ruhekonnektivität der Amygdala

Weder die *state* noch die *trait* BLA-OFC rsFC waren abhängig von hormonellen Markern. Signifikante Zusammenhänge ergaben sich nur für T vor dem STAP. Es stand in negativem Zusammenhang mit der *trait* BLA-STG rsFC und korrelierte positiv mit dem Zuwachs der rsFC zwischen BLA und dem bilateralem inferioren okzipitalen Gyrus sowie dem rechten MTG über den STAP.

*Negativer Zusammenhang von Testosteron und BLA rsFC (trait)*

In der prä-Messung (*trait*) korrelierte T negativ mit der rsFC zwischen BLA und linkem STG. Die rsFC wiederum korrelierte auf einem weniger konservativen Signifikanzniveau positiv mit Aggression. Dies deutet auf eine mögliche Bedeutung der Verbindung von linkem STG mit der Amygdala als neurales Korrelat des prosozialen Effekts von T hin, was sich jedoch in einer Moderator- und Mediatoranalyse nicht bestätigte. Das globale Maximum des von uns berichteten Clusters lag in der weißen Substanz. Hierbei kann es sich um ein der Normalisierung oder statistischen Glättung geschuldetes Artefakt handeln. Ausgehend von der Sylvischen Fissur erstreckte es sich auf den linken posterioren STG. Es umfasste Anteile des primären auditiven Kortex und des posterior davon befindlichen *Planum temporale*, das in der linken Hemisphäre zum Wernicke-Areal gezählt wird (Shapleske et al., 1999) und im Zusammenhang mit Sprachprozessierung steht (Bigler et al., 2007; Shapleske et al., 1999). Eine Verbindung der Amygdala mit dem auditiven Kortex entspricht ihrer Rolle als Integrator von Sinneseindrücken und ihrer Verbindung zu primär und sekundär sensorischen Kortexarealen (Pessoa, 2008). Roy et al. (2009) beschreiben für die BLA im *resting-state* eine positive FC zum bilateralen STG. Aufgrund der Lage des Clusters und der Tatsache, dass Verlieren in unserem Versuch mit einem unangenehmen Geräuschsignal verbunden war, scheint eine auditive Erklärung naheliegend. Personen, bei denen die Amygdala stärker mit dem STG verbunden ist, könnten akustische Signale generell leichter als störend empfinden und infolgedessen gereizter reagieren. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Zusammenhang zwischen BLA-STG rsFC und T bzw. Aggression sich auf die Messung vor dem STAP bezieht.

Dem an den posterioren superioren temporalen Sulcus angrenzenden STG wird überdies eine Rolle in der visuellen Wahrnehmung sozialer Stimuli, insbesondere von Gesichtern und emotionalen Gesichtsausdrücken (Adolphs, 2002; Haxby et al., 2002) zugeschrieben. Nach einem Modell von Adolphs (2003) leitet der STG sozial relevante Stimuli an die Amygdala weiter und ist auch an der Neubewertung subkortikal generierter Emotionen bzw. Handlungsmotivationen beteiligt. FMRT-Studien, welche die neuralen Grundlagen von Aggression untersuchen, verwenden häufig wütende Gesichtsausdrücke als sozial bedrohliche Stimuli. Wütende Gesichter aktivieren nicht nur die Amygdala, einige Autoren beschreiben nach deren Präsentation ebenfalls Aktivierungen des STG (Beyer et al., 2015;

Coccaro et al., 2007; van Wingen et al., 2009). Auch die aufgabenbezogenen Daten des dieser Studie zugrundeliegenden Experiments zeigten STG-Aktivierungen nach wütenden im Vergleich zu neutralen Gesichtern und zudem ein bilaterales STG-Cluster, das mit aggressivem Verhalten korrelierte und Mediator des Zusammenhangs zwischen Amygdala-Reaktivität auf wütende Gesichter und Aggression war (Buades-Rotger et al., 2016). Eine stärkere Kopplung der Amygdala an Hirnareale, die an der Wahrnehmung sozialer Bedrohung beteiligt sind, bietet eine Erklärung für den positiven Zusammenhang mit Aggression. Das STG-Cluster der Ruhemessung befand sich allerdings okzipitomedial der verhaltensabhängigen Aktivierungen während des STAP. Gleichzeitig korrelierte die Verbindung von STG und Amygdala in unserer Studie negativ mit dem endogenen T. Im Widerspruch damit wird weithin angenommen, dass T eine Hinwendung zu Signalen sozialer Bedrohung bewirkt (Überblicksartikel von Montoya et al., 2012). In der Literatur wird überdies eine prominentere Bedeutung der rechten Hemisphäre im Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken beschrieben (Duchaine und Yovel, 2015; Haxby und Gobbini, 2011; Streit et al., 1999). Die Lage des STG-Clusters in der linken Hemisphäre und eine nicht gegebene Nachbarschaft zum superioren temporalen Sulcus belegen eine Interpretation unserer Ergebnisse in diese Richtung daher mit Vorbehalten.

Sowohl der STG als auch der mediale PFC werden in verschiedenen Experimenten zur *theory of mind* aktiviert (Adolphs, 2003). Hierbei handelt es sich um die Fähigkeit, sich in andere Individuen hineinzusetzen und ihre Absichten zu vermuten. Diese Fähigkeit ist von immenser Bedeutung für soziales Handeln. Im Einklang damit stehen strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten des STG bei Autismus (Bigler et al., 2007; Zilbovicius et al., 2006), einem Krankheitsbild, welches mit einer Störung sozialer Interaktionen einhergeht (Adolphs, 2003; Bigler et al., 2007; Zilbovicius et al., 2006). Eine Metaanalyse funktioneller Bildgebungsstudien kommt zu dem Schluss, dass hauptsächlich der temporoparietale Übergang und der an den superioren temporalen Sulcus angrenzende STG und mittlere temporale Gyrus (MTG) an der *theory of mind* beteiligt sind (Schurz et al., 2014). Dies sind lediglich benachbarte Areale des von uns beschriebenen STG-Clusters.

Ein höheres T ging in unserer Erhebung mit einer verminderten *trait* STG-BLA rsFC einher. Diese korrelierte wiederum positiv mit Aggression im STAP. Eine Teilhabe des STG an der sozialen Wahrnehmung und der Interpretation des Gegenübers könnte das

verbindende Element dieser Beziehungen sein. Jegliche Vermutung eines Zusammenhangs anhand der von uns erhobenen Daten wäre allerdings unzulässig. Zur genaueren Klärung bedarf es zukünftiger funktioneller Bildgebungsstudien, die explizit die *theory of mind* im Zusammenhang mit Aggression untersuchen und den STG in den Fokus der Analyse stellen.

#### *Positiver Zusammenhang von Testosteron und BLA rsFC (state)*

Im *state*-Kontrast ergab sich eine positive Beziehung von T und dem Zuwachs an rsFC der BLA zu drei Clustern: der bilateralen okzipitotemporalen Region und dem rechten MTG. Der zwischen beiden *resting-state*-Aufnahmen liegende STAP erleichtert hier die Einordnung des T-abhängigen Effekts auf die rsFC der Amygdala. Die beschriebenen Cluster bilden das von Haxby und Gobbini (2011) beschriebene und bereits angesprochene Kernsystem der Gesichtserkennung ab. Dieses besteht aus drei benachbarten, vermutlich hierarchisch organisierten Arealen: dem inferioren okzipitalen Gyrus, der mit der Gesichtsregion im fusiformen Gyrus und mit den Rindenregionen um den posterioren superioren temporalen Sulcus (MTG und STG) verbunden ist (Haxby et al., 2002; Haxby und Gobbini, 2011). Dem STG kommt dabei vor allem eine Rolle in der Verarbeitung von dynamischen Gesichtseigenschaften, also in der Auswertung von Blickrichtung und (insbesondere emotionalen) Gesichtsausdrücken, zu. Diese veränderbaren Gesichtsmerkmale sind Grundlagen sozialer Kommunikation (Haxby et al., 2002; Haxby und Gobbini, 2011). In der Erkennung bedrohlicher Gesichtsausdrücke spielen sowohl das hier angerissene visuelle System als auch die Amygdala eine Rolle (Adolphs, 2002; Haxby et al., 2002). Ein funktioneller Zusammenhang beider Regionen wurde in einer Magnetenzephalographiestudie angedeutet. Bei der Zuordnung von Emotionen zu Gesichtsausdrücken konnte zunächst eine rechtsbetonte Aktivität in der posterioren superioren Temporalrinde und darauf folgend in der Amygdala nachgewiesen werden (Streit et al., 1999). Laut den Autoren ist die Aktivierung der Amygdala wichtig für das Verstehen der Emotion eines Gegenübers. Dabei muss diese nicht zwangsläufig bewusst erkannt werden (Haxby und Gobbini, 2011). In aufgabenbezogenen Messungen mit Präsentation emotionaler Gesichter ist neben der Amygdala das oben beschriebene Kernsystem der Gesichtswahrnehmung aktiviert (Coccaro et al., 2007; Iidaka et al., 2001; van Wingen et al., 2009) und auch im *resting-state* ist die BLA mit den bilateralen

fusiformen Gyri und den superioren posterioren Temporalregionen verbunden (Roy et al., 2009). Ein Ansatz zur Erklärung des Effektes von T auf aggressives Verhalten ist, dass T die Aufmerksamkeit für soziale Bedrohung steigert, indem es die neuralen Weichen dafür stellt. T vermehrt bekannterweise die Reaktivität der Amygdala auf wütende Gesichter in Männern und Frauen (Derntl et al., 2009; Goetz et al., 2014; Manuck et al., 2010; van Wingen et al., 2009). Unsere Daten geben Anlass zur Annahme, dass dies durch eine T-abhängige Steigerung der rsFC zwischen der basolateralen Amygdala und einer Kernregion der Gesichtserkennung geschieht.

## 6.6. Methodenkritische Diskussion

Bei der vorgestellten Studie handelt es sich um eine Korrelationsstudie, die keine Aussagen über Kausalitäten zulässt. Sämtliche Ergebnisse stellen lediglich ungerichtete Zusammenhänge der untersuchten Variablen dar.

Ein Vorteil der vorliegenden Studie ist die Erhebung reaktiver Aggression mit Hilfe des STAP, denn die direkte behaviorale Bestimmung korreliert stärker mit Testosteron als Aggression in der Befragung (Archer et al., 2005). Allerdings erhärten aktuelle Studien den Verdacht, dass der Zusammenhang von T und Aggression durch das individuelle Dominanzverhalten moderiert wird (Carré et al., 2017). Die Variable Dominanz wurde in dieser Studie nicht erhoben.

Ein weiterer positiver Aspekt unserer Studie ist die Erhebung von basalen und akuten Hormonkonzentrationen, da einige Studien darauf hinweisen, dass nicht die basalen Werte, sondern die Dynamik der Hormone mit dem Verhalten im Zusammenhang steht (Carré et al., 2011). Das Fehlen einer Korrelation von Aggression mit der T:C-Ratio bzw. ein fehlender Moderatoreffekt von C kann durch Schwierigkeiten in der Erhebung der hormonellen Variablen bedingt sein. Als basale Hormonwerte bestimmten wir die AUC der ambulanten Morgenmessungen, da aufgrund der circadianen Rhythmik T und C morgens die höchste Konzentration aufweisen. Für die T-Werte am Morgen ist jedoch auch die größte intraindividuelle Variation beschrieben (Book et al., 2001). Die Erhebung des T an einem einzigen Morgen kann daher eine existente Beziehung verschleiern. Jedoch stellte sich auch bei der Betrachtung der basalen Hormonkonzentrationen am Abend kein



Zusammenhang dar. Darüber hinaus ist für die Bestimmung signifikanter Moderatoreffekte des C womöglich unsere Teilnehmerzahl zu gering gewesen. Carré und Mehta (2011) empfehlen für die Überprüfung von Interaktionseffekten der Steroide eine Stichprobengröße von 100 bis 150 Probanden. Des Weiteren ist es möglich, dass die vor dem STAP durchgeführte Blutentnahme die C-Werte artifiziell erhöht und Einfluss auf die C-Dynamik während des Spiels genommen hat. Die Messung von T im Serum war aus unserer Sicht *ex ante* nötig, da die Bestimmung des T im Speichel noch nicht gängige Laborpraxis ist und aufgrund der niedrigen T-Konzentrationen bei Frauen diese nur fraglich valide bestimmt werden konnten. Diese Sorge blieb unbestätigt.

Hinsichtlich der *resting-state*-fMRT ergibt sich ein der Methode immanentes Problem. Während in aufgabenbezogenen Messungen alle Probanden denselben Stimulus präsentiert bekommen oder dieselbe Aufgabe erfüllen, kann die Kognition während der Ruhemessung nicht kontrolliert werden. Daraus folgt sowohl eine herabgesetzte Vergleichbarkeit als auch Aussagekraft der Daten. Bei Untersuchung der funktionellen Konnektivität gilt außerdem zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse von Konnektivitätsanalysen keine Richtung sondern nur die Existenz eines Zusammenhangs belegen. Sie lassen nur Aussagen darüber zu, welche Regionen funktionell miteinander verbunden sind und nicht, welche Region die jeweils andere aktiviert. Zudem sind die Daten immer abhängig von der Wahl der ROIs und deswegen nur bedingt zu generalisieren. In dieser Studie, die u.a. zum Ziel hatte, aufgabeninduzierte Effekte im *resting-state* zu untersuchen, entschieden wir uns in den ROI-to-ROI-Analysen für funktionelle ROIs aus den in der Aufgabe aktivierten Voxeln. Da die funktionelle ROI der Amygdala sich zu großen Teilen mit der anatomischen Maske der basolateralen Amygdala von Amunts et al. (2005) deckte, verwendeten wir diese in der *seed-based*-Analyse mit dem Ziel, die Ergebnisse vergleichbar mit anderen Studien zu machen.

## 6.7. Fazit und Implikationen für zukünftige Studien

Die Stärke der vorliegenden Studie ist ihr integrativer Ansatz. Mit Hilfe der gleichzeitigen Untersuchung von Verhalten, endokrinem Profil und funktioneller Konnektivität konnte sie einen Teil zur Klärung der Grundlagen reaktiver Aggression beitragen. Unsere Ergebnisse bestätigen auch in Ruhe und für gesunde Probandinnen einen negativen Zusammenhang von reaktiver Aggression mit Amygdala-OFC-Konnektivität. Entgegen den Erwartungen wurde diese Beziehung weder durch T noch C bestimmt. Eine Steigerung der Amygdala-Aktivität nach sozial-affektiven Stimuli durch T (Metaanalyse in Heany et al., 2016) wurde mit einem T-abhängigen Zuwachs an rsFC zwischen der BLA und dem Kernsystem der Gesichtserkennung (Haxby und Gobbini, 2011) in Zusammenhang gebracht. T korrelierte jedoch negativ mit Aggression und bekräftigte dadurch aktuelle Studien, die einen prosozialen Effekt des Hormons unter der Prämisse des Statuserhalts beschreiben (Casto und Edwards, 2016; Dreher et al., 2016; Eisenegger et al., 2010). Abhängig von sowohl T als auch dem Verhalten war ein Cluster im linken STG mit der Amygdala verbunden, welches möglicherweise eine tragende Rolle in der Vermittlung der prosozialen Effekte von T spielt.

Zukünftigen Studien seien Stichprobengrößen von über 100 Teilnehmern angeraten, um Interaktionseffekte von T und C zu detektieren. Die Bestimmung der Hormone im Speichel hat sich in unserer Studie bewährt, sodass auf eine invasive Messung verzichtet werden kann. Eine randomisierte, kontrollierte fMRT-Studie mit behavioraler Aggressionsmessung im Scanner, Manipulation des endokrinen Profils und Einschluss beider Geschlechter würde die Untersuchung kausaler Zusammenhänge und Abbildung geschlechtsbedingter Unterschiede ermöglichen. Die Untersuchung des Einflusses von T auf Aggression in An- und Abwesenheit von sozialer Bedrohung ist zu empfehlen, da dies möglicherweise die Strategien des Statuserhalts beeinflusst. In Abwesenheit von Bedrohung wird eine Begünstigung prosozialen Verhaltens durch T vermutet. Die Anwendung eines Paradigmas, das die Wahl zwischen aggressivem und prosozialem Verhalten ermöglicht, wäre denkbar. Auch Dominanz sollte in zukünftigen Studien zu T und Aggression erhoben werden, da ein moderierender Effekt nachgewiesen wurde. Die Konnektivität zwischen STG und Amygdala repräsentiert möglicherweise einen wichtigen Wirkmechanismus von T auf soziales Verhalten und erfordert daher eine eingehendere Untersuchung.

## 7. Zusammenfassung

**FRAGESTELLUNG:** Ein im Tierreich beschriebener Einfluss von Testosteron auf das Aggressionsverhalten stellt sich beim Menschen vergleichsweise schwach dar. Ursachen hierfür werden in der oft indirekten Messung von Aggression und in dem konfundierenden Einfluss von Cortisol vermutet. Die *triple imbalance hypothesis* konstatiert, dass eine hohe Testosteron-Cortisol-Ratio die Verbindung von Amygdala und präfrontalem Kortex beeinflusst und dadurch Aggression begünstigt. Wir untersuchten, ob ein Zusammenhang von Testosteron und Cortisol mit aggressivem Verhalten durch ein bestimmtes Ruhekonnektivitätsmuster der Amygdala bedingt wird und, ob die Ruhekonnektivität durch eine aggressive soziale Interaktion verändert wird.

**METHODEN:** Die vorliegende Studie überprüfte die *triple imbalance hypothesis* anhand der gleichzeitigen Erhebung von Verhalten, Hormonen und funktioneller Konnektivität. Aggression wurde mit Hilfe des *Social Threat Aggression Paradigm* (STAP) bei 39 psychiatrisch unauffälligen Probandinnen provoziert. Sowohl die basale, als auch die akute Testosteron- und Cortisolkonzentration wurde im Speichel gemessen. Vor und nach der Aggressionsinduktion erfolgte jeweils eine *resting-state*-Aufnahme in der fMRT, in der anschließend die Ruhekonnektivität der basolateralen Amygdala in ROI-to-ROI- und *seed-based*-Analysen ermittelt wurde.

**ERGEBNISSE:** Testosteron korrelierte negativ mit Aggression. Ein geringerer Zuwachs an Ruhekonnektivität zwischen präfrontalem Kortex und Amygdala ging erwartungsgemäß mit höherer Aggression einher, war aber nicht abhängig von hormonellen Markern. Die Testosteron-abhängige Konnektivität der Amygdala mit dem superioren temporalen Gyrus korrelierte ebenfalls mit Aggression, zeigte in der weiteren Überprüfung jedoch keine Moderator- oder Mediatorwirkung auf die Beziehung von Testosteron und Aggression.

**DISKUSSION:** Eine geringere Konnektivität zwischen Amygdala und präfrontalem Kortex bei aggressiverem Verhalten konnte durch diese Studie auch für gesunde Probandinnen und für das Hirn im *resting-state* bestätigt werden. Die beobachtete negative Korrelation von Testosteron mit Aggression steht im Einklang mit aktuellen Studien, die einen prosozialen Effekt des Hormons diskutieren, solange dieses Verhalten dem Statuserhalt dienlich ist. Die Konnektivität zwischen Amygdala und STG stellt ein mögliches neurales Korrelat dieses Effektes dar, das in folgenden Studien eingehender untersucht werden muss.

## 8. Literaturverzeichnis

- Adelstein, J.S., Shehzad, Z., Mennes, M., DeYoung, C.G., Zuo, X.-N., Kelly, C., Margulies, D.S., Bloomfield, A., Gray, J.R., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2011. Personality Is Reflected in the Brain's Intrinsic Functional Architecture. *PLOS ONE* 6, e27633. doi:10.1371/journal.pone.0027633
- Adolphs, R., 2003. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 165–178. doi:10.1038/nrn1056
- Adolphs, R., 2002. Neural systems for recognizing emotion. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 169–177.
- Aghajani, M., Veer, I.M., van Tol, M.-J., Aleman, A., van Buchem, M.A., Veltman, D.J., Rombouts, S.A.R.B., van der Wee, N.J., 2014. Neuroticism and extraversion are associated with amygdala resting-state functional connectivity. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 14, 836–848. doi:10.3758/s13415-013-0224-0
- Albert, D.J., Walsh, M.L., Jonik, R.H., 1993. Aggression in humans: what is its biological foundation? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 17, 405–425.
- Al-Dujaili, E. a. S., Sharp, M.A., 2012. Female Salivary Testosterone: Measurement, Challenges and Applications. doi:10.5772/53648
- Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N.J., Habel, U., Schneider, F., Zilles, K., 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat. Embryol. (Berl.)* 210, 343–352. doi:10.1007/s00429-005-0025-5
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Lowe, M.J., Dzemidzic, M., 2009. Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 171, 189–198. doi:10.1016/j.psychres.2008.03.012
- Archer, J., 2006. Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30, 319–345. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.12.007
- Archer, J., 2004. Sex differences in aggression in real-world settings: A meta-analytic review. *Rev. Gen. Psychol.* 8, 291–322.
- Archer, J., 1991. The influence of testosterone on human aggression. *Br. J. Psychol. Lond. Engl.* 1953 82 ( Pt 1), 1–28.
- Archer, J., Graham-Kevan, N., Davies, M., 2005. Testosterone and aggression: A reanalysis of Book, Starzyk, and Quinsey's (2001) study. *Aggress. Violent Behav.* 10, 241–261. doi:10.1016/j.avb.2004.01.001

- Baczkowski, B.M., van Zutphen, L., Siep, N., Jacob, G.A., Domes, G., Maier, S., Sprenger, A., Senft, A., Willenborg, B., Tüscher, O., Arntz, A., van de Ven, V., 2017. Deficient amygdala–prefrontal intrinsic connectivity after effortful emotion regulation in borderline personality disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 267, 551–565. doi:10.1007/s00406-016-0760-z
- Barkhof, F., Haller, S., Rombouts, S.A.R.B., 2014. Resting-State Functional MR Imaging: A New Window to the Brain. *Radiology* 272, 29–49. doi:10.1148/radiol.14132388
- Baron, R.A., 1977. *Human Aggression*. Plenum Press, New York.
- Bateup, H.S., Booth, A., Shirtcliff, E.A., Granger, D.A., 2002. Testosterone, cortisol, and women’s competition. *Evol. Hum. Behav.* 23, 181–192. doi:10.1016/S1090-5138(01)00100-3
- Berlin, H.A., Rolls, E.T., Kischka, U., 2004. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain J. Neurol.* 127, 1108–1126. doi:10.1093/brain/awh135
- Berman, M., Gladue, B., Taylor, S., 1993. The effects of hormones, Type A behavior pattern, and provocation on aggression in men. *Motiv. Emot.* 17, 125–138. doi:10.1007/BF00995189
- Bernstein, S., Richardson, D., Hammock, G., 1987. Convergent and discriminant validity of the Taylor and Buss measures of physical aggression. *Aggress. Behav.* 13, 15–24. doi:10.1002/1098-2337(1987)13:1<15::AID-AB2480130104>3.0.CO;2-K
- Beyer, F., Münte, T.F., Göttlich, M., Krämer, U.M., 2015. Orbitofrontal Cortex Reactivity to Angry Facial Expression in a Social Interaction Correlates with Aggressive Behavior. *Cereb. Cortex* 25, 3057–3063. doi:10.1093/cercor/bhu101
- Bigler, E.D., Mortensen, S., Neeley, E.S., Ozonoff, S., Krasny, L., Johnson, M., Lu, J., Provencal, S.L., McMahan, W., Lainhart, J.E., 2007. Superior temporal gyrus, language function, and autism. *Dev. Neuropsychol.* 31, 217–238. doi:10.1080/87565640701190841
- Blair, R.J., 2001. Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 727–731.
- Blair, R.J.R., 2010. Neuroimaging of psychopathy and antisocial behavior: a targeted review. *Curr. Psychiatry Rep.* 12, 76–82. doi:10.1007/s11920-009-0086-x
- Blair, R.J.R., 2003. Facial expressions, their communicatory functions and neuro-cognitive substrates. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 358, 561–572. doi:10.1098/rstb.2002.1220
- Blair, R.J.R., Cipolotti, L., 2000. Impaired social response reversal: A case of ‘acquired sociopathy’. *Brain* 123, 1122–1141. doi:10.1093/brain/123.6.1122

- Bobes, M.A., Ostrosky, F., Diaz, K., Romero, C., Borja, K., Santos, Y., Valdés-Sosa, M., 2013. Linkage of functional and structural anomalies in the left amygdala of reactive-aggressive men. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 8, 928–936. doi:10.1093/scan/nss101
- Böhnke, R., Bertsch, K., Kruk, M.R., Naumann, E., 2010. The relationship between basal and acute HPA axis activity and aggressive behavior in adults. *J. Neural Transm.* 117, 629–637. doi:10.1007/s00702-010-0391-x
- Book, A.S., Starzyk, K.B., Quinsey, V.L., 2001. The relationship between testosterone and aggression: a meta-analysis. *Aggress. Violent Behav.* 6, 579–599. doi:10.1016/S1359-1789(00)00032-X
- Booth, A., Granger, D.A., Mazur, A., Kivlighan, K.T., 2006. Testosterone and Social Behavior. *Soc. Forces* 85, 167–191. doi:10.2307/3844412
- Bos, P.A., Panksepp, J., Bluthé, R.-M., van Honk, J., 2012. Acute effects of steroid hormones and neuropeptides on human social-emotional behavior: a review of single administration studies. *Front. Neuroendocrinol.* 33, 17–35. doi:10.1016/j.yfrne.2011.01.002
- Bosch, O.J., Neumann, I.D., 2010. Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression. *Eur. J. Neurosci.* 31, 883–891. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07115.x
- Brown, S.M., Manuck, S.B., Flory, J.D., Hariri, A.R., 2006. Neural basis of individual differences in impulsivity: contributions of corticolimbic circuits for behavioral arousal and control. *Emot. Wash. DC* 6, 239–245. doi:10.1037/1528-3542.6.2.239
- Buades-Rotger, M., Engelke, C., Beyer, F., Keevil, B.G., Brabant, G., Krämer, U.M., 2016. Endogenous testosterone is associated with lower amygdala reactivity to angry faces and reduced aggressive behavior in healthy young women. *Sci. Rep.* 6. doi:10.1038/srep38538
- Bui, H.N., Sluss, P.M., Blincko, S., Knol, D.L., Blankenstein, M.A., Heijboer, A.C., 2013. Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID-LC-MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay. *Steroids* 78, 96–101. doi:10.1016/j.steroids.2012.10.010
- Bushara, K.O., Weeks, R.A., Ishii, K., Catalan, M.J., Tian, B., Rauschecker, J.P., Hallett, M., 1999. Modality-specific frontal and parietal areas for auditory and visual spatial localization in humans. *Nat. Neurosci.* 2, 759–766. doi:10.1038/11239
- Buss, A.H., Perry, M., 1992. The aggression questionnaire. *J. Pers. Soc. Psychol.* 63, 452–459.
- Carré, J.M., Campbell, J.A., Lozoya, E., Goetz, S.M.M., Welker, K.M., 2013. Changes in testosterone mediate the effect of winning on subsequent aggressive behaviour.

- Psychoneuroendocrinology 38, 2034–2041. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.03.008
- Carré, J.M., Geniole, S.N., Ortiz, T.L., Bird, B.M., Videto, A., Bonin, P.L., 2017. Exogenous Testosterone Rapidly Increases Aggressive Behavior in Dominant and Impulsive Men. *Biol. Psychiatry* 82, 249–256. doi:10.1016/j.biopsych.2016.06.009
- Carré, J.M., McCormick, C.M., Hariri, A.R., 2011. The social neuroendocrinology of human aggression. *Psychoneuroendocrinology* 36, 935–944. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.02.001
- Carré, J.M., Mehta, P.H., 2011. Importance of considering testosterone-cortisol interactions in predicting human aggression and dominance. *Aggress. Behav.* 37, 489–491. doi:10.1002/ab.20407
- Carré, J.M., Olmstead, N.A., 2015. Social neuroendocrinology of human aggression: examining the role of competition-induced testosterone dynamics. *Neuroscience* 286, 171–186. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.11.029
- Carré, J.M., Putnam, S.K., McCormick, C.M., 2009. Testosterone responses to competition predict future aggressive behaviour at a cost to reward in men. *Psychoneuroendocrinology* 34, 561–570. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.018
- Carver, C.S., White, T.L., 1994. Behavioral Inhibition, Behavioral Activation, and Affective Responses to Impending Reward and Punishment: The BIS/BAS Scales. *J. Pers. Soc. Psychol.* 67, 319–333.
- Casto, K.V., Edwards, D.A., 2016. Testosterone and Reconciliation Among Women: After-Competition Testosterone Predicts Prosocial Attitudes Towards Opponents. *Adapt. Hum. Behav. Physiol.* 2, 220–233. doi:10.1007/s40750-015-0037-1
- Celec, P., Ostatníková, D., Hodosy, J., 2015. On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Front. Neurosci.* 9. doi:10.3389/fnins.2015.00012
- Chan, S., Debono, M., 2010. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 1, 129–138. doi:10.1177/2042018810380214
- Cherek, D.R., 1981. Effects of smoking different doses of nicotine on human aggressive behavior. *Psychopharmacology (Berl.)* 75, 339–345. doi:10.1007/BF00435849
- Chichinadze, K., Chichinadze, N., Gachechiladze, L., Lazarashvili, A., 2012. The role of androgens in regulating emotional state and aggressive behavior. *Rev. Neurosci.* 23, 123–133. doi:10.1515/revneuro-2012-0026
- Chou, Y., Panych, L.P., Dickey, C.C., Petrella, J.R., Chen, N., 2012. Investigation of long-term reproducibility of intrinsic connectivity network mapping: a resting-state fMRI study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 33, 833–838. doi:10.3174/ajnr.A2894

- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., Hucklebridge, F., 2004. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress Amst. Neth.* 7, 29–37. doi:10.1080/10253890410001667205
- Coccaro, E.F., McCloskey, M.S., Fitzgerald, D.A., Phan, K.L., 2007. Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. *Biol. Psychiatry* 62, 168–178. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.024
- Corbetta, M., Shulman, G.L., 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215. doi:10.1038/nrn755
- Dabbs, J.M., 1990. Salivary testosterone measurements: reliability across hours, days, and weeks. *Physiol. Behav.* 48, 83–86.
- Dabbs, J.M., Carr, T.S., Frady, R.L., Riad, J.K., 1995. Testosterone, crime, and misbehavior among 692 male prison inmates. *Personal. Individ. Differ.* 18, 627–633. doi:10.1016/0191-8869(94)00177-T
- Dabbs, J.M., Hargrove, M.F., 1997. Age, testosterone, and behavior among female prison inmates. *Psychosom. Med.* 59, 477–480.
- Dabbs, J.M., Jurkovic, G.J., Frady, R.L., 1991. Salivary testosterone and cortisol among late adolescent male offenders. *J. Abnorm. Child Psychol.* 19, 469–478.
- Damoiseaux, J.S., Greicius, M.D., 2009. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct. Funct.* 213, 525–533. doi:10.1007/s00429-009-0208-6
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S. a. R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 13848–13853. doi:10.1073/pnas.0601417103
- Davidson, R.J., Putnam, K.M., Larson, C.L., 2000. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence. *Science* 289, 591–594.
- Davis, M., Whalen, P.J., 2001. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol. Psychiatry* 6, 13–34.
- Denson, T.F., Mehta, P.H., Ho Tan, D., 2013a. Endogenous testosterone and cortisol jointly influence reactive aggression in women. *Psychoneuroendocrinology* 38, 416–424. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.07.003
- Denson, T.F., Ronay, R., von Hippel, W., Schira, M.M., 2013b. Endogenous testosterone and cortisol modulate neural responses during induced anger control. *Soc. Neurosci.* 8, 165–177. doi:10.1080/17470919.2012.655425
- Derntl, B., Windischberger, C., Robinson, S., Kryspin-Exner, I., Gur, R.C., Moser, E., Habel, U., 2009. Amygdala activity to fear and anger in healthy young males is



- associated with testosterone. *Psychoneuroendocrinology* 34, 687–693.  
doi:10.1016/j.psyneuen.2008.11.007
- DonCarlos, L.L., Garcia-Ovejero, D., Sarkey, S., Garcia-Segura, L.M., Azcoitia, I., 2003. Androgen Receptor Immunoreactivity in Forebrain Axons and Dendrites in the Rat. *Endocrinology* 144, 3632–3638. doi:10.1210/en.2002-0105
- Dougherty, D.M., Bjork, J.M., Moeller, F.G., Swann, A.C., 1997. The influence of menstrual-cycle phase on the relationship between testosterone and aggression. *Physiol. Behav.* 62, 431–435.
- Dreher, J.-C., Dunne, S., Pazderska, A., Frodl, T., Nolan, J.J., O'Doherty, J.P., 2016. Testosterone causes both prosocial and antisocial status-enhancing behaviors in human males. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 11633–11638.  
doi:10.1073/pnas.1608085113
- Duchaine, B., Yovel, G., 2015. A Revised Neural Framework for Face Processing. *Annu. Rev. Vis. Sci.* 1, 393–416. doi:10.1146/annurev-vision-082114-035518
- Edwards, D.A., Wetzel, K., Wyner, D.R., 2006. Intercollegiate soccer: Saliva cortisol and testosterone are elevated during competition, and testosterone is related to status and social connectedness with teammates. *Physiol. Behav.* 87, 135–143.  
doi:10.1016/j.physbeh.2005.09.007
- Eisenegger, C., Haushofer, J., Fehr, E., 2011. The role of testosterone in social interaction. *Trends Cogn. Sci.* 15, 263–271. doi:10.1016/j.tics.2011.04.008
- Eisenegger, C., Naef, M., Snozzi, R., Heinrichs, M., Fehr, E., 2010. Prejudice and truth about the effect of testosterone on human bargaining behaviour. *Nature* 463, 356–359. doi:10.1038/nature08711
- Elias, M., 1981. Serum cortisol, testosterone, and testosterone-binding globulin responses to competitive fighting in human males. *Aggress. Behav.* 7, 215–224.  
doi:10.1002/1098-2337(1981)7:3<215::AID-AB2480070305>3.0.CO;2-M
- ESHRE Capri Workshop Group, 2008. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum. Reprod. Update* 14, 197–208. doi:10.1093/humupd/dmn003
- Ferris, C.F., Melloni, R.H., Koppel, G., Perry, K.W., Fuller, R.W., Delville, Y., 1997. Vasopressin/serotonin interactions in the anterior hypothalamus control aggressive behavior in golden hamsters. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 17, 4331–4340.
- Fischer, H., Sandblom, J., Gavazzeni, J., Fransson, P., Wright, C.I., Bäckman, L., 2005. Age-differential patterns of brain activation during perception of angry faces. *Neurosci. Lett.* 386, 99–104. doi:10.1016/j.neulet.2005.06.002
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700–711.

doi:10.1038/nrn2201

- Fries, E., Dettenborn, L., Kirschbaum, C., 2009. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 72, 67–73. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014
- Fulwiler, C.E., King, J.A., Zhang, N., 2012. Amygdala-Orbitofrontal Resting State Functional Connectivity is Associated with Trait Anger. *Neuroreport* 23, 606–610. doi:10.1097/WNR.0b013e3283551cfc
- Geniole, S.N., MacDonell, E.T., McCormick, C.M., 2017. The Point Subtraction Aggression Paradigm as a laboratory tool for investigating the neuroendocrinology of aggression and competition. *Horm. Behav., Hormones and Human Competition* 92, 103–116. doi:10.1016/j.yhbeh.2016.04.006
- Giammanco, M., Tabacchi, G., Giammanco, S., Di Majo, D., La Guardia, M., 2005. Testosterone and aggressiveness. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 11, RA136-145.
- Giancola, P.R., Chermack, S.T., 1998. Construct validity of laboratory aggression paradigms: A response to Tedeschi and Quigley (1996). *Aggress. Violent Behav.* 3, 237–253. doi:10.1016/S1359-1789(97)00004-9
- Giancola, P.R., Parrott, D.J., 2008. Further evidence for the validity of the Taylor Aggression Paradigm. *Aggress. Behav.* 34, 214–229. doi:10.1002/ab.20235
- Giancola, P.R., Zeichner, A., 1994. Neuropsychological performance on tests of frontal-lobe functioning and aggressive behavior in men. *J. Abnorm. Psychol.* 103, 832–835.
- Gladue, B.A., 1991. Aggressive behavioral characteristics, hormones, and sexual orientation in men and women. *Aggress. Behav.* 17, 313–326. doi:10.1002/1098-2337(1991)17:6<313::AID-AB2480170603>3.0.CO;2-Z
- Goetz, S.M.M., Tang, L., Thomason, M.E., Diamond, M.P., Hariri, A.R., Carré, J.M., 2014. Testosterone rapidly increases neural reactivity to threat in healthy men: a novel two-step pharmacological challenge paradigm. *Biol. Psychiatry* 76, 324–331. doi:10.1016/j.biopsych.2014.01.016
- Grafman, J., Schwab, K., Warden, D., Pridgen, A., Brown, H.R., Salazar, A.M., 1996. Frontal lobe injuries, violence, and aggression A report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 46, 1231–1231. doi:10.1212/WNL.46.5.1231
- Grigg, O., Grady, C.L., 2010. Task-Related Effects on the Temporal and Spatial Dynamics of Resting-State Functional Connectivity in the Default Network. *PLOS ONE* 5, e13311. doi:10.1371/journal.pone.0013311
- Güth, W., Schmittberger, R., Schwarze, B., 1982. An experimental analysis of ultimatum

- bargaining. *J. Econ. Behav. Organ.* 3, 367–388. doi:10.1016/0167-2681(82)90011-7
- Haller, J., 2014. The glucocorticoid/ aggression relationship in animals and humans: an analysis sensitive to behavioral characteristics, glucocorticoid secretion patterns, and neural mechanisms. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 17, 73–109. doi:10.1007/7854\_2014\_284
- Haller, J., Mikics, E., Halász, J., Tóth, M., 2005. Mechanisms differentiating normal from abnormal aggression: glucocorticoids and serotonin. *Eur. J. Pharmacol.* 526, 89–100. doi:10.1016/j.ejphar.2005.09.064
- Haller, J., Mikics, E., Makara, G.B., 2008. The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. *Front. Neuroendocrinol.* 29, 273–291. doi:10.1016/j.yfrne.2007.10.004
- Hariri, A.R., Tessitore, A., Mattay, V.S., Fera, F., Weinberger, D.R., 2002. The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *NeuroImage* 17, 317–323.
- Harmon-Jones, E., 2003. Clarifying the emotive functions of asymmetrical frontal cortical activity. *Psychophysiology* 40, 838–848.
- Harris, J.A., 1997. A further evaluation of The Aggression Questionnaire: Issues of validity and reliability. *Behav. Res. Ther.* 35, 1047–1053. doi:10.1016/S0005-7967(97)00064-8
- Harris, J.A., Rushton, J.P., Hampson, E., Jackson, D.N., 1996. Salivary testosterone and self-report aggressive and pro-social personality characteristics in men and women. *Aggress. Behav.* 22, 321–331. doi:10.1002/(SICI)1098-2337(1996)22:5<321::AID-AB1>3.0.CO;2-M
- Haxby, J.V., Gobbini, M.I., 2011. Distributed Neural Systems for Face Perception. doi:10.1093/oxfordhb/9780199559053.013.0006
- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I., 2002. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol. Psychiatry, Social Anxiety: From Laboratory Studies to Clinical Practice* 51, 59–67. doi:10.1016/S0006-3223(01)01330-0
- Hayes, A.F., 2013. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*. The Guilford Press, New York, NY. doi:http://dx.doi.org/10.1111/jedm.12050
- Heany, S.J., van Honk, J., Stein, D.J., Brooks, S.J., 2016. A quantitative and qualitative review of the effects of testosterone on the function and structure of the human social-emotional brain. *Metab. Brain Dis.* 31, 157–167. doi:10.1007/s11011-015-9692-y

- Henckens, M.J.A.G., van Wingen, G.A., Joëls, M., Fernández, G., 2010. Time-dependent effects of corticosteroids on human amygdala processing. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 12725–12732. doi:10.1523/JNEUROSCI.3112-10.2010
- Herman, J.P., Ostrander, M.M., Mueller, N.K., Figueiredo, H., 2005. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 1201–1213. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.08.006
- Hermans, E.J., Putman, P., van Honk, J., 2006. Testosterone administration reduces empathetic behavior: a facial mimicry study. *Psychoneuroendocrinology* 31, 859–866. doi:10.1016/j.psyneuen.2006.04.002
- Hermans, E.J., Ramsey, N.F., van Honk, J., 2008. Exogenous testosterone enhances responsiveness to social threat in the neural circuitry of social aggression in humans. *Biol. Psychiatry* 63, 263–270. doi:10.1016/j.biopsych.2007.05.013
- Hjelmervik, H., Hausmann, M., Osnes, B., Westerhausen, R., Specht, K., 2014. Resting states are resting traits-an FMRI study of sex differences and menstrual cycle effects in resting state cognitive control networks. *PloS One* 9, e103492. doi:10.1371/journal.pone.0103492
- Hoptman, M.J., D'Angelo, D., Catalano, D., Mauro, C.J., Shehzad, Z.E., Kelly, A.M.C., Castellanos, F.X., Javitt, D.C., Milham, M.P., 2010. Amygdalofrontal Functional Disconnectivity and Aggression in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 36, 1020–1028. doi:10.1093/schbul/sbp012
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E.T., Morris, R.G., O'Doherty, J., Bullock, P.R., Polkey, C.E., 2003. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain J. Neurol.* 126, 1691–1712. doi:10.1093/brain/awg168
- Horowitz-Kraus, T., DiFrancesco, M., Kay, B., Wang, Y., Holland, S.K., 2015. Increased resting-state functional connectivity of visual- and cognitive-control brain networks after training in children with reading difficulties. *NeuroImage Clin.* 8, 619–630. doi:10.1016/j.nicl.2015.06.010
- Iidaka, T., Omori, M., Murata, T., Kosaka, H., Yonekura, Y., Okada, T., Sadato, N., 2001. Neural Interaction of the Amygdala with the Prefrontal and Temporal Cortices in the Processing of Facial Expressions as Revealed by fMRI. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 1035–1047. doi:10.1162/089892901753294338
- Jiménez, M., Aguilar, R., Alvero-Cruz, J.R., 2012. Effects of victory and defeat on testosterone and cortisol response to competition: Evidence for same response patterns in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1577–1581. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.02.011
- Johnson, L.R., Farb, C., Morrison, J.H., McEwen, B.S., LeDoux, J.E., 2005. Localization

- of glucocorticoid receptors at postsynaptic membranes in the lateral amygdala. *Neuroscience* 136, 289–299. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.06.050
- Keevil, B., MacDonald, P., Macdowall, W., Lee, D., Wu, F., 2014. Salivary Testosterone Measurement by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in Adult Males and Females. *Ann. Clin. Biochem.* 51, 368–378. doi:10.1177/0004563213506412
- Kim, Y.J., Cha, E.J., Kim, S.M., Kang, K.D., Han, D.H., 2015. The Effects of Taekwondo Training on Brain Connectivity and Body Intelligence. *Psychiatry Investig.* 12, 335–340. doi:10.4306/pi.2015.12.3.335
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., 1999. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom. Med.* 61, 154–162.
- Kleine, Bernhard, R., Winfried G., 2014. *Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie*, 3. ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Krämer, U.M., Jansma, H., Tempelmann, C., Münte, T.F., 2007. Tit-for-tat: the neural basis of reactive aggression. *NeuroImage* 38, 203–211. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.029
- Krämer, U.M., Riba, J., Richter, S., Münte, T.F., 2011. An fMRI study on the role of serotonin in reactive aggression. *PloS One* 6, e27668. doi:10.1371/journal.pone.0027668
- Kringelbach, M.L., Rolls, E.T., 2004. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog. Neurobiol.* 72, 341–372. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.03.006
- Lau, M.A., Pihl, R.O., Peterson, J.B., 1995. Provocation, acute alcohol intoxication, cognitive performance, and aggression. *J. Abnorm. Psychol.* 104, 150–155.
- Laudat, M.H., Cerdas, S., Fournier, C., Guiban, D., Guilhaume, B., Luton, J.P., 1988. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66, 343–348. doi:10.1210/jcem-66-2-343
- Liverman, C.T., Blazer, D.G., 2004. *Testosterone and Aging: Clinical Research Directions*. (Committee on Assessing the Need for Clinical Trials of Testosterone Replacement Therapy). National Academies Press (US), Washington (DC).
- Lovallo, W.R., Robinson, J.L., Glahn, D.C., Fox, P.T., 2010. Acute effects of hydrocortisone on the human brain: an fMRI study. *Psychoneuroendocrinology* 35, 15–20. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.09.010
- Luppino, D., Moul, C., Hawes, D.J., Brennan, J., Dadds, M.R., 2014. Association between a polymorphism of the vasopressin 1B receptor gene and aggression in children.

- Psychiatr. Genet. 24, 185–190. doi:10.1097/YPG.0000000000000036
- Manuck, S.B., Marsland, A.L., Flory, J.D., Gorka, A., Ferrell, R.E., Hariri, A.R., 2010. Salivary testosterone and a trinucleotide (CAG) length polymorphism in the androgen receptor gene predict amygdala reactivity in men. *Psychoneuroendocrinology* 35, 94–104. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.04.013
- Maron-Katz, A., Vaisvaser, S., Lin, T., Hendler, T., Shamir, R., 2016. A large-scale perspective on stress-induced alterations in resting-state networks. *Sci. Rep.* 6. doi:10.1038/srep21503
- Matsui, F., Koh, E., Yamamoto, K., Sugimoto, K., Sin, H.-S., Maeda, Y., Honma, S., Namiki, M., 2009. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay for simultaneous measurement of salivary testosterone and cortisol in healthy men for utilization in the diagnosis of late-onset hypogonadism in males. *Endocr. J.* 56, 1083–1093.
- Matsuo, K., Nicoletti, M., Nemoto, K., Hatch, J.P., Peluso, M.A.M., Nery, F.G., Soares, J.C., 2009. A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum. Brain Mapp.* 30, 1188–1195. doi:10.1002/hbm.20588
- Mazur, A., 1985. A Biosocial Model of Status in Face-to-Face Primate Groups. *Soc. Forces* 64, 377–402. doi:10.2307/2578647
- Mazur, A., Booth, A., 1998. Testosterone and dominance in men. *Behav. Brain Sci.* 21, 353-363; discussion 363-397.
- Mazur, A., Booth, A., Dabbs, J.M., 1992. Testosterone and Chess Competition. *Soc. Psychol. Q.* 55, 70–77. doi:10.2307/2786687
- Mazur, A., Lamb, T.A., 1980. Testosterone, status, and mood in human males. *Horm. Behav.* 14, 236–246. doi:10.1016/0018-506X(80)90032-X
- McCloskey, M.S., Phan, K.L., Angstadt, M., Fettich, K.C., Keedy, S., Coccaro, E.F., 2016. Amygdala hyperactivation to angry faces in intermittent explosive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 79, 34–41. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.04.006
- Mehta, P.H., Beer, J., 2010. Neural mechanisms of the testosterone-aggression relation: the role of orbitofrontal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2357–2368. doi:10.1162/jocn.2009.21389
- Mehta, P.H., Prasad, S., 2015. The dual-hormone hypothesis: a brief review and future research agenda. *Curr. Opin. Behav. Sci., Social behavior* 3, 163–168. doi:10.1016/j.cobeha.2015.04.008
- Molenberghs, P., Mesulam, M.M., Peeters, R., Vandenberghe, R.R.C., 2007. Remapping Attentional Priorities: Differential Contribution of Superior Parietal Lobule and Intraparietal Sulcus. *Cereb. Cortex* 17, 2703–2712. doi:10.1093/cercor/bhl179

- Molholm, S., Sehatpour, P., Mehta, A.D., Shpaner, M., Gomez-Ramirez, M., Ortigue, S., Dyke, J.P., Schwartz, T.H., Foxe, J.J., 2006. Audio-visual multisensory integration in superior parietal lobule revealed by human intracranial recordings. *J. Neurophysiol.* 96, 721–729. doi:10.1152/jn.00285.2006
- Montoya, E.R., Terburg, D., Bos, P.A., van Honk, J., 2012. Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motiv. Emot.* 36, 65–73. doi:10.1007/s11031-011-9264-3
- Nelson, R.J., Trainor, B.C., 2007. Neural mechanisms of aggression. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 536–546. doi:10.1038/nrn2174
- Newman, S.W., 1999. The medial extended amygdala in male reproductive behavior. A node in the mammalian social behavior network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 242–257.
- Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J., Gabrieli, J.D.E., 2002. Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J. Cogn. Neurosci.* 14, 1215–1229. doi:10.1162/089892902760807212
- Ochsner, K.N., Ray, R.D., Cooper, J.C., Robertson, E.R., Chopra, S., Gabrieli, J.D.E., Gross, J.J., 2004. For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage* 23, 483–499. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.06.030
- Oliveira, T., Gouveia, M.J., Oliveira, R.F., 2009. Testosterone responsiveness to winning and losing experiences in female soccer players. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1056–1064. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.02.006
- Osaka, N., Osaka, M., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H., Shibasaki, H., 2004. The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. *NeuroImage* 21, 623–631. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.069
- Pavlov, K.A., Chistiakov, D.A., Chekhonin, V.P., 2012. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J. Appl. Genet.* 53, 61–82. doi:10.1007/s13353-011-0069-6
- Perogamvros, I., Lj, O., J, N.-P., Dw, R., Pj, T., Bg, K., 2009. Simultaneous measurement of cortisol and cortisone in human saliva using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application in basal and stimulated conditions. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 877, 3771–3775. doi:10.1016/j.jchromb.2009.09.014
- Pessoa, L., 2008. On the relationship between emotion and cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 148–158. doi:10.1038/nrn2317
- Peters, S., Jolles, D.J., Van Duijvenvoorde, A.C.K., Crone, E.A., Peper, J.S., 2015. The link

- between testosterone and amygdala-orbitofrontal cortex connectivity in adolescent alcohol use. *Psychoneuroendocrinology* 53, 117–126.  
doi:10.1016/j.psyneuen.2015.01.004
- Phelps, E.A., LeDoux, J.E., 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48, 175–187.  
doi:10.1016/j.neuron.2005.09.025
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R., 2003. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry* 54, 504–514.
- Popma, A., Vermeiren, R., Geluk, C.A.M.L., Rinne, T., van den Brink, W., Knol, D.L., Jansen, L.M.C., van Engeland, H., Doreleijers, T.A.H., 2007. Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. *Biol. Psychiatry* 61, 405–411. doi:10.1016/j.biopsych.2006.06.006
- Poustka, L., Maras, A., Hohm, E., Fellingner, J., Holtmann, M., Banaschewski, T., Lewicka, S., Schmidt, M.H., Esser, G., Laucht, M., 2010. Negative association between plasma cortisol levels and aggression in a high-risk community sample of adolescents. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 117, 621–627.  
doi:10.1007/s00702-010-0386-7
- Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H., 2003. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28, 916–931.
- Qiao, Y., Mei, Y., Du, X., Xie, B., Shao, Y., 2016. Reduced brain activation in violent adolescents during response inhibition. *Sci. Rep.* 6. doi:10.1038/srep21318
- Räsänen, P., Hakko, H., Visuri, S., Paanila, J., Kapanen, P., Suomela, T., Tiihonen, J., 1999. Serum testosterone levels, mental disorders and criminal behaviour. *Acta Psychiatr. Scand.* 99, 348–352.
- Rivier, C., Rivest, S., 1991. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biol. Reprod.* 45, 523–532.
- Rosazza, C., Minati, L., 2011. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol. Sci.* 32, 773–785. doi:10.1007/s10072-011-0636-y
- Rosell, D.R., Siever, L.J., 2015. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr.* 20, 254–279. doi:10.1017/S109285291500019X
- Ross, S.R., Millis, S.R., Bonebright, T.L., Bailey, S.E., 2002. Confirmatory factor analysis of the Behavioral Inhibition and Activation Scales. *Personal. Individ. Differ.* 33, 861–865. doi:10.1016/S0191-8869(01)00196-9



- Roy, A.K., Shehzad, Z., Margulies, D.S., Kelly, A.M.C., Uddin, L.Q., Gotimer, K., Biswal, B.B., Castellanos, F.X., Milham, M.P., 2009. Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI. *NeuroImage* 45, 614–626. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.030
- Sala-Llonch, R., Peña-Gómez, C., Arenaza-Urquijo, E.M., Vidal-Piñeiro, D., Bargalló, N., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., 2012. Brain connectivity during resting state and subsequent working memory task predicts behavioural performance. *Cortex* 48, 1187–1196. doi:10.1016/j.cortex.2011.07.006
- Salonia, A., Pontillo, M., Nappi, R.E., Zanni, G., Fabbri, F., Scavini, M., Daverio, R., Gallina, A., Rigatti, P., Bosi, E., Bonini, P.A., Montorsi, F., 2008. Menstrual cycle-related changes in circulating androgens in healthy women with self-reported normal sexual function. *J. Sex. Med.* 5, 854–863. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00791.x
- Sandi, C., Haller, J., 2015. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 290–304. doi:10.1038/nrn3918
- Sarkey, S., Azcoitia, I., Garcia-Segura, L.M., Garcia-Ovejero, D., DonCarlos, L.L., 2008. Classical androgen receptors in non-classical sites in the brain. *Horm. Behav.* 53, 753–764. doi:10.1016/j.yhbeh.2008.02.015
- Schultheiss, O., Stanton, S., 2009. Assessment of Salivary Hormones, in: *Methods in Social Neuroscience*. Guilford Publications.
- Schultz, D.H., Balderston, N.L., Helmstetter, F.J., 2012. Resting-state connectivity of the amygdala is altered following Pavlovian fear conditioning. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 242. doi:10.3389/fnhum.2012.00242
- Schulz, K.P., Clerkin, S.M., Halperin, J.M., Newcorn, J.H., Tang, C.Y., Fan, J., 2009. Dissociable neural effects of stimulus valence and preceding context during the inhibition of responses to emotional faces. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2821–2833. doi:10.1002/hbm.20706
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., Perner, J., 2014. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 42, 9–34. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.01.009
- Schutter, D.J.L.G., van Honk, J., 2005. Salivary cortisol levels and the coupling of midfrontal delta-beta oscillations. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 55, 127–129. doi:10.1016/j.ijpsycho.2004.07.003
- Schutter, D.J.L.G., van Honk, J., 2004. Decoupling of midfrontal delta-beta oscillations after testosterone administration. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 53, 71–73. doi:10.1016/j.ijpsycho.2003.12.012

- Shapleske, J., Rossell, S.L., Woodruff, P.W., David, A.S., 1999. The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 29, 26–49.
- Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C.S., Steinhauer, S.R., Thase, M.E., 2007. Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features. *Biol. Psychiatry* 61, 198–209. doi:10.1016/j.biopsych.2006.05.048
- Siever, L.J., 2008. Neurobiology of Aggression and Violence. *Am. J. Psychiatry* 165, 429–442. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07111774
- Simon, O., Mangin, J.-F., Cohen, L., Le Bihan, D., Dehaene, S., 2002. Topographical Layout of Hand, Eye, Calculation, and Language-Related Areas in the Human Parietal Lobe. *Neuron* 33, 475–487. doi:10.1016/S0896-6273(02)00575-5
- Sripada, R.K., King, A.P., Garfinkel, S.N., Wang, X., Sripada, C.S., Welsh, R.C., Liberzon, I., 2012. Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 37, 241–249. doi:10.1503/jpn.110069
- Stanton, S.J., Wirth, M.M., Waugh, C.E., Schultheiss, O.C., 2009. Endogenous testosterone levels are associated with amygdala and ventromedial prefrontal cortex responses to anger faces in men but not women. *Biol. Psychol.* 81, 118–122. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.03.004
- Streit, M., Ioannides, A.A., Liu, L., Wölwer, W., Dammers, J., Gross, J., Gaebel, W., Müller-Gärtner, H.W., 1999. Neurophysiological correlates of the recognition of facial expressions of emotion as revealed by magnetoencephalography. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 7, 481–491.
- Strüber, D., Lück, M., Roth, G., 2008. Sex, aggression and impulse control: an integrative account. *Neurocase* 14, 93–121. doi:10.1080/13554790801992743
- Suay, F., Salvador, A., González-Bono, E., Sanchís, C., Martínez, M., Martínez-Sanchis, S., Simón, V.M., Montoro, J.B., 1999. Effects of competition and its outcome on serum testosterone, cortisol and prolactin. *Psychoneuroendocrinology* 24, 551–566. doi:10.1016/S0306-4530(99)00011-6
- Summers, C.H., Larson, E.T., Ronan, P.J., Hofmann, P.M., Emerson, A.J., Renner, K.J., 2000. Serotonergic responses to corticosterone and testosterone in the limbic system. *Gen. Comp. Endocrinol.* 117, 151–159. doi:10.1006/gcen.1999.7408
- Summers, C.H., Winberg, S., 2006. Interactions between the neural regulation of stress and aggression. *J. Exp. Biol.* 209, 4581–4589. doi:10.1242/jeb.02565
- Taylor, S.E., Klein, L.C., Lewis, B.P., Gruenewald, T.L., Gurung, R.A., Updegraff, J.A., 2000. Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-

- flight. *Psychol. Rev.* 107, 411–429.
- Taylor, S.P., 1967. Aggressive behavior and physiological arousal as a function of provocation and the tendency to inhibit aggression. *J. Pers.* 35, 297–310. doi:10.1111/j.1467-6494.1967.tb01430.x
- Terburg, D., Morgan, B., van Honk, J., 2009. The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *Int. J. Law Psychiatry* 32, 216–223. doi:10.1016/j.ijlp.2009.04.008
- Tsigos, C., Chrousos, G.P., 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* 53, 865–871.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15, 273–289. doi:10.1006/nimg.2001.0978
- Vaisvaser, S., Lin, T., Admon, R., Podlipsky, I., Greenman, Y., Stern, N., Fruchter, E., Wald, I., Pine, D.S., Tarrasch, R., Bar-Haim, Y., Hendler, T., 2013. Neural traces of stress: cortisol related sustained enhancement of amygdala-hippocampal functional connectivity. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 313. doi:10.3389/fnhum.2013.00313
- van Honk, J., Harmon-Jones, E., Morgan, B.E., Schutter, D.J.L.G., 2010. Socially explosive minds: the triple imbalance hypothesis of reactive aggression. *J. Pers.* 78, 67–94. doi:10.1111/j.1467-6494.2009.00609.x
- van Honk, J., Peper, J.S., Schutter, D.J.L.G., 2005. Testosterone reduces unconscious fear but not consciously experienced anxiety: implications for the disorders of fear and anxiety. *Biol. Psychiatry* 58, 218–225. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.003
- van Honk, J., Schutter, D.J.L.G., 2007. Testosterone reduces conscious detection of signals serving social correction: implications for antisocial behavior. *Psychol. Sci.* 18, 663–667. doi:10.1111/j.1467-9280.2007.01955.x
- van Honk, J., Schutter, D.J.L.G., 2006. Unmasking feigned sanity: a neurobiological model of emotion processing in primary psychopathy. *Cognit. Neuropsychiatry* 11, 285–306. doi:10.1080/13546800500233728
- van Honk, J., Schutter, D.J.L.G., Hermans, E.J., Putman, P., 2003. Low cortisol levels and the balance between punishment sensitivity and reward dependency. *Neuroreport* 14, 1993–1996. doi:10.1097/01.wnr.0000091690.72892.ec
- van Honk, J., Schutter, D.J.L.G., Hermans, E.J., Putman, P., Tuiten, A., Koppeschaar, H., 2004. Testosterone shifts the balance between sensitivity for punishment and reward in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 29, 937–943. doi:10.1016/j.psyneuen.2003.08.007

- van Honk, J., Tuiten, A., Verbaten, R., van den Hout, M., Koppeschaar, H., Thijssen, J., de Haan, E., 1999. Correlations among salivary testosterone, mood, and selective attention to threat in humans. *Horm. Behav.* 36, 17–24.  
doi:10.1006/hbeh.1999.1521
- van Marle, H.J.F., Hermans, E.J., Qin, S., Fernández, G., 2010. Enhanced resting-state connectivity of amygdala in the immediate aftermath of acute psychological stress. *NeuroImage* 53, 348–354. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.070
- van Wingen, G., Mattern, C., Verkes, R.J., Buitelaar, J., Fernández, G., 2010. Testosterone reduces amygdala-orbitofrontal cortex coupling. *Psychoneuroendocrinology* 35, 105–113. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.09.007
- van Wingen, G.A., Zylicz, S.A., Pieters, S., Mattern, C., Verkes, R.J., Buitelaar, J.K., Fernández, G., 2009. Testosterone increases amygdala reactivity in middle-aged women to a young adulthood level. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 34, 539–547. doi:10.1038/sj.npp.2008.2
- Veer, I.M., Oei, N.Y.L., Spinhoven, P., van Buchem, M.A., Elzinga, B.M., Rombouts, S.A.R.B., 2012. Endogenous cortisol is associated with functional connectivity between the amygdala and medial prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1039–1047. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.12.001
- Vermeulen, A., 1998. Plasma androgens in women. *J. Reprod. Med.* 43, 725–733.
- Viau, V., 2002. Functional cross-talk between the hypothalamic-pituitary-gonadal and -adrenal axes. *J. Neuroendocrinol.* 14, 506–513.
- Vitiello, B., Stoff, D.M., 1997. Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 307–315.  
doi:10.1097/00004583-199703000-00008
- Volman, I., Borries, A.K.L. von, Bulten, B.H., Verkes, R.J., Toni, I., Roelofs, K., 2016. Testosterone Modulates Altered Prefrontal Control of Emotional Actions in Psychopathic Offenders. *eNeuro* 3, ENEURO.0107-15.2016.  
doi:10.1523/ENEURO.0107-15.2016
- Volman, I., Toni, I., Verhagen, L., Roelofs, K., 2011. Endogenous Testosterone Modulates Prefrontal–Amygdala Connectivity during Social Emotional Behavior. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 21, 2282–2290. doi:10.1093/cercor/bhr001
- von Collani, G., Werner, R., 2005. Self-related and motivational constructs as determinants of aggression. *Personal. Individ. Differ.* 38, 1631–1643.  
doi:10.1016/j.paid.2004.09.027
- von der Pahlen, B., 2005. The role of alcohol and steroid hormones in human aggression. *Vitam. Horm.* 70, 415–437. doi:10.1016/S0083-6729(05)70014-5

- von der Pahlen, B., Sarkola, T., Seppa, K., Eriksson, C.J.P., 2002. Testosterone, 5 alpha-dihydrotestosterone and cortisol in men with and without alcohol-related aggression. *J. Stud. Alcohol* 63, 518–526.
- Weitzman, E.D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T.F., Hellman, L., 1971. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33, 14–22. doi:10.1210/jcem-33-1-14
- Wood, J.N., Grafman, J., 2003. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 139–147. doi:10.1038/nrn1033
- Zilbovicius, M., Meresse, I., Chabane, N., Brunelle, F., Samson, Y., Boddaert, N., 2006. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends Neurosci., Nature and nurture in brain development and neurological disorders* 29, 359–366. doi:10.1016/j.tins.2006.06.004
- Zilioli, S., Watson, N.V., 2012. The hidden dimensions of the competition effect: Basal cortisol and basal testosterone jointly predict changes in salivary testosterone after social victory in men. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1855–1865. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.022
- Zimmerman, Y., Eijkemans, M.J.C., Coelingh Bennink, H.J.T., Blankenstein, M.A., Fauser, B.C.J.M., 2014. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 20, 76–105. doi:10.1093/humupd/dmt038

## 9. Anhang

### A Tabelle 3

Korrelation nach Pearson mit Aggression	p	Korrelation nach Pearson mit T <sub>prä</sub>	p
Körperliches Wohlbefinden	0.846		0.186
Psychisches Wohlbefinden	0.222		0.492
Stresslevel	0.310		0.191
BIS/ BAS Skala (M, SD)			
BIS	0.650		0.661
BAS <sub>gesamt</sub>	0.707		0.089
AQ Gesamtscore	0.371		0.544

**Tabelle 3.** Korrelation von Aggression und T<sub>prä</sub> mit Variablen aus den Fragebögen.

Aufgeführt sind lediglich die p-Werte, es ergaben sich keine Signifikanzen.

Anmerkungen: AQ – *Aggression Questionnaire*, BIS/ BAS – *Behavioral Inhibition/ Activation System*.

## B Studienmaterialien

### B1 Anleitungen

#### *Anleitung zur Sammlung der Speichelproben*

Wir bitten Sie darum, an einem beliebigen Wochentag vier Speichelproben zu entnehmen. Da wir die „natürliche“ Konzentration einiger Hormone messen wollen, bitten wir Sie, an diesem Tag auf intensive körperliche Arbeit und große Mahlzeiten zu verzichten. Bitte sammeln Sie die Proben auch nicht an einem ungewöhnlich stressigen Tag (z. B. dem Tag einer Prüfung).

Folgen Sie bitte diesen Empfehlungen:

1. Achten Sie auf mindestens eine Stunde Abstand zwischen der letzten Mahlzeit bzw. dem Zähneputzen und der Entnahme der Speichelprobe.
2. Bitte benutzen Sie keine den Speichelfluss stimulierenden Mittel wie Kaugummi, Zitronensaft, Kristallzucker etc.
3. Trinken Sie keinen Alkohol innerhalb von 12 Stunden vor Probenentnahme.

4. Vermeiden Sie Zahnbehandlungen (Zahnarztbesuch) in den 48 Stunden vor den Probenentnahmen.
5. Spülen Sie Ihren Mund 10-15 Minuten vor den Probenentnahmen mit Wasser.

Die Proben sollten zu folgenden Zeiten entnommen werden:

1. Zeit des Erwachens (HAGG\_XX\_1)
2. 30 Minuten nach dem Erwachen (HAGG\_XX\_2)
3. 1 Stunde nach dem Erwachen (HAGG\_XX\_3)
4. Zwischen 18 und 20 Uhr (HAGG\_XX\_4)

Jedes Mal, wenn Sie eine Probe entnehmen, gehen Sie bitte wie folgt vor:

Schritt 1: Schließen Sie die Augen und stellen Sie sich Ihr Lieblingsessen vor.

Schritt 2: Bewegen Sie Ihren Kiefer langsam, als wenn Sie dieses Essen kauen würden. Sammeln Sie den Speichel unter der Zunge.

Schritt 3: Platzieren Sie den Trinkhalm im Röhrchen und umschließen Sie das andere Ende mit Ihrem Mund. Dann drücken Sie mit nach vorne geneigtem Kopf den Speichel durch den Halm ins Röhrchen.

Schritt 4: Wiederholen Sie die Prozedur, bis das Röhrchen mit mindestens 3 ml reinem Speichel (nicht Schaum) aufgefüllt ist.

Schritt 5: Lagern Sie das Röhrchen an einem trockenen und kühlen Ort (Kühlschrank). Den Halm können Sie wegwerfen.

#### *Anleitung für die resting-state-fMRT*

Wir werden eine Messung in Ruhe durchführen. Bitte versuchen Sie, Ihren Kopf so ruhig wie möglich zu halten, schließen Sie die Augen und entspannen Sie sich.

---

*Anleitung für den STAP*

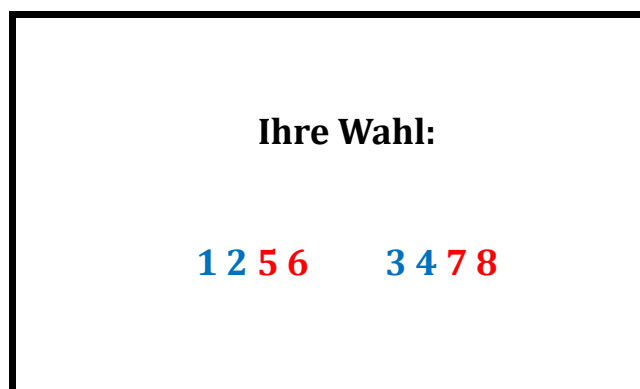
Liebe Versuchsperson,

im folgenden Versuch werden Sie ein Reaktionszeitenspiel gegen eine andere Versuchsperson spielen. Dabei sollen Sie versuchen, schneller zu sein als Ihr „Gegner“.

Wir wollen untersuchen, wie sich die Leistungsentwicklung im Laufe des Spiels dadurch beeinflussen lässt, dass der Wettkampfcharakter des Spiels besonders betont wird. Dazu wird nach jedem Durchlauf der Verlierer durch den Gewinner mit einem unangenehmen Ton bestraft. Dabei können beide Teilnehmer zu Beginn jedes Durchgangs entscheiden, wie laut der Ton sein soll (auf acht Stufen von 1-8), wenn der andere verliert. Außerdem sind beide Spieler per Webcam miteinander verbunden.

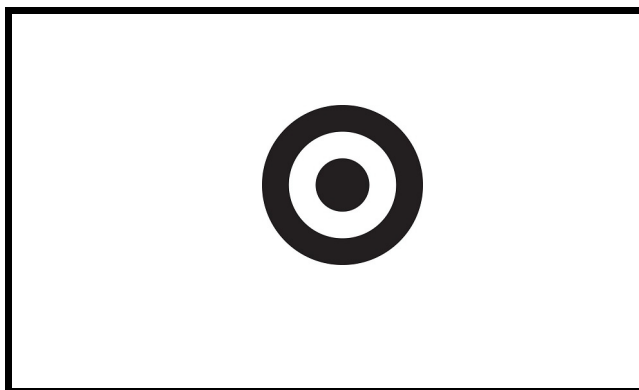
Der **Versuchsablauf** wird so aussehen:

Zunächst wählen beide Spieler eine Strafstärke aus, für den Fall, dass sie gewinnen. Die Stufe 1 entspricht dabei dem leisesten Ton, Stufe 8 dem lautesten. Beide Gegner wählen nacheinander eine Strafe aus (es beginnt jeweils der Spieler außerhalb des Scanners), Sie können zu diesem Zeitpunkt aber noch nicht sehen, welche Strafe Ihr Gegner gewählt hat.

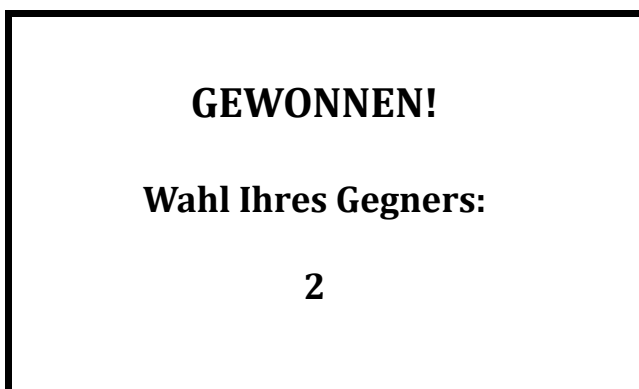


Als nächstes kommt ein „!“ als "Warnhinweis" und kurz danach das Bild einer Zielscheibe. Sobald dieses Bild erscheint, müssen Sie so schnell wie möglich eine beliebige Taste drücken.





Nach einer kurzen Pause wird Ihnen mitgeteilt, ob Sie gewonnen oder verloren haben. Gleichzeitig wird Ihnen mitgeteilt, welche Lautstärke Ihr Gegner gewählt hat (zum Beispiel die 2).



Haben Sie verloren, werden Sie mit dem Ton in der von Ihrem Gegner gewählten Lautstärke bestraft. Haben Sie gewonnen, wird Ihr Gegner mit dem Ton in der von Ihnen gewählten Lautstärke bestraft.

Zwischendurch gibt es immer wieder längere Pausen, während derer ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms zu sehen ist. Während dieser Pausen können Sie sich entspannen und müssen nichts tun.

Während des Spiels sind beide Spieler per Webcam miteinander verbunden. Der Spieler im Scanner kann seinen Gegner am Anfang jedes Durchlaufes sehen, während dieser die Strafe auswählt. Andersherum ist es leider nicht möglich, den Spieler im Scanner zu filmen.

Es wird zunächst einen kurzen Übungsblock geben. Dann folgen drei Blöcke des Spiels mit jeweils 20 Durchläufen. Insgesamt werden Sie etwa 30 Minuten lang spielen.

## B2 Fragebogenbeispiele

Versuchsleiter: \_\_\_\_\_

Datum:

Probandencode:

Alter: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ m w; Nationalität \_\_\_\_\_

Bildungsstand (Schulart/Ausbild.-jahre/Beruf): \_\_\_\_\_

Nikotin Ja Nein; Anz. pro Tag? \_\_\_\_\_

Kaffee zuletzt? \_\_\_\_\_ wie viel? \_\_\_\_\_ täglich? \_\_\_\_\_

Alkohol zuletzt? \_\_\_\_\_ wie viel? \_\_\_\_\_ täglich? \_\_\_\_\_

Drogenkonsum Ja Nein \_\_\_\_\_

Brille oder Kontaktlinsen:  Ja  Nein Dioptrien: LI \_\_\_\_\_ RE \_\_\_\_\_

Weitere Augenprobleme?  Ja  Nein \_\_\_\_\_

Psychiatrische Vorerkrankung?  Ja  Nein \_\_\_\_\_

Familiäre psychiatrische Vorgeschichte?  Ja  Nein \_\_\_\_\_

Weitere Erkrankungen?  Ja  Nein \_\_\_\_\_ familiär? \_\_\_\_\_

Medikation  Ja  Nein \_\_\_\_\_

Physisches Wohlbefinden (1 = sehr schlecht, 10 = sehr gut)? .....1--2--3--4--5--6--7--8--9--10

Psychisches Wohlbefinden (1 = sehr schlecht, 10 = sehr gut)? ..... 1--2--3--4--5--6--7--8--9--10

Stressbelastung (1 = sehr niedrig, 10 = sehr hoch)? ..... 1--2--3--4--5--6--7--8--9--10

### Händigkeit (nach Oldfield, 1997)

Bitte machen Sie einmal vor, wie Sie ...

... schreiben lo ro ... zeichnen lo ro ... einen Ball werfen lo ro ... mit einer Schere schneiden lo ro ... sich

die Zähne putzen lo ro ... mit dem Messer Brot schneiden lo ro ... mit dem Löffel essen lo ro ... mit dem

Besen Fegen lo ro ... ein Streichholz anzünden lo ro ... den Deckel von einer Dose schrauben lo ro ;

Händigkeit der Mutter? lo ro ...des Vater? lo ro ...sonst Linkshänder in der Familie? jo no

$LQ = (R-L) / (R+L) \times 100$

VP-Nummer: \_\_\_\_\_

AF-BP

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen. Bitte lesen Sie sich jede Aussage aufmerksam durch und kreuzen dann auf der zugehörigen Antwortskala an, wie stark diese Aussage auf Sie zutrifft. Dabei bedeutet

1 = völlig unzutreffend  
4 = eher zutreffend

2 = eher unzutreffend  
5 = völlig zutreffend.

3 = weder noch

- |   |                   |
|---|-------------------|
| 1. Manchmal verzehrt mich Eifersucht.   | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 2. Ich bin schon so ausgerastet, dass ich Gegenstände zerschlagen habe.                 | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 3. Wenn Leute besonders nett zu mir sind, frage ich mich, was sie von mir wollen.       | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 4. Manchmal kann ich dem Verlangen, eine andere Person zu schlagen, nicht widerstehen.  | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 5. Ich sage meinen Freunden offen, wenn ich anderer Meinung bin als sie.                | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 6. Ich rege mich schnell auf, aber mein Ärger verraucht auch wieder schnell.            | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 7. Ich werde häufiger in Schlägereien verwickelt als andere.                            | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 8. Manchmal spielt mir das Leben übel mit.  | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 9. Wenn ich frustriert bin, zeige ich meine Verärgerung.                                | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 10. Es passiert mir oft, dass ich mit anderen nicht übereinstimme.                      | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 11. Wenn ich nur entsprechend gereizt werde, kann ich jemand anderen durchaus schlagen. | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |
| 12. Manchmal habe ich das Gefühl, dass andere hinter meinem Rücken über mich lachen.    | 1 – 2 – 3 – 4 – 5 |

- 
13. Ich brause manchmal wegen Nichtigkeiten auf. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
14. Wenn mich jemand schlägt, schlage ich zurück. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
15. Wenn mich Leute verdrießen, sage ich ihnen, was ich über sie denke. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
16. Manchmal fühle ich mich wie ein Pulverfass, jederzeit bereit zu explodieren. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
17. Ich frage mich, warum ich manchmal so verbittert bin. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
18. Manche Leute haben mich schon so weit gebracht, dass wir uns geprügelt haben. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
19. Wenn andere mit mir nicht übereinstimmen, kann ich mich nicht zurückhalten, mit ihnen darüber zu streiten. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
20. Einige meiner Freunde halten mich für einen Hitzkopf. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
21. Gegenüber allzu freundlichen Fremden bin ich misstrauisch. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
22. Ich habe schon Leute bedroht, die ich gut kenne. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
23. Ich weiß, dass meine „Freunde“ hinter meinem Rücken über mich reden. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
24. Es fällt mir schwer, meinen Zorn zu kontrollieren. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
25. Glück scheinen immer nur die anderen zu haben. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
26. Meine Freunde sagen, ich sei etwas streitlustig. 1 – 2 – 3 – 4 – 5
27. Wenn es sein muss, verteidige ich meine Rechte auch mit Gewalt. 1 – 2 – 3 – 4 – 5

Vp-Nr.: \_\_\_\_\_

## BIS-BAS

Dieser Fragebogen enthält eine Reihe von Aussagen zu Ihrer Person. Lesen Sie jede Aussage, und kreuzen Sie dann in der Skala neben jeder Aussage an, ob Sie dieser Aussage zustimmen. Dabei haben Sie die Möglichkeit, durch Ankreuzen eines Kreises ○ zwischen vier Abstufungen zu wählen:

1. stimme völlig zu 2. stimme eher zu 3. lehne eher ab 4. lehne völlig ab

	stimme völlig Zu	stimme eher zu	lehne eher ab	lehne völlig ab
Selbst wenn mir etwas Schlimmes bevorsteht, empfinde ich kaum Angst oder Nervosität.	○	○	○	○
Häufig tue ich Dinge einfach nur, weil sie mir Spaß machen.	○	○	○	○
Ich fände es aufregend, einen Wettkampf zu gewinnen.	○	○	○	○
Ich habe Angst davor, Fehler zu machen.	○	○	○	○
Wenn ich denke, dass etwas Unangenehmes passieren wird, dann wühlt mich das meist ziemlich auf.	○	○	○	○
Ich handle oft ganz spontan.	○	○	○	○
Wenn mir etwas gut gelingt, dann möchte ich damit auch gerne weitermachen.	○	○	○	○
Wenn ich erreiche, was ich will, dann bin ich begeistert und voller Energie.	○	○	○	○
Ich sehne mich nach aufregenden Erlebnissen und neuen Eindrücken.	○	○	○	○

	stimme völlig Zu	stimme eher zu	lehne eher ab	lehne völlig ab
Wenn ich die Chance habe zu bekommen, was ich will, dann greife ich sofort zu.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich gerate ziemlich aus der Fassung, wenn ich glaube, dass jemand auf mich wütend ist.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin immer bereit, etwas Neues auszuprobieren, wenn ich glaube, dass es Spaß macht.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Um zu erreichen, was ich will, nehme ich auch Umwege in Kauf.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Im Vergleich zu meinen Freunden bin ich eigentlich weniger ängstlich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wenn ich etwas will, setze ich alles daran, es zu bekommen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich bin schon richtig begeistert, auch wenn sich nur andeutet, dass ich das Gewünschte bekomme.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wenn ich es auf etwas abgesehen habe, dann verfare ich nach dem Motto "Der Zweck heiligt die Mittel".	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Es verletzt mich ziemlich, wenn ich kritisiert oder ausgeschimpft werde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wenn mir etwas Gutes geschieht, berührt mich das stark.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

---

Vp.-Nr: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Ist Ihnen am Verhalten Ihres Gegners etwas Besonderes aufgefallen?

---

---

---

Haben Sie bei dem Spiel eine bestimmte Strategie verfolgt?

---

---

---

Was, glauben Sie, wurde in dieser Studie untersucht?

---

---

---

Haben Sie den Unterschied zwischen dem leisen und lauten Ton ausmachen können?

---

---

---

---

## B3 Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung

Wissenschaftliche Studie:

### Endokrine Einflussfaktoren auf neurale Korrelate von Verarbeitungsgeschwindigkeit

#### Informationsblatt für Probanden

Sehr geehrte Probandin,

vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie, bei der die Aktivität im Gehirn bei gesunden Frauen während einer Reaktionszeitaufgabe untersucht werden soll.

**Wir weisen darauf hin, dass die Teilnahme an diesem Versuch freiwillig ist. Eine Nichtteilnahme hat für Sie keine Nachteile. Der Versuch kann erst beginnen, nachdem Sie die anliegende Einwilligungserklärung unterzeichnet haben. Auch nach Unterzeichnung können Sie den Versuch jederzeit ohne Begründung und ohne Nachteile abbrechen.**

Während des Versuches werden Sie eine Aufgabe durchführen, bei der Sie auf bestimmte visuelle Stimuli mit Tastendrücker einzelner Finger reagieren sollen. Währenddessen wird Ihre Hirnaktivität gemessen. Daher ist es von großer Bedeutung, dass Sie sich auf diese Aufgabe konzentrieren und sie gewissenhaft ausführen.

Sie werden mit einem Kernspintomographen (MRT) untersucht, der auch in der klinischen Diagnostik Anwendung findet. Damit erhalten wir ein genaues Bild der Hirnstruktur und der Hirnaktivität. Selbstverständlich können Sie sich mit allen Fragen zu diesem Thema jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchungen, an die Mitarbeiter des Labors wenden.

Wir weisen darauf hin, dass Sie aus der Teilnahme an der Studie keinen Nutzen für die eigene Person haben. Die Untersuchungen dürfen erst beginnen, wenn Sie das Informationsblatt für Probanden gelesen und den Probandenfragebogen sowie die Einverständniserklärung ausgefüllt und unterschrieben haben.

#### **Zeitlicher Ablauf der Versuche**

Es wird zwei Untersuchungstage geben.

Am ersten Untersuchungstag wird eine MRT-Untersuchung durchgeführt, die etwa 20 Minuten dauert. Bei dieser Untersuchung wird keine Aufgabe im MRT-Scanner durchgeführt. Nach der Untersuchung wird die Durchführung der Entnahme der Speichelproben für die Cortisolmessungen erklärt. Darüber hinaus werden weitere psychologische Tests und Fragebögen durchgeführt, die ca. 30 Minuten dauern werden. An einem Tag danach sollen über den Tag verteilt 4 Mal Speichelproben von Ihnen genommen werden.



Am zweiten Untersuchungstag wird Blut entnommen für die Untersuchung des Testosteronspiegels. Es findet eine weitere Untersuchung im MR-Scanner statt, während der Sie eine Aufgabe bekommen, die Ihnen vom Versuchsleiter erklärt wird. Die Untersuchung dauert etwa 60 Minuten. Vor und nach der Untersuchung werden erneut Speichelproben für Cortisolbestimmungen entnommen.

### **Datenverarbeitung**

Die bei den Untersuchungen mit Ihnen gewonnenen Daten werden mit Computern weiterverarbeitet und sollen für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Die Verarbeitung und Veröffentlichung erfolgt in anonymisierter Form, damit ist eine Zuordnung zu Ihrer Person nicht möglich. Die Speicherung der Daten erfolgt auf Servern der Klinik für Neurologie, die gesichert sind und auf die von außen nicht zugegriffen werden kann. Für die Datenverarbeitung sind die Studienleiterin Prof. Krämer und die von ihr beauftragten Personen (namentlich Macià Buades-Rotger, MSc. und cand. med. Christin Engelke) verantwortlich.

### **Beschreibung des Messverfahrens Magnetresonanztomographie (MRT)**

Für die Untersuchungen müssen Sie sich auf eine Liege legen. Auf der Liege werden Sie dann langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben oder gefahren. Dort befinden Sie sich während der gesamten Untersuchung, die normalerweise < 60 Minuten dauert, in einem starken Magnetfeld, das für die Untersuchung benötigt wird. Während der eigentlichen Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder, die Sie weder spüren noch hören können, und sogenannte Magnetfeldgradienten, die sich als klopfendes oder piepsendes Geräusch bemerkbar machen, eingeschaltet. Während der gesamten Untersuchungen sollten Sie versuchen, möglichst ruhig liegen zu bleiben. Bei Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie müssen Sie zusätzlich einige Aufgaben erfüllen, die Ihnen zuvor vom Untersuchungsleiter erklärt werden. Auch bei diesen Untersuchungen ist es von großer Bedeutung, dass Sie sich wenig bewegen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf während einer funktionellen Magnetresonanztomographieuntersuchung mit Polstern und anderen Hilfsmitteln schmerzfrei fixiert. Die MRT ist ein weitverbreitetes Standardverfahren der bildgebenden Diagnostik, welches bei Einhaltung der Sicherheitsvorschriften nach heutigem Wissensstand keine schädigenden Nebenwirkungen verursacht. Ein Computer errechnet aus den aufgezeichneten Radiowellen die Schnittbilder, welche man fachlich auch als Tomogramme bezeichnet.

### **Mögliche Risiken der Methoden**

#### Risiken durch die Blutabnahme

Falls Sie blutverdünnende Medikamente einnehmen, kann dies zu einer verlängerten Blutungsdauer führen. In sehr seltenen Fällen kann es bei der Blutabnahme zu einer örtlichen Entzündung kommen. Sollte dies bei Ihnen auftreten, wenden Sie sich bitte an einen Arzt.

#### Risiken durch die MRT-Messung

Der Magnetresonanztomograph hält alle für die Sicherheit des Betriebes und insbesondere die Sicherheit der Probanden oder Patienten erforderlichen Grenzwerte ein. Es wurde

---

gemäß den geltenden Richtlinien vom TÜV einer Sicherheitsprüfung unterzogen und wird darüber hinaus in den vorgeschriebenen Intervallen überprüft. Dennoch müssen die nachfolgenden Punkte beachtet werden:

- (a) Herzschrittmacher können im Magnetfeld ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmachern nicht an den Untersuchungen teilnehmen.
- (b) Personen mit Cochlea-Implantaten, Neurostimulatoren, Defibrillatoren oder Pumpensystemen sollten nicht einem hohen Magnetfeld ausgesetzt werden, da es auch in diesen Fällen zu Risiken durch magnetische Kräfte oder Felder kommen kann.
- (c) Metallische Implantate und andere Fremdkörper wie Geschossteile können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen.
- (d) Auf ferromagnetische Gegenstände (z. B. Gegenstände, die Eisen oder Nickel enthalten) im Bereich des Magneten (z. B. Messer, Schraubenzieher, Münzen, Haarspangen, ...) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Die Gegenstände werden mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Versuchspersonen erheblich verletzen.
- (e) Kleine Metallsplitter im Auge können durch magnetische Kräfte bewegt oder gedreht werden und das Auge verletzen.
- (f) Bei einer Messung mit der Magnetresonanztomographie kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z. B. bei Radiosendern und Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen, aber nicht spürbaren Erwärmung des untersuchten Gewebes führen.
- (g) Bei großflächigen Tätowierungen kann es zu starken Erwärmungen kommen.
- (h) Das Schalten der Magnetfeldgradienten erzeugt als unerwünschten Nebeneffekt Lärm, der Schallpegel von über 100 dB (A) erreichen kann. Deshalb müssen Sie bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutzohrenstopfen tragen, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Schädigung des Hörsystems ausgeschlossen werden.

Wenn Sie noch nie an einer bildgebenden Untersuchung des Gehirns teilgenommen haben, ist es möglich, dass bei den Messungen Ihnen noch nicht bekannte, gegebenenfalls krankhafte Veränderungen des Gehirns entdeckt werden. Andererseits ist darauf hinzuweisen, dass bei der im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen durchgeführten Kernspintomographie nicht alle für eine vollständige klinische Beurteilung notwendige Untersuchungsgänge durchgeführt werden. Die Untersuchung ersetzt somit keine klinische Kernspintomographieuntersuchung. In Ihrem eigenen Interesse werden wir Sie informieren, wenn wir Veränderungen bei den Untersuchungen feststellen, damit Sie weitere Diagnostik veranlassen können. Sollten Sie eine solche Information nicht wünschen, können Sie an dieser Untersuchung nicht teilnehmen.

---

**Probanden-Einwilligungserklärung****Endokrine Einflussfaktoren auf neurale Korrelate von  
Verarbeitungsgeschwindigkeit**

Name der Probandin/des Probanden \_\_\_\_\_

Name der aufklärenden Person \_\_\_\_\_

Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie eingehend unterrichtet worden. Dazu lag mir ein Informationsblatt vor, in dem Erkrankungen und Zustände beschrieben sind, die eine Untersuchung ausschließen. Zu dem Ablauf und den möglichen Risiken konnte ich Fragen stellen; die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich willige hiermit in die Teilnahme an den Untersuchungen ein. **Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.**

Ich weiß, dass die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten mit Computern weiterverarbeitet und für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Hiermit bin ich einverstanden, wenn die Verarbeitung und Veröffentlichung in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Sollten bei den Untersuchungen Hinweise für das Bestehen eines krankhaften Prozesses gefunden werden, gebe ich hiermit mein Einverständnis, dass ich über diese Veränderungen informiert werde.

---

Ort	Datum	Unterschrift der Probandin/des Probanden
-----	-------	--

---

Ort	Datum	Unterschrift der Mitarbeiterin/des Mitarbeiters, die/der das Informationsgespräch geführt hat
-----	-------	--

## **C Ethikantrag und Finanzierung**

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck am 10.06.2014 genehmigt. Das Aktenzeichen lautet 14-113.

Die Studie wurde mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziert. Die Förderungsnummer lautet KR3691/5-1.

## **D Eidesstattliche Erklärung**

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit erkläre ich, Christin Engelke, geboren am 31.10.1988 in Schwerin, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel

„Die *resting-state*-Konnektivität der basolateralen Amygdala in Abhängigkeit von Testosteron und Aggression“

eigenständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst habe. Ich versichere, dass jegliche Hilfsmittel sowie die verwendete Literatur angegeben sind. Sinnhaft oder wörtlich übernommene Textstellen aus anderen Veröffentlichungen sind im Text kenntlich gemacht. Wissenschaftlich betreut wurde die Arbeit von Frau Prof. Dr. rer. nat. Ulrike M. Krämer, Professorin für Kognitive Neurowissenschaften und Lehrbeauftragte der Psychologie an der Universität zu Lübeck.

Die Dissertation ist bisher weder in der vorgelegten noch in einer anderen Form an der Universität zu Lübeck oder an einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht worden. Bisher wurden keine Promotionsversuche vorgenommen.

---

Lübeck, den 12.10.2017

Christin Engelke

## 10. Danksagung

Ich möchte mich vordergründig bei Prof. Dr. rer. nat. Ulrike M. Krämer für das in mich gesetzte Vertrauen, die gute Betreuung dieser Arbeit und die stets konstruktive und zeitnahe Kritik bedanken.

Ich bedanke mich außerdem bei Prof. Dr. med. Thomas F. Münte für die Ermöglichung dieser Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik für Neurologie.

Ein ebenso herzlicher Dank gilt Macià Buades-Rotger, M. Sc., meinem unverzichtbaren Partner in der Datenerhebung und wertvollen Ansprechpartner bei Fragen zur Analyse der Daten. Ich habe seine geduldigen Erklärungen, seine Erreichbarkeit und Verlässlichkeit sowie die humoristischen Auflockerungen zwischendurch sehr zu schätzen gelernt.

Ich danke Dipl.-Ing. Christian Erdmann, Susanne Schellbach und Dr. med. Matthias Liebrand für die technische Unterstützung bei der Datenerhebung im Scanner und Alice Nöh für ihre Teilhabe als Schauspiel-Probandin und ihren flexiblen Zeitplan.

Des Weiteren möchte ich allen nicht namentlich genannten Mitgliedern der Arbeitsgruppe *Kognitive Neurowissenschaften* meinen Dank für eine angenehme Arbeitsatmosphäre aussprechen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie für die finanzielle und räumliche Unterstützung bedanken, ohne die vieles schwieriger gewesen wäre. Ein herzliches Dankeschön gilt auch Carla Leukel für immer guten Zuspruch, fleißiges Korrekturlesen und ihre unvergleichliche Motivationsgabe.

## 11. Lebenslauf

Christin Engelke,

geboren am 31.10.1988  
in Schwerin



### *Schulbildung*

Juni 2008                      Allgemeine Hochschulreife am Gymnasium Gadebusch

### *Studium*

2009 bis 2010                Studium der Publizistik- und Kommunikationswissenschaften an der  
Freien Universität Berlin, Abbruch und Studiengangwechsel

2010 bis 2017                Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

September 2012                      Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Juli bis Dezember 2013                ERASMUS-Semester in Reykjavik, Island

Oktober 2015 bis April 2016                Urlaubssemester, soziale Arbeit in Lima (Peru)

April 2016                                Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Mai 2016 bis April 2017                Praktisches Jahr in Biel (Schweiz), Lübeck  
und Hamburg, Wahlfach: Rechtsmedizin

Juni 2017                                 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2014 bis 2017                Zeitraum der Dissertation

November 2014 bis Juli 2015                Experimentelle Phase

April bis Oktober 2017                Datenauswertung und Verfassen der  
Dissertationsschrift

## 12. Publikationen

Buades-Rotger, M., Engelke, C., Beyer, F., Keevil, B.G., Brabant, G., Krämer, U.M., 2016. Endogenous testosterone is associated with lower amygdala reactivity to angry faces and reduced aggressive behavior in healthy young women. *Sci. Rep.* 6. doi:10.1038/srep38538

Das folgende Manuskript ist zur Veröffentlichung eingereicht bei *Brain Imaging and Behavior*:

Buades-Rotger, M., Engelke, C., Krämer, U.M., 2017. Trait and state patterns of basolateral amygdala connectivity at rest are related to endogenous testosterone and aggression in healthy young women.