

Geschlechtsspezifische Effekte von Estradiol auf ökonomische Entscheidungen am Beispiel des Ultimatumspiels

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Frederike Gerling, geb. Pape

aus Greven

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. René Hurlemann
2. Gutachter: Prof. Dr. Rainer Surges, MHBA

Tag der mündlichen Prüfung: 17.09.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Meiner Familie und all jenen, die für mich wie Familie sind.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	9
1.1	Geschlechtsdimorphismen in der Medizin	10
1.2	Estrogen	13
1.2.1	Physiologische Bedeutung des Estradiols	16
1.2.2	Estrogenrezeptoren	18
1.2.3	Wirkung von Estrogen	20
1.3	Ökonomische Entscheidungsfindung	21
1.3.1	Das Ultimatumspiel	22
1.3.2	Framing-Effekt	24
1.3.3	Delay Discounting	24
1.4	Ziele der Untersuchung	25
2.	Material und Methoden	27
2.1	Proband*innen	27
2.2	Studiendesign	29
2.3	Testaufgaben	30
2.3.1	Ultimatumspiel	30
2.3.2	Delay Discounting	33
2.4	Bestimmung der Hormonspiegel	33
2.5	Statistische Auswertung	34
3.	Ergebnisse	35
3.1	Effekte der Estradiol-Gabe auf das modifizierte Ultimatumspiel	36
3.2	Auswertung der Bearbeitungszeit	38
3.3	Effekt der geglaubten Behandlung	39
3.4	Auswertung der Hormonspiegel	40
3.5	Weitere Auswertungen	41
4.	Diskussion	44
4.1	Unterschiedliche Effekte auf Männer und Frauen	44
4.2	Effekte des Estradiols	46

4.3	Nebeneffekte	47
4.4	Einfluss der Impulsivität	49
4.5	Einschränkungen und Fazit	49
5.	Zusammenfassung	51
6.	Abbildungsverzeichnis	52
7.	Tabellenverzeichnis	53
8.	Literaturverzeichnis	54
9.	Erklärung zum Eigenanteil	63
10.	Veröffentlichungen	64
11.	Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriöer cingulärer Cortex
AF	activation functions
AQ	Autismus-Spektrum-Test
BDI	Beck-Depressions-Skala
BMI	Body-Mass-Index
CTQ	Childhood-Trauma-Questionnaire
DBD	DNA-Bindungsdomäne
DD	Delay Discounting
E ₂	Estradiol
ER	Estrogenrezeptor
ERE	Estrogen-Response-Element
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GABA	γ-Aminobuttersäure
GnRH	gonadotropine releasing hormone
HVL	Hypophysenvorderlappen
IRI	Interpersonality Reactivity Index
LBD	Ligandenbindungsdomäne
LH	Luteinisierendes Hormon
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

SD	Standardabweichung
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
STAI	Spielberger Trait Anxiety Inventory
TAS	Toronto-Alexithymia-Skala
UG	Ultimatumspiel
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex

1. Einleitung

Der Kontext und die Intention, die einer Handlung zugrunde liegen, liefern entscheidende Kriterien für die gesellschaftliche Akzeptanz. So wird das Einschlagen eines Fensters sicherlich unterschiedlich bewertet werden, je nachdem ob es aus Versehen, aus Mutwillen, zum Zwecke eines Einbruchs oder um jemanden aus einer Notlage zu befreien geschieht. Dabei spielt das eigene Gerechtigkeitsempfinden eine große Rolle, welches jedoch, wie im Alltag erfahrbar, bei jedem Menschen unterschiedlich ausgeprägt ist. Im Bezug auf wirtschaftliche Entscheidungen werden fair erscheinende Angebote eher angenommen. „Unfaire Angebote“ werden dagegen abgelehnt. Mehrere Studien legen nahe, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen auf den Kontext bei ökonomischen Entscheidungen gibt (Miller und Ubeda 2012; Ellingsen et al. 2013; Espinosa und Kovářík 2015). Die Mechanismen dahinter sind jedoch noch nicht vollständig erforscht.

In der vorliegenden Arbeit möchten wir den möglichen Einfluss von Estradiol auf beobachtete Geschlechtsdimorphismen bei ökonomischen Fragestellungen näher beleuchten. Hierfür führten wir eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie an insgesamt 212 Proband*innen durch. In der Behandlungs-Gruppe wurde den Versuchsteilnehmer*innen ein Estradiol-Gel aufgetragen. Nach dem Erreichen eines ausreichenden Wirkspiegels nahmen alle Versuchsteilnehmer*innen an einem Model-Spiel für ökonomische Entscheidungen (Ultimatumspiel) teil, in welchem unter anderem Angebote in einem fairen oder unfairen Kontext („Framing“) präsentiert wurden. Zur Einschätzung, ob mögliche Effekte auf eine geänderte Impulskontrolle zurückzuführen sein könnten, absolvierten die Proband*innen zusätzlich eine Aufgabe, in der es um Belohnungsaufschub ging (Delay Discounting).

Zur Hinführung auf die zugrundeliegende Hypothese möchte ich nun zunächst allgemein auf Geschlechtsdimorphismen in der Medizin und damit auf die klinische Relevanz des Themas eingehen sowie das in der Studie verabreichte Estrogen näher beleuchten. Anschließend werde ich die bisherige Studienlage zur ökonomischen Entscheidungsfindung, vor allem in Bezug auf den, für unsere Arbeit relevanten Framing-Effekt und die von uns verwendeten Aufgaben zusammenfassen. Im Weiteren folgt die

Darstellung der verwendeten Methodik und der Ergebnisse. Diese werde ich darauffolgend in den Kontext einordnen und kritisch beleuchten. Abschließend folgt die Zusammenfassung der Studie.

1.1 Geschlechtsdimorphismen in der Medizin

In der menschlichen Geschichte waren Männer und Frauen sehr unterschiedlichen Einflüssen ausgesetzt. Nicht allein durch die biologischen Gegebenheiten ergibt sich ein nicht einheitlicher Selektionsdruck, deshalb sind Geschlechtsdimorphismen auf neuronaler Ebene nicht unbedingt verwunderlich (Cahill 2006). Psychische Erkrankungen sind ein gutes Beispiel hierfür. Die Häufigkeit des Auftretens, das Fortschreiten und der Schweregrad der Erkrankungen weichen häufig zwischen den Geschlechtern deutlich voneinander ab. Dies führt zu der Frage inwieweit die Sexualhormone dabei eine Rolle spielen (Cover et al. 2014). Es besteht allerdings eine deutliche Diskrepanz zwischen den Erkenntnissen über die Bedeutung von Geschlechtsdimorphismen und der aktuellen Studienlage. In einem 2016 veröffentlichten Review stellen Phillips und Hamberg fest, dass Frauen in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) immer noch unterrepräsentiert sind. Selbst für Erklärungsversuche von Pathomechanismen hinter psychischen Erkrankungen wie posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS) oder Depressionen, die eine höhere Prävalenz bei Frauen aufweisen (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin 2022; Jacobi et al. 2014; Thom et al. 2017), sind bisher häufiger Tiermodelle mit männlichen Versuchstieren erstellt worden (Cahill 2006).

Eine weitere Herausforderung besteht darin, dass selbst bei Arzneimittelstudien, die an Männern und Frauen gleichermaßen durchgeführt werden, die Anzahl an Proband*innen häufig nicht ausreichend groß ist, um geschlechtsspezifische Unterschiede adäquat abzubilden (Dance 2019b). Um dieser Herausforderung zu begegnen, verpflichten beispielsweise die US National Institutes of Health seit 2016 die Wissenschaftler*innen, welche Anträge auf Fördergelder stellen, dazu, die Geschlechterauswahl ihrer Versuchstiere mindestens zu begründen (Dance 2019a). Eine 2014 verabschiedete EU-Verordnung, welche am 31. Januar 2022 in Kraft getreten ist, sieht ähnliches auch hierzulande für klinische Studien vor. Dort heißt es, dass die Zusammensetzung der Proband*innen repräsentativ für die Bevölkerungsgruppe sein muss, welche

voraussichtlich das Medikament verwenden wird. Abweichungen davon müssen bei Erstantrag zur klinischen Überprüfung eines Medikaments im Antragsdossier begründet werden (Kurz 2021).

Die fehlende Einbeziehung von Geschlechtsdimorphismen in Studien hat dabei vor allem praktische Gründe. Viele Forscher*innen sind zurückhaltend beim Rekrutieren von Frauen im gebärfähigen Alter, da es zum Schutz der Frauen und eines möglichen ungeborenen Kindes, höhere Hürden zu deren Einschluss in Studien gibt. Weiterhin besteht auch bei Studien an Versuchstieren die Sorge, dass die weibliche Physiologie durch den Einfluss der zyklusabhängigen Sexualhormone die Forschung verkomplizieren und Studienergebnisse damit verzerren würde. Dies alles führt jedoch dazu, dass die Evidenz über Arzneimittelwirkungen bei Frauen und über mögliche Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva häufig vor der Kommerzialisierung nicht vollständig untersucht ist (Bolea-Alamanac et al. 2018).

Geschlechtsdimorphismen gibt es auf allen Ebenen des Nervensystems, von der Genetik bis zum Verhalten (Cahill 2006). So teilten Kamas und Preston 2015 in einer Studie über Entscheidungsfindung Männer und Frauen nach sozialen Präferenzen in verschiedene Gruppen ein. Dabei fanden sie heraus, dass Frauen fast doppelt so oft der Gruppe der „inequity averters“ zugeordnet werden konnten, also den Grundsatz verfolgten, wahrgenommene Unfairness zu verhindern. Im Gegensatz dazu verfolgten etwa doppelt so viele männliche Studienteilnehmer das Prinzip der Gewinnmaximierung. Weiterhin findet man in der Literatur, dass Frauen im Allgemeinen mehr für wohltätige Zwecke spenden und sie eine größere Abneigung gegen ungleiche Einkommensverteilung haben (Kamas und Preston 2015).

Darüber hinaus scheinen sie ihre Grundsätze bei der Entscheidungsfindung eher vom Kontext abhängig zu machen und ihr Verhalten dann auch dementsprechend anzupassen (Miller und Ubeda 2012).

Weitere Bereiche des Verhaltens bei denen große Abweichungen im Verhalten von Männern und Frauen bestehen und mit denen ich mich exemplarisch befassen möchte sind das Risikoverhalten und das Er- und Verlernen von Angst. Diverse Studien zeigen, dass Frauen weniger risikobereit sind, wobei die Geschlechtsunterschiede dabei

ebenfalls vom Kontext abhängig zu sein scheinen. In weiterführenden Experimenten zur Erforschung, ob die Unterschiede durch Geschlechtshormone vermittelt werden, konnten die zuvor beobachteten Unterschiede häufig nicht reproduziert werden. Derntl et al. sahen 2014 zum Beispiel keinen Zusammenhang zwischen Risiko-Verhalten und Testosteron, wohl aber zyklusabhängige Verhaltensänderungen bei Frauen. In Bezug auf das Verlernen von Angst wurde ein besseres Gedächtnis für Extinktion bei Frauen mit einem hohen Estradiolspiegel beobachtet, weshalb ein Einfluss des Geschlechtshormons zumindest diskutiert werden kann (Milad et al. 2010). In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass eine Injektion von Cortison vor einer Konditionierung die konditionierte Angst bei Männern verringerte, bei Frauen jedoch den gegenteiligen Effekt aufwies (Merz et al. 2010).

Wissenschaftler*innen vermuten als Ursache für diese Abweichungen im Verhalten von Männern und Frauen eine Kombination von genetischen und hormonellen Einflüssen, welche schon früh in der Entwicklung eine Rolle spielen (Dreher et al. 2007). Die genauen Mechanismen sind allerdings bisher noch nicht verstanden und es wird prognostiziert, dass bisher wohl nur ein Bruchteil der Geschlechtsdimorphismen überhaupt entdeckt wurde (Cahill 2006).

Auf neuronaler Ebene bestehen bekannte geschlechtsbezogene Unterschiede vor allem in Hirnregionen wie der Amygdala, dem ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC) und dem Hippocampus. Dies sind Hirnareale, die u. a. bei der Entstehung von Angststörungen beteiligt sind. Bei gleichen Reizen zeigen sich dabei bei Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägte Hirnaktivitäten in diesen Bereichen (Milad et al. 2010). Weiterhin ist auch der Phänotyp der Dendriten verschieden ausgeprägt (Brandt et al. 2013). Ergänzend dazu gibt es auch Vermutungen, dass sich bei manchen Vorgängen im Gehirn nicht das Ergebnis unterscheidet, sondern die beteiligte Gehirnregion, z. B. bei dem Abrufen von Erinnerungen. Viele der Neurotransmitter-Systeme wie Serotonin, GABA (γ -Aminobuttersäure), Acetylcholin, Vasopressin, Opiode oder Monoamine zeigen sich ebenfalls dimorph (Cahill 2006).

Ein 2019 erschienener Nature-Artikel macht die Relevanz der Geschlechtsdimorphismen für die klinische Tätigkeit weiter deutlich. Dieser Artikel behandelt die Unterschiede in der

Schmerzentstehung bei Männern und Frauen. Bei den männlichen Versuchstieren spielen Mikrogliazellen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von chronischen Schmerzen, wohingegen bei Weibchen eher die T-Lymphozyten relevant zu sein scheinen. Nach Ausschaltung der T-Zellen wurde die Schmerzantwort der weiblichen Versuchstiere jedoch, wie bei den Männchen, von Mikrogliazellen vermittelt. Eine Hypothese führt dies auf die Testosteronkonzentration zurück. Weitere Erkenntnisse, wonach sich in der Frühphase einer Schwangerschaft die Schmerzverarbeitung hin zu dem typisch männlichen, mit Mikrogliazellen assoziiertem Schmerzpfad verändert (Dance 2019b), können dadurch jedoch nicht vollständig erklärt werden. Schon heute weiß man, dass es Arzneimittel gibt, die bei Frauen anders wirken als bei Männern. Ein Beispiel dafür ist Morphin, welches bei Frauen meist in höheren Dosen verabreicht werden muss um die gleiche Wirkung wie bei Männern zu erzielen (Dance 2019b). Bezüglich der Therapieoptionen bei Alzheimer und Demenz gibt es ebenfalls Überlegungen, aufgrund der Hinweise zu Unterschieden in der Pathologie, geschlechtsspezifische Präventions- und Therapiemöglichkeiten zu entwickeln (Cahill 2006).

Obwohl viele Studien ergeben haben, dass Männer und Frauen sich auf neuronaler Ebene unterscheiden, gibt es auch Gegenstimmen. Der große Fortschritt der Diagnostik ermöglicht der Forschung eine immer detailgenauere Betrachtung. Dies könnte jedoch auch zu einem verzerrten Bild führen. Ein vor kurzem veröffentlichtes Review von Eliot et al. (2021) verdeutlicht, dass nach dem Rausrechnen anderer Faktoren nur noch ca. 1 % der neuronalen Unterschiede durch das Geschlecht erklärbar sind. Im Review wird auch kritisiert, dass viele der herausgefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede in späteren Studien nicht reproduzierbar waren.

Insgesamt werden also die Bedeutung und Größenordnung von Unterschieden zwischen Männern und Frauen im Verhalten und auf neuronaler Ebenen immer noch diskutiert. Diese Studie versucht ein Beitrag zur wissenschaftlichen Betrachtung zu sein.

1.2 Estrogen

Estrogene gehören zusammen mit den Gestagenen zu den weiblichen Sexualhormonen und sind Steroidhormone (Rassow et al. 2012). Entdeckt wurden sie 1929 fast gleichzeitig

von zwei verschiedenen Forschern, Edward Doisy und Alfred Butenandt, denen es jeweils gelang, Estron aus dem Urin schwangerer Frauen zu isolieren. Nachdem Butenandt ebenfalls die Isolierung von Testosteron umsetzte, wurde ihm 1939 zusammen mit Leopold Ruzicka der Nobelpreis für Chemie verliehen (Simpson und Santen 2015). Leopold Ruzickas Arbeit über Polymethylene und Terpenverbindungen führte zur Erkenntnis, dass Testosteron aus Cholesterin synthetisiert werden kann (Nobel Prize organisation 2023). Zu der Gruppe der Estrogene zählen Estron, das Estratriol und auch Estradiol, welches erst 1940 erfolgreich isoliert werden konnte (Simpson und Santen 2015).

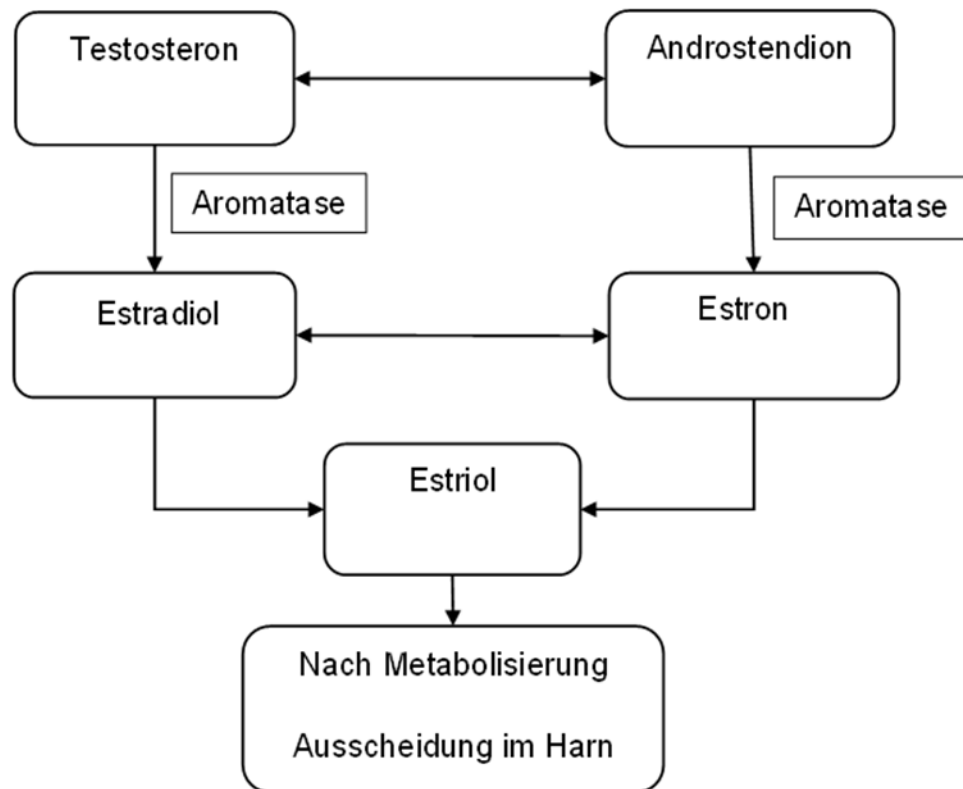


Abb. 1: Metabolismus der Estrogene

Die Biosynthese der Estrogene erfolgt in der Aromatase-Reaktion aus Androgenen (Testosteron bzw. Androstendion), welche zuvor aus Cholesterin gebildet werden, vergleiche hierzu Abbildung 1 (Herdegen 2014).

Die Synthese der weiblichen Sexualhormone unterliegt dabei einem Regelkreis, dargestellt in Abbildung 2. Das Gonadotropin releasing hormone (GnRH) wird im Hypothalamus gebildet und pulsatil in das hypothalamisch-hypophysäre Portalsystem sekretiert. Im Hypophysenvorderlappen (HVL) bewirkt es die Freisetzung der Gonadotropine. Hierzu gehören das Luteinisierende Hormon (LH) und das Follikelstimulierende Hormon (FSH). Die Freisetzung von LH wird dabei durch eine schnellere GnRH-Pulsfrequenz stimuliert und die von FSH durch eine langsamere GnRH-Pulsfrequenz. Die Sekretion von FSH ist zu einem Anteil von etwa 50 % von GnRH unabhängig und stimuliert die Bildung von Estrogenen. Die pulsatile Rhythmik von GnRH wird wiederum über eine negative Rückkopplung vom Estrogenspiegel beeinflusst. Dieser negative Feedback-Regelkreis ist entscheidender Bestandteil der Regulation des weiblichen Zyklus. Er kehrt sich bei erhöhter Plasmakonzentration der Estrogene zur Mitte des Zyklus um, sodass ab dem Überschreiten eines Schwellenwertes Estrogen zu einer Stimulation der GnRH-Sekretion führt und damit indirekter Auslöser des LH-Peaks ist (Rassow et al. 2012; Behrends et al. 2012).

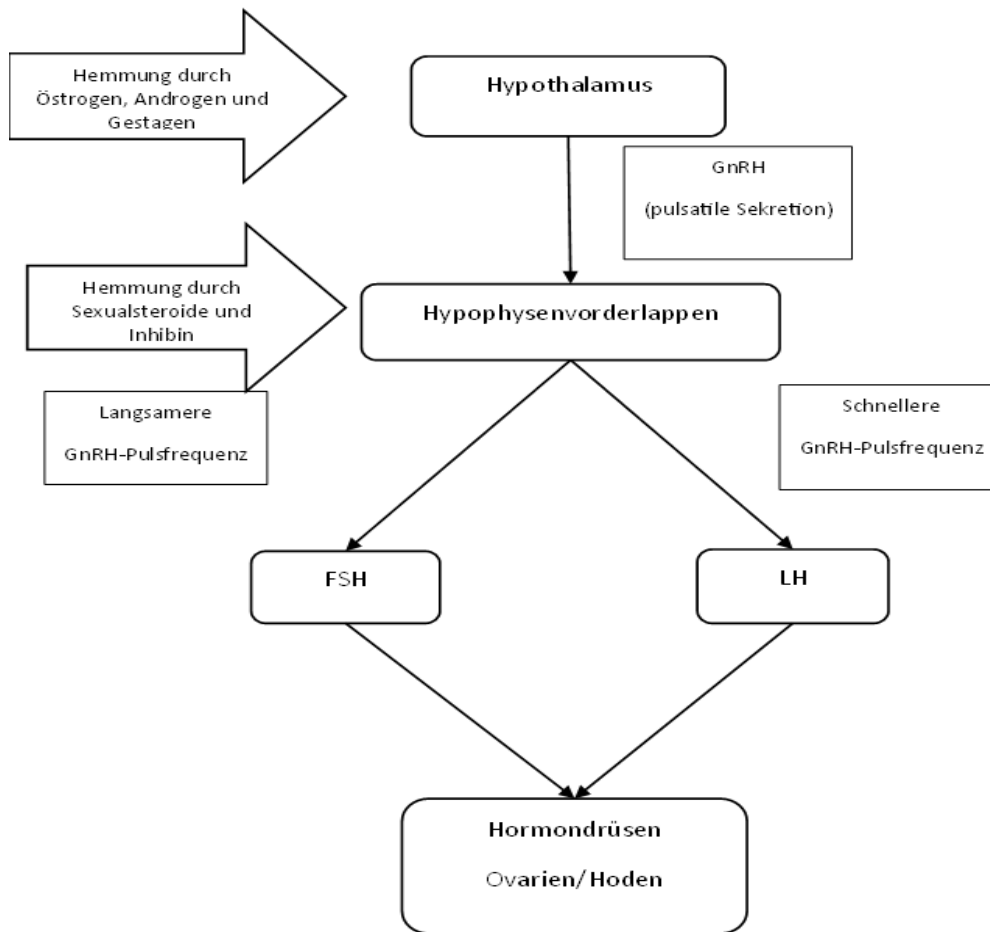


Abb. 2: Regelkreis der Sexualhormone

Im Folgenden werde ich mich vor allem auf das Estrogen Estradiol beziehen. Da es die stärkste biologische Aktivität aufweist (Herdegen 2014), haben wir es in unserer Studie verwendet.

1.2.1 Physiologische Bedeutung des Estradiols

Estradiol entsteht aus Testosteron und hat die Summenformel $C_{18}H_{24}O_2$ (s. Abbildung 3).

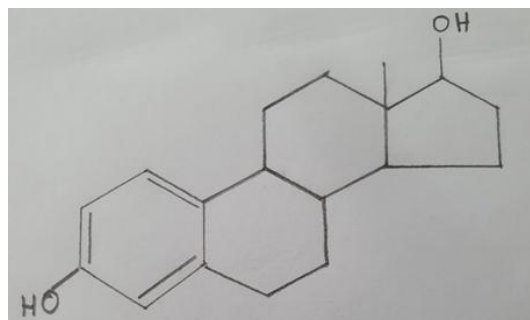


Abb. 3: Strukturformel Estradiol

Aufgrund seiner zwei Hydroxygruppen wird es auch E₂ genannt (Bidingmaier 2019). Im Blut liegt es zu etwa 1-3 % in der biologisch aktiven, ungebundenen Form vor. Der Rest ist an Sexualhormon-bindende Globuline (SHBG) und Albumin gebunden und dadurch inaktiviert. Gebildet wird es bei Frauen vor allem im Ovar oder der Plazenta, aber auch in Muskel-, Fett und Nervengewebe. Bei Männern werden ungefähr 80 % des Estradiols außerhalb der Geschlechtsorgane gebildet und nur ein geringer Teil in den Hoden. Der Abbau von Estradiol beginnt mit der Konjugation an Schwefel- oder Glukuronsäure in der Leber und endet mit der Ausscheidung über die Niere.

Als eines der weiblichen Sexualhormone sind die bekanntesten Wirkungen von E₂ die Reifung der weiblichen Geschlechtsorgane, die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale der Frau sowie bis zur Menopause die Proliferation der Uterusschleimhaut und die Follikelreifung. Außerdem hat Estradiol Einfluss auf den weiblichen Klang der Stimme, das Wachstum der Brustdrüse, die Förderung und Entwicklung des subkutanen Fettgewebes, das Dickenwachstum der Uterusmuskulatur, die Öffnung des Muttermundes in der präovulatorischen Phase, die Zunahme der Menge und Spinnbarkeit des Zervixsekrets und die Proliferation des Vaginalepithels. Estradiol hat bei Männern und Frauen durch die Stimulation der Osteoblasten einen entscheidenden Einfluss auf das Knochenwachstum (Rassow et al. 2012; Behrends et al. 2012). Darüber hinaus beeinflusst es die Funktion der männlichen Reproduktionsorgane (Kuiper et al. 1998). Seine Wirkung entfaltet Estradiol über die Estrogenrezeptoren, die es, als lipophiles Steroidhormon, via Diffusion erreicht (Marino et al. 2006). Aufgrund dieser Lipophilie gelangt es auch durch die Blut-Hirnschranke (Sundström Poromaa und Gingnell 2014). Klinische Anwendung findet Estradiol vor allem bei der Hormonersatztherapie, bei hormonellen Störungen und bei der hormonellen Kontrazeption. Zu beachten sind dabei die möglichen Nebenwirkungen wie thromboembolische Ereignisse, Stimulation von hormonsensitiven Organen, und damit eine mögliche Tumorgenese oder die Störung der physiologischen Hormonfunktionen. Aber auch andere Effekte von Estradiol sind bereits bekannt, wenn auch noch nicht klinisch nutzbar gemacht. So wirkt Estrogen unter anderem durch eine Veränderung der Cholesterinwerte kardioprotektiv (Hanke et al. 2002), scheint mit dafür verantwortlich zu

sein, dass Frauen seltener an arterieller Hypertonie erkranken (McEwen et al. 2012) und beeinflusst das psychische Befinden (Herdegen 2014).

1.2.2 Estrogenrezeptoren

Der Estrogenrezeptor (ER) gehört zur Familie der nukleären Rezeptoren und ist ein ligandenaktivierter Transkriptionsfaktor (Grandien et al. 1997). In den sechziger Jahren konnte er, als erster Rezeptor für Steroidhormone, isoliert werden. Damit konnte die damalige Hypothese, dass es Steroidhormonabhängige Proteine in der Zelle gibt, die als Rezeptoren fungieren, bestätigt werden (Toft und Gorski 1966). Später wurde eine zweite Variante des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al. 1996), sodass man heute davon ausgeht, dass es ihn in mindestens zwei Subtypen gibt: ER- α und ER- β (Kuiper et al. 1998). Sie sind keine Isoformen voneinander, sondern zwei eigenständige Proteine, deren Gene auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind (Genlocus 6q25.1 bzw. Genlocus 14q23-24.1) (Couse und Korach 1999; Marino et al. 2006). ER- α wird eher mit Reproduktionsverhalten und ER- β eher mit Lernen, Gedächtnis und angstbezogenem Verhalten assoziiert (Cover et al. 2014).

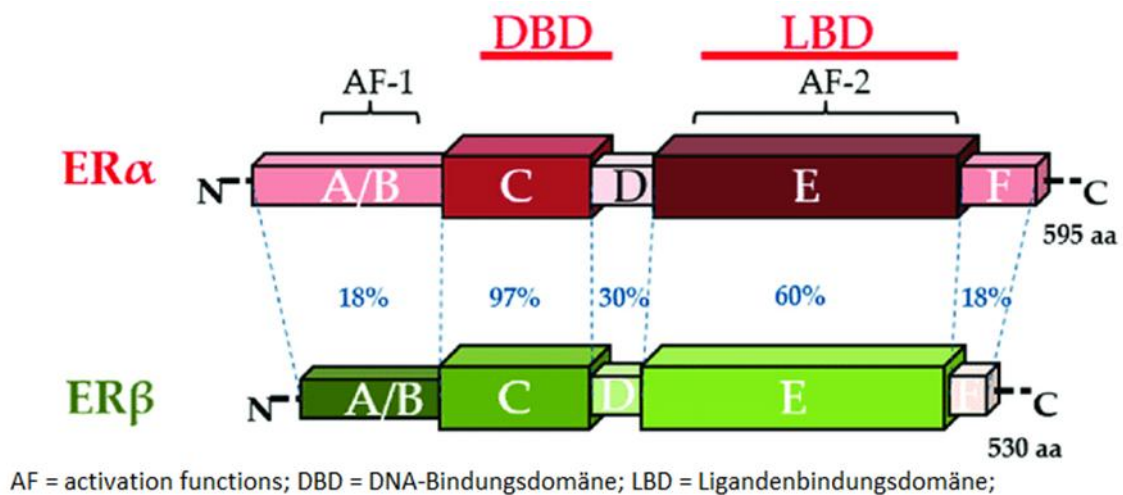


Abb. 4: Schematische Struktur des ER- α / ER- β und Prozentsatz der homologen Anteile (Pham et al. 2019)

Beide haben grundsätzlich denselben Aufbau, dargestellt in Abbildung 4. Sie bestehen aus sechs Domänen (A-F). Das N-terminale Ende (A/B) trägt zur Aktivierung der Transkription bei. Die C-Domäne ist die DNA-Bindungsdomäne und beinhaltet zwei Zinkfinger-Strukturen, welche spezifisch an das Estrogen-Response-Element (ERE) binden. Die D-Domäne ist wichtig für die Dimerisation. Die Ligandenbindungsdomäne (E/F bzw. C-terminales Ende) beeinflusst schließlich mit dem N-terminalen Ende zusammen die Regulation der Gen-Transkription (Marino et al. 2006). ER- α setzt sich aus 595 und ER- β aus 527-530 Aminosäuren zusammen (Couse und Korach 1999). Außerdem befinden sich auf dem ER noch zwei sogenannte activation functions (AFs) (Marino et al. 2006).

Die Wirkung des Rezeptors entfaltet sich bei beiden Subtypen über drei verschiedene Signalübertragungswege. Beim klassischen Weg wird der ER durch die Bindung des Liganden aktiviert und dimerisiert dann. Im aktivierten Zustand kann der Estrogenrezeptor mit der C-Domäne spezifisch an das ERE in der Promoterregion auf der DNA binden und durch die AFs Coaktivatoren und Corepressoren rekrutieren (DeNardo et al. 2005). Der zweite Weg der Signaltransduktion beeinflusst die Transkription von Genen, die kein ERE in ihrer Promoterregion besitzen. Dafür interagiert der aktivierte Rezeptor mit anderen Transkriptionsfaktoren und stabilisiert ihre DNA-Bindung oder aktiviert wiederum Coaktivatoren (DeNardo et al. 2005). Dieser Mechanismus ist als transcriptional cross-talk bekannt (Marino et al. 2006). Beim dritten, schnelleren, nicht-genomischen Weg liegt der Estrogenrezeptor nicht im Nucleus, sondern im Cytoplasma oder in der Zellmembran und aktiviert dort verschiedene Proteinkinasen. Diese führen zu Kinase-Kaskaden an dessen Ende wieder die Induktion von Genen steht (DeNardo et al. 2005).

Estrogenrezeptoren finden sich in vielen verschiedenen Arten von Gewebe: unter anderem Prostata, Eierstock, Nebenhoden, Hoden, Blase, Uterus, Lunge, Thymus, Colon, Dünndarm, Gefäßwand, Hypophyse, Hypothalamus, Kleinhirn und Cortex cerebri (Kuiper et al. 1998). Besonders hervorzuheben ist, dass man ERs auch in Bereichen findet, die für Verhalten und Stimmung wichtig sind, wie z. B. dem präfrontalen Cortex, der Amygdala, dem Hippocampus, dem Thalamus und dem Hirnstamm (Soares und Zitek 2008). Dabei überlappen sich die von den beiden Subtypen dominierten Bereiche. Grundsätzlich ist ER- α aber vor allem in hypothalamischen Subregionen zu finden,

während ER- β vermehrt im Hippocampus und cerebralen Cortex vorkommt (Cover et al. 2014).

1.2.3 Wirkung von Estrogen

Estrogen beeinflusst viele Vorgänge im menschlichen Körper. Dazu gehören Feinmotorik, Koordination, Schmerzverarbeitung, Stimmung, kognitive Funktionen und kardiovaskuläre Eigenschaften (McEwen et al. 2012). Passend dazu findet man nicht nur Estrogenrezeptoren in vielen verschiedenen Hirnregionen, sondern auch die für die Synthese des Estradiols notwendigen Enzyme wie z. B. die Aromatase (Brandt et al. 2013).

Zusätzlich belegen Studien, dass Estradiol einen Einfluss auf die Synapsendichte hat. Erste Erkenntnisse dazu gewann man schon in den neunziger Jahren, als man beobachtete, dass eine Ovariectomie bei Ratten zu einer Abnahme der postsynaptischen dendritischen Dornen im Hippocampus führt (Gould et al. 1990). Brandt et al. (2013) konnten in ihrer Studie zeigen, dass dieser Effekt mit dem lokal im Hippocampus produzierten Estrogen zusammenhängt. Eine Steigerung der Synapsendichte durch Estradiol im Hippocampus konnte dabei nur in weiblichen Ratten, nicht aber in männlichen beobachtet werden.

Studien über die Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen haben gezeigt, dass das Risiko z. B. für eine Depression vor der Pubertät bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich verteilt ist, wohingegen ab Beginn der Pubertät Mädchen/Frauen ungefähr doppelt so häufig betroffen sind (Spinelli 2005). Diese Ergebnisse und die Beobachtung, dass Frauen in Phasen von starken Hormonschwankungen, wie etwa in der Menopause oder postpartal häufiger unter Depressionen oder Stimmungsschwankungen leiden (Cover et al. 2014), legen einen Zusammenhang zwischen Stimmungen und Sexualhormonen, insbesondere Estrogen, nahe (Spinelli 2005). Saunders und Hawton konnten 2006 sogar einen Einfluss der Zyklusphasen der Frau auf suizidales Verhalten belegen. Frauen selber berichteten in Studien vor allem über risikoreicheres Verhalten in Phasen von höheren Estradiolspiegeln (Derntl et al. 2014).

Auch Angststörungen sind bei Frauen häufiger als bei Männern. Im Gegensatz dazu belegen jedoch verschiedene Studien, dass Estradiol eine angstlösende Wirkung bei

Nagetieren (Milad et al. 2010) und positiven Einfluss auf die Festigung der Extinktion von Angst hat (Cover et al. 2014; Milad et al. 2010). Niedrige Estradiolspiegel sind mit einer verschlechterten Auslöschung von Angst assoziiert, was zu einer erhöhten Vulnerabilität für die Entwicklung einer PTBS führen könnte (Cover et al. 2014). Eine Studie, die das Auftreten von Symptomen einer posttraumatischen Belastungsstörung nach einem sexuellen Missbrauch im Hinblick auf die Einnahme von hormoneller Kontrazeption bzw. oraler Notfallkontrazeption vergleicht, kommt ergänzend zu dem Ergebnis, dass die Symptome einer PTBS in der Gruppe, welche das estrogenhaltige Notfallkontrazeptivum einnahm, geringer ausgeprägt sind (Ferree et al. 2012).

Niedrigere Estradiolspiegel scheinen insgesamt zu einer Verschlechterung der Festigung von Erinnerungen zu führen und höhere Spiegel eher eine Verbesserung der Gedächtnisbildung zu bewirken (Cover et al. 2014). In Nagetieren konnte durch Estrogensubstitution sogar die altersabhängige Abnahme der Gedächtnisleistung vermieden werden. Es gibt Hinweise, dass auch bei Menschen ein solcher Wirkmechanismus zu finden ist (McEwen et al. 2012).

Das Augenmerk unserer Studie liegt vor allem auf dem Einfluss von Estradiol auf das Verhalten und, ob es dabei unterschiedliche Auswirkungen auf Männer und Frauen gibt. Dies stellt einen weiteren Beitrag zur Erforschung der vielfältigen Wirkungsweise von Estrogenen dar.

1.3 Ökonomische Entscheidungsfindung

Im Alltag muss man häufig ökonomische Entscheidungen treffen. In jeder Kaufentscheidung findet eine individuelle Abwägung zwischen Kosten, Nutzen und Präferenz statt. Dies gilt für einen Besuch im Supermarkt ebenso wie für Gehaltsverhandlungen, Scheidungsvereinbarungen oder das Abschließen eines Handyvertrages (Doñate Buendía 2017). Dabei steht das Prinzip der Gewinnmaximierung häufig in Konkurrenz mit unseren sozialen Präferenzen.

Um die Mechanismen der Entscheidungsfindung besser zu verstehen, wurden Versuche entwickelt, die vergleichbare Szenarien in so genannten ökonomischen Spielen abbilden.

Mit dieser verlässlichen Methode, können zwischenmenschliche Strategien wie Fairness, Egoismus, Vertrauen und Kooperation untersucht werden (Tan und Forgas 2010).

Wissenschaftliche Studien, die sich mit dem Bestrafen von unfairem Verhalten anderer Menschen unter Inkaufnahme eigener Verluste beschäftigen, kommen zu dem Schluss, dass Altruismus und Fairness wichtige Faktoren der Motivation bei der Entscheidungsfindung sind (Doñate Buendía 2017). Evolutionspsychologisch gesehen, scheint Fairness ein Konzept zu sein, welches bei Menschen und Primaten zu finden ist und eine anpassungsfähige Strategie bildet um Egoismus einzuschränken und den sozialen Zusammenhalt zu erhalten (Tan und Forgas 2010).

1.3.1 Das Ultimatumspiel

Ein Beispiel für ein Experiment zur Erforschung von ökonomischer Entscheidungsfindung ist das Ultimatumspiel (UG). Dieses wurde 1982 von Güth et al. in einer einfachen und einer komplizierten Variante entwickelt. Es sollte vor allem den Charakter von Verhandlungen widerspiegeln, in denen es nur 2 mögliche Endpunkte gibt, nämlich der vereinbarte Vertrag kommt zustande oder beide Parteien gehen leer aus.

Das Grundprinzip des Spiels besteht darin, dass zwei Spieler*innen eingebunden werden. Person A bekommt einen Geldbetrag genannt, welchen sie nach Belieben unter sich und Person B aufteilen soll. Person B kann nun das Angebot von Person A annehmen oder ablehnen. Lehnt sie das Angebot ab, gehen beide Parteien leer aus. Nimmt sie das Angebot an, bekommt jeder den Betrag, den Person A zugeteilt hat. Wenn man den Gedanken der Gewinnmaximierung verfolgt, dann sollte Person B jedes Angebot annehmen, das ihr auch nur einen geringen Anteil am Geldbetrag garantiert. Anders als zunächst angenommen, lehnen Teilnehmer*innen, die als Person B spielen, jedoch durchschnittlich ca. 50 % der Angebote ab, welche ihnen nur einen Geldbetrag von ca. 20-30 % des Ganzen anbieten. Dieses Verhalten wurde interpretiert als negative emotionale Antwort, ausgelöst durch unfaires Verhalten (Sarlo et al. 2013). Interessant ist dabei, dass das Zurückweisen des Angebots nicht nur eine unmittelbare Konsequenz für Person A, sondern auch für Person B hat. Person B opfert also ihren Gewinn, um das als unfair empfundene Verhalten von Person A zu bestrafen.

Wie im Alltag erfahrbar, steht für die Bewertung von unfairm Verhalten vor allem die Intention im Vordergrund. Dies ist nicht nur bei kleinen Schäden im unmittelbaren Umfeld der Fall, sondern ist auch Grundlage unseres Rechtssystems. Kriminelle Aktivitäten werden hier vor allem auf die Intention der Handlung hin untersucht und die Bestrafung dementsprechend angepasst (Falk et al. 2003). Um die Intention beim Ultimatumspiel besser bewerten zu können, entwickelten Falk et al. 2003 eine modifizierte Version, in der Person A das Geld nicht mehr frei aufteilen kann. Sie wählt das Angebot aus zwei vorgegebenen Alternativen aus. Person B werden ebenfalls die Alternativen gezeigt und für welche Option sich Person A entschieden hat. Hiernach kann Person B wieder entscheiden, ob sie das Angebot annimmt und beide das entsprechende Geld bekommen oder ob sie ablehnt und beide Spieler*innen leer ausgehen. Hierbei fand man heraus, dass dasselbe Angebot von 20 % des ursprünglichen Betrages für Person B eher angenommen wird, wenn Person A nur eine noch unfairere Aufteilung wählen konnte, als wenn sie von sich aus, ein schlechteres Angebot, gewählt hat (Falk et al. 2003).

Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen von Güroğlu et al. aus dem Jahre 2011, die konstatierten, dass Menschen weniger negativ auf Ungleichheit reagieren, wenn sie nicht intendiert war.

Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede beim Ultimatumspiel ist die Studienlage bisher sehr uneindeutig (Espinosa und Kovářík 2015). Ein Einflussfaktor dabei ist, ob die Spieler das Geschlecht des Mitspielers kennen (Sarlo et al. 2013). Eisenbruch und Roney fanden 2016 heraus, dass auch die Zyklusphase der teilnehmenden Frauen eine Rolle spielt. So gaben Frauen während ihrer fruchtbaren Tage an, höhere Angebote beim Ultimatumspiel zu brauchen um sie akzeptieren zu können, als Frauen in der folliculären Phase. Da es im Rahmen der fruchtbaren Tage auch zu einer vermehrten Ausschüttung von Estradiol kommt, lässt sich hier ein Estradiol-assoziiertes Effekt vermuten.

Aber nicht nur Estradiol scheint das Verhalten beim Ultimatumspiel zu beeinflussen, auch andere Hormone sorgen für eine Verhaltensänderung. Nach der intranasalen Gabe von Oxytocin zum Beispiel, kam es in einem Experiment mit dem modifizierten Ultimatumspiel von Falk et al. zur verminderten Bereitschaft von Männern auf faire Angebote einzugehen

(Radke und Bruijn 2012). In der Studie von Hurlemann et al. aus dem Jahre 2010 wurde bei Männern, nach Verabreichung von Oxytocin, eine gesteigerte emotionale Empathie beobachtet. Interessanterweise zeigte sich bei der Auswertung der Daten eine Äquivalenz der gesteigerten Empathie bei Männern zu den Ergebnissen bei Frauen der Placebogruppe.

1.3.2 Framing-Effekt

Die Ergebnisse von Falk et al. im Rahmen des modifizierten Ultimatumspiels lassen sich auch im Rahmen des Framing-Effekts deuten. Der Framing-Effekt bezeichnet eine von Kahneman und Tversky's 1979 formulierte Theorie nach der der Kontext, in welchem Informationen präsentiert werden, eine entscheidende Rolle für das daraus resultierende Verhalten spielt. In der ursprünglichen Studie wurde den Proband*innen ein Geldbetrag als potenzieller Gewinn präsentiert. Anschließend sollten sie zwischen einem sicheren und einem risikoreichen Spiel wählen. Dabei wurde der mögliche Gewinn unterschiedlich formuliert. Beispielsweise lautete die Formulierung entweder „Behalten sie 20 Pound von den ursprünglichen 50 Pound“ oder „Sie verlieren 30 Pound von den ursprünglichen 50 Pound“. Obwohl der Inhalt bei beiden Aussagen derselbe ist, wurde bei der negativen Formulierung anschließend häufiger das risikoreiche Spiel gewählt, als bei der positiven Formulierung (Sarlo et al. 2013).

Dieser Effekt scheint von genetischen Variationen im serotonergen und dopaminergen Signalweg moduliert zu werden (Gao et al. 2017). Weiterhin zeigt sich eine erhöhte Aktivität in der Amygdala, wenn in einem Experiment passend zum Framing-Effekt gehandelt wurde. Es zeigte sich dagegen eine erhöhte Aktivität im anterioren cingulären Cortex (ACC), wenn dem Effekt zuwidergehandelt wurde. Speziell die erhöhte Amygdala-Aktivität stärkt dabei die Vermutung einer emotionalen Komponente des Effektes (Martino et al. 2006).

1.3.3 Delay Discounting

Bei dem Prinzip des Delay Discounting (DD) geht es um die Abwertung späterer Belohnungen zugunsten von niedrigeren, aber schneller verfügbaren Belohnungen. Dies wird, ähnlich wie das in Deutschland bekanntere Prinzip des Belohnungsaufschubs, mit Affektivität korreliert (Wimmer 2013). Weiterhin zeigt die derzeitige Studienlage einen

Zusammenhang von vermehrtem Diskontieren mit Krankheiten wie Substanzmissbrauch, Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Syndrom und Spielsucht, (Smith et al. 2014). Weitere Einflussfaktoren sind Intelligenz, finanzielle Stabilität und körperliche Gesundheit (Hakimi und Hare 2015). Außerdem zeigt sich auch eine erbliche Komponente für die Neigung zum Abwerten später verfügbarer Belohnungen (Smith et al. 2014). In Bezug auf unsere Fragestellung ist die wichtigste Beobachtung bei der Durchführung des DDs die mit einem stärkeren Abwerten einhergehende geringere Impulskontrolle (Sanchez-Roige et al. 2018).

1.4 Ziele der Untersuchung

Die bisherigen Studien zu Einflussfaktoren beim UG zeigten unterschiedliche Ergebnisse für die beiden Geschlechter (Espinosa und Kovářík 2015). Insbesondere der Framing-Effekt beim UG zeigte sich bisher bei Frauen deutlich ausgeprägter als bei männlichen Versuchsteilnehmern (Miller und Ubeda 2012; Ellingsen et al. 2013; Espinosa und Kovářík 2015).

Dementsprechend stellen wir die Hypothese auf, dass Estradiol, als wichtigstes weibliches Geschlechtshormon, diesen Geschlechtsdimorphismus beeinflusst und eventuell sogar auslöst. Zur Überprüfung der Arbeitshypothese führten wir eine randomisierte, doppel-blinde Studie durch, indem unsere männlichen und weiblichen Proband*innen eine modifizierte Version des UGs durchführten. Es wurde ungefähr zur Hälfte Estradiol-Gel und bei der anderen Hälfte ein Ultraschall-Gel als Placebo verabreicht. Weiterhin wurden unsere Teilnehmer*innen befragt, ob sie glauben, das Hormon-Gel oder das Placebo-Gel bekommen zu haben. Denn nach den Ergebnissen von Eisenegger et al. aus dem Jahre 2010 war zu vermuten, dass die geglaubte Behandlung ebenfalls einen Einfluss auf das Verhalten nehmen würde.

Dem Ultimatumspiel liegt grundsätzlich das Prinzip der altruistischen Bestrafung zugrunde, also die Maßregelung eines anderen, auch wenn dadurch eigene Nachteile entstehen. Dies ist ein Mechanismus in unserer Gesellschaft zur Einhaltung von Normen. Vorherige Studien legen nahe, dass dem Prinzip der altruistischen Bestrafung eine reduzierte Selbstkontrolle zugrunde liegt (Crockett et al. 2010). Um dieser Annahme

Rechnung zu tragen, führten wir ergänzend die Aufgabe des Delay Discounting durch, welche aufzeigen soll, ob Estradiol ebenfalls einen Einfluss auf die Impulskontrolle hat.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde auf Grundlage der aktuellen Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung der lokalen Ethikkommission der Universität Bonn erstellt. Sie war Teil eines größeren Projekts, in welchem es nach Durchführung der in dieser Studie behandelten Experimente noch zu der intranasalen Verabreichung von Oxytocin kam. Die Studie wurde in der Datenbank von ClinicalTrials.gov registriert (NCT04330677), welche von den US National Institutes of Health geführt wird. Die Erstellung der Studien erfolgte in Zusammenarbeit mit der NEMO-Research-Group der Universität Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. med. René Hurlemann. Zu meinen Aufgaben zählten die Datenerhebung insbesondere bei den männlichen Probanden sowie Teile der Datenanalyse.

2.1 Proband*innen

An dieser Studie nahmen 212 gesunde erwachsene Proband*innen teil, davon waren 108 weiblich und 104 männlich. Zum ersten Screening-Termin erschienen insgesamt 230 Versuchsteilnehmer*innen. 18 davon mussten im Verlauf der Studie ausgeschlossen werden: 6 Proband*innen besaßen keine ausreichenden Deutschkenntnisse, bei insgesamt 5 Proband*innen kam es zu technischen Störungen bei der Datenerhebung, 3 Proband*innen waren vorerkrankt, 2 Proband*innen berichteten von Drogenkonsum und 2 Proband*innen brachen die Versuchsteilnahme ab. Das Durchschnittsalter der Versuchsteilnehmer*innen lag bei 23,55 Jahren (mit einer Standardabweichung (SD) von 3,75 Jahren). Die Teilnahme erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und vorheriger schriftlicher Einholung des Einverständnisses. Vor der Durchführung des Experiments erfolgte eine ausführliche Befragung zur Krankengeschichte der Proband*innen sowie die Durchführung des Mini-International Neuropsychiatric Interviews (Sheehan et al. 1998). Es wurde sichergestellt, dass keine/keiner der Proband*innen an einer psychischen Krankheit litt. Hierzu erfolgte ergänzend die Beantwortung von mehreren Fragebögen. Dazu zählte der Autismus-Spektrum-Test (AQ) (Baron-Cohen et al. 2001), der Childhood-Trauma-Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al. 1994), die Becks-Depressions-Skala (BDI, Version II) (Beck et al. 1996), die Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger

et al. 1998), die Toronto-Alexithymia-Skala (TAS) (Taylor et al. 1985) und die Liebowitz-Skala zur sozialen Phobie (Mennin et al. 2002).

Der AQ besteht aus 50 Fragen zu insgesamt 5 verschiedenen Themengebieten (soziale Fähigkeiten, Detailwahrnehmung, Kommunikation, Vorstellungsvermögen, Konzentrationsvermögen). Maximal können 50 Punkte erreicht werden. Eine Punktzahl bis 32 Punkte gilt als unauffällig in Bezug auf eine vermutete Autismus-Spektrum-Störung (Baron-Cohen et al. 2001).

Das CTQ beschäftigt sich mit kindlichen Traumata bzw. Misshandlungen in der Kindheit und im Jugendalter. Es gibt 5 Subskalen (sexueller Missbrauch, physischer Missbrauch, emotionaler Missbrauch, emotionale Vernachlässigung, körperliche Vernachlässigung) und es können in den 28 Aussagen zwischen 25 und 125 Punkten erreicht werden (Bernstein et al. 1994)

Depressive Symptomatik wurde mit Hilfe des BDI (Version II) untersucht. Hierbei werden 21 Symptome und 4 Aussagen in Bezug auf Zustimmung abgefragt. Die maximale Punktzahl liegt bei 63 Punkten. Eine Punktzahl von 0-8 Punkten gilt als unauffällig. Ab 29 Punkten spricht man von einer schweren depressiven Symptomatik (Beck et al. 1996).

Das STAI fragt mittels 2 Skalen zum einen Angst als vorübergehenden Zustand und zum anderen das Persönlichkeitsmerkmal Ängstlichkeit ab. Jede der 40 Aussagen soll auf einer Skala von 1-4 bewertet werden, was eine maximale Punktzahl von 80 Punkten ergibt (Spielberger et al. 1998).

Die TAS ist ein Instrument zur Abschätzung der Unfähigkeit, emotionale Bedürfnisse wahrzunehmen und auszudrücken. Jede der 26 Aussagen wird, von der antwortenden Person, auf einer 5-stufigen Skala bewertet. Daraus ergibt sich eine maximale Punktzahl von 130 Punkten (Taylor et al. 1985).

Die Liebowitz-Skala wurde als unterstützendes Instrument zur Diagnostik einer sozialen Phobie entwickelt. Es gibt 11 Fragen/Aussagen zur Angst vor/Vermeidung von Leistungssituationen und 13 Fragen/Aussagen zur Angst vor/Vermeidung von Interaktionssituationen. Jede der 24 Punkte wird auf einer Skala von 0-3 Punkten

bewertet, woraus sich eine maximale Punktzahl von 72 Punkten ergibt (Mennin et al. 2002).

Neben den psychologischen Fragebögen wurde erfragt, ob eine psychotrope Medikation eingenommen wird oder in den 4 Wochen vor der Studie psychotrope Substanzen konsumiert wurden. Bei den Frauen achteten wir darauf, dass keine hormonelle Kontrazeption verwendet wurde. Weiterhin stellten wir mittels Schwangerschaftstest sicher, dass keine aktuelle Schwangerschaft während der Studie bestand. Die Testung der weiblichen Probandinnen erfolgte während der frühen follikulären Phase (Tag 0-5).

Die Proband*innen erhielten einen schriftlichen Ablaufplan, in dem sie auch angewiesen wurden, für die Dauer der Studie ihre normalen Ess- und Schlafgewohnheiten einzuhalten, keine Diät zu beginnen, ihre normalen Sportaktivitäten beizubehalten und keinen Alkohol oder sonstige Drogen zu konsumieren.

2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie im Parallelgruppendesign. Es erfolgte die transdermale Applikation von Estradiol Gel (Estramon 2 mg, Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland) oder gewöhnlichem Ultraschallgel (Placebo) auf einem 9 x 16 cm großen Bereich am Rücken.

Vor Beginn der Studie wurde eine Randomisierungsliste erstellt, in welcher für jeden Teilnehmercode (in fortlaufender Nummerierung) hinterlegt war, welches Gel (A oder B) verabreicht werden sollte. Die Proband*innen wurden während des Screening-Termins einem Teilnehmercode zugeordnet. Den durchführenden Studienleitern war dabei nicht bekannt, welches Gel (A oder B) den Wirkstoff enthielt.

Die Dosierung des Estradiols erfolgte auf der Grundlage der pharmakokinetischen Studie von Eisenegger et al. aus dem Jahre 2013. Die Studienteilnehmer*innen wurden zufällig in die Placebo- oder die Estradiol-Gruppe eingeteilt. Hierbei erhielten 53, der insgesamt 104 Männer Estradiol (51 Probanden das Placebo-Gel) und 54, der insgesamt 106 Frauen das Estradiol (52 Probandinnen das Placebo-Gel).

Auf Grundlage der Daten einer durchgeführten Vorstudie zur Ermittlung der voraussichtlichen Wirkspiegel in Abhängigkeit von der Zeit, erfolgte die Testung 2,5

Stunden nach der Gel-Applikation. Vor und 3,5 Stunden nach der Gel-Applikation erfolgte eine Blutentnahme zur Feststellung der tatsächlichen Hormonspiegel. Im Nachgang des Experiments wurden die Proband*innen gebeten einzuschätzen, ob ihnen das Arzneimittel oder das Placebo-Gel verabreicht wurde.

Die oben genannte Vorstudie wurde zur Entwicklung des endgültigen Studiendesigns und zum besseren Verständnis der Pharmakokinetik des Estradiol-Gels (Estramon 2 mg) an 10 gesunden Erwachsenen durchgeführt (5 Frauen, 5 Männer). Hierfür wurden den Proband*innen vor Applikation des Östrogens, sowie in 1-Stunden-Intervallen bis 5 Stunden nach der Arzneimittelgabe Blutproben entnommen. Eine weitere Blutentnahme wurde am Folgetag der Applikation durchgeführt (nach 18 Stunden). Der höchste Estradiol-Spiegel wurde im Zeitraum von 3-4 Stunden nach der Verabreichung des Gels festgestellt. Jedoch war eine signifikante Erhöhung der Blutwerte bereits nach 2 Stunden nachweisbar ($t_{(9)} = 2,44$, $p = 0,04$, $d = 1,10$). Hieraus schlussfolgerten wir, dass nach dem von uns verwendeten Zeitintervall von 2,5 Stunden eine für die Durchführung des Experiments ausreichende Erhöhung der Estradiol-Werte vorliegen würde.

2.3 Testaufgaben

2.3.1 Ultimatumspiel

Wie bereits erwähnt, besteht der grundsätzliche Aufbau des Ultimatumspiels aus zwei Spieler*innen. Person A teilt eine genannte Geldsumme (in unserem Fall 10 €) auf und macht damit Person B ein Angebot. Person B kann entweder den ihr zugedachten Anteil akzeptieren, sodass beide den von Person A zugeteilten Betrag erhalten oder ablehnen, womit keiner von beiden etwas bekommt.

In unserem Versuchsaufbau wurde das Ultimatumspiel in drei unterschiedlichen Modi (klassisch, modifiziert, gegen den Computer) gespielt, in welchen die Proband*innen jeweils die Rolle von Person B einnahmen. Den Proband*innen wurde gesagt, dass sie gegen reale Partner aus anderen Experimenten spielen und dass ihnen die Rolle des von Person B zugewiesen wurde. Die Angebote waren jedoch computergesteuert. Die Bilder Person A wurden der Datenbank des Centers for Vital Longevity (Park Aging Lab, PAL) (Minear und Park 2004) entnommen. Für unsere Zwecke wurden gleich viele Angebote von Männern und Frauen gemacht und die Bilder mit für Deutschland typischen Namen

versehen. In der Anleitung der Proband*innen wurde betont, dass sie gegen jeden Spieler nur einmal spielen würden. Nach dem Experiment wurde ein zufälliger Durchgang ausgewählt. Wenn der/die Proband*in das dort gezeigte Angebot akzeptiert hatte, wurde der angebotene Geldbetrag ausgezahlt. Im Falle einer Ablehnung erhielten die Versuchsteilnehmer*innen keinen Gewinn.

Wie in Abbildung 5 dargestellt, startete jeder Durchgang mit der Darstellung eines Kreuzes in der Mitte des Bildschirms, welches für 1-2 Sekunden gezeigt wurde. Darauf folgte für 1 Sekunde das Bild von Person A mit dem jeweiligen Namen. Anschließend sah man das gemachte Angebot. Die Proband*innen wurden angehalten so schnell wie möglich zu antworten, in dem sie eine der zwei möglichen Optionen (ablehnen oder annehmen) durch Tastendruck auswählten.

Die klassische Version des Ultimatumspiels suggerierte dem/der Proband*in, dass sich der gezeigte Mitspieler/ die Mitspielerin frei für eine Aufteilung der genannten 10 € entscheiden konnte. Insgesamt bestand das Spiel aus 24 Angeboten, wobei die Höhe der dem/ der Proband*in zugedachten Geldbeträge systematisch zwischen 0 und 5 € variierten. Jedes Angebot gab es also 4-mal mit jeweils unterschiedlichem Gesicht als gezeigtem Mitspieler.

In ähnlicher Weise erfolgte auch die Durchführung des Computer-Modus. Hier wurde dem/ der Versuchsteilnehmer*in gesagt, dass die Angebote von dem Computer stammen. Statt eines Bildes von einem Mitspieler erfolgte als Anzeige das Wort „Computer“. Wie in der klassischen Version wurden 24 Durchgänge mit Angeboten von 0 bis 5 € gespielt, sodass jedes Angebot 4-mal vorkam.

In dem modifizierten Modus des Ultimatumspiels wurde dem/ der Proband*in suggeriert, dass Person A sich zwischen 2 möglichen Aufteilungen des Geldes entscheiden musste. Statt nur dem gewählten Angebot wurden beide möglichen Angebote für 6 Sekunden gezeigt. Das vom fiktiven Mitspieler gewählte Angebot war dabei schwarz umrandet. Wieder sollte der/ die Versuchsteilnehmer*in so schnell wie möglich per Tastendruck entscheiden, ob er/ sie das umrandete Angebot annehmen wollte oder nicht. Die Alternativ-Angebote waren so gewählt, dass sich faire und unfaire Konstellationen ergaben. Ein Beispiel für ein faires Angebot ist es, wenn Person A eine Aufteilung von 7

€ für sich und 3 € für Person B gewählt hat, wenn die Alternative eine Aufteilung von 9 € für sich und nur 1 € für Person B war. Insgesamt gab es hier 36 Durchgänge. Die Hälfte davon zeigte ein faires Szenario, in welchem jeweils die für Person B günstigere Alternative gewählt wurde. Die andere Hälfte offerierte dem/ der Versuchsteilnehmer*in unfaire Angebote.

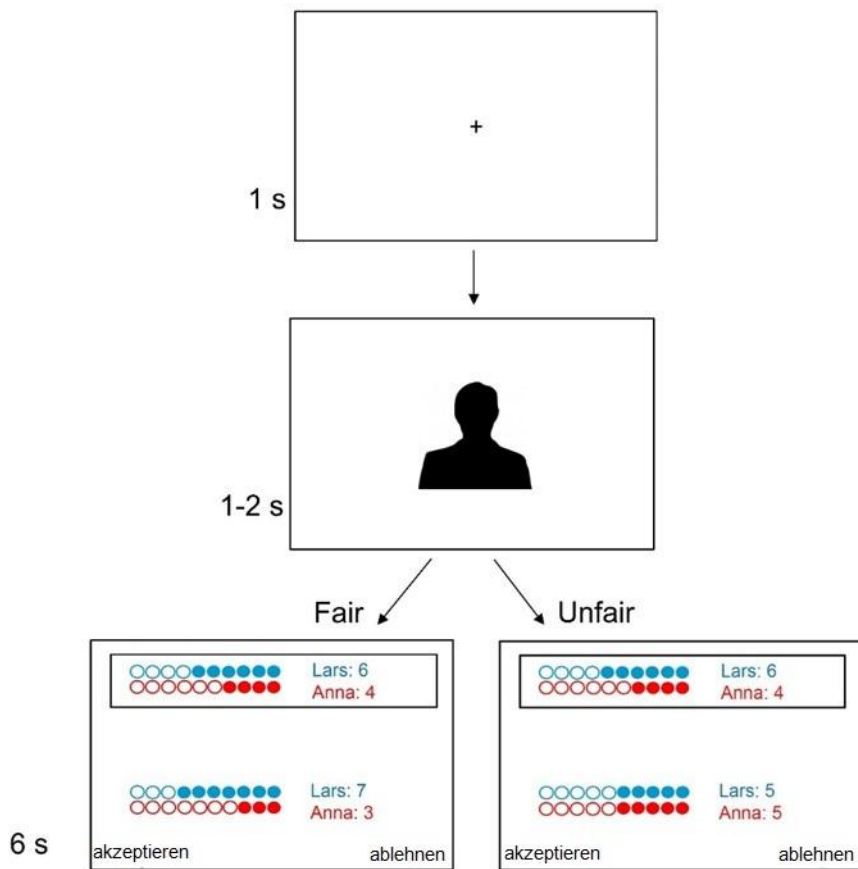


Abb. 5: Aufbau des modifizierten Modus des Ultimatumspiels

Nach der Durchführung des Experiments sollten die Proband*innen benennen, welches minimale Angebot sie noch als akzeptabel empfanden. Außerdem sollten sie angeben, wie fair sie die einzelnen Angebote auf einer Skala von 1 bis 7 empfunden haben und sie gaben ein Angebot als Person A ab.

2.3.2 Delay Discounting

Um die Impulsivität der Proband*innen beurteilbar zu machen, verwendeten wir das Experiment „temporal discounting“. Hier hat man die hypothetische Wahl zwischen einem geringeren Gewinn, welcher schnell verfügbar ist und einem größeren Gewinn, auf den man jedoch länger warten müsste. Es wurden 36 Durchgänge gespielt. Bei der einen Hälfte bestand die Wahl zwischen einem sofortigen Gewinn und einem größeren Gewinn in 2-4 Wochen. Bei der anderen Hälfte waren die Optionen eine Auszahlung eines kleineren Betrags in 2 Wochen oder eine Auszahlung eines größeren Betrags in 4-6 Wochen. Der durchschnittliche fiktive Gewinn lag bei 45 € (mit einer Standardabweichung von 12 €). Die größeren Gewinne waren 0,5-75 % größer als der kleinere Gewinn. Die Reihenfolge der Angebote wurde randomisiert.

Im Anschluss an das Delay Discounting-Experiment erfolgte eine Evaluation von 12 zufällig ausgewählten Angeboten aus den vorherigen 36 Durchgängen in Bezug auf die Attraktivität des Angebots auf einer Skala von 1 bis 9. Hierbei entspricht 1 der Bewertung sehr unattraktiv und 9 der Bewertung sehr attraktiv.

2.4 Bestimmung der Hormonspiegel

Die abgenommenen Blutproben wurden nach Zentrifugation u. a. auf den Gehalt von u. a. Estradiol, Testosteron und Progesteron getestet.

Die Bestimmung des Progesterons erfolgte mittels vollautomatischem Feste-Phase, kompetitiv chemilumineszente Enzymimmunoassays unter Verwendung des Immulite™ 2000xpi Systems. Grundlage dafür waren die aktuellen Herstellerangaben von Siemens Healthcare Diagnostics. Die untere Nachweisgrenze lag bei 0,1 ng/ml. Die Variationskoeffizienten der Präzision innerhalb eines Immunoassays und zwischen den einzelnen Immunoassays lagen zwischen 4,2 % und 5,5 %.

Der Estradiol- und Testosteron-Spiegel im Blut wurde über einen vollautomatischen, homogenen Sandwich-Chemilumineszenten-Immunoassay bestimmt. Die verwendete Technologie entsprach der LOCI™ Technologie des Dimension Vista™ Systems. Auch hier erfolgte die Durchführung gemäß der Herstellerangaben von Siemens Healthcare. Die untere Nachweisgrenze für Estradiol lag bei 5 pg/ml. Die Variationskoeffizienten der

Präzision innerhalb eines Immunoassays lagen bei $< 8,4 \%$, zwischen den einzelnen Immunoassays bei $< 12,3 \%$.

Bei Testosteron ergab sich eine untere Nachweisgrenze von $0,025 \text{ ng/ml}$ und die bereits für Estradiol und Progesteron beschriebenen Variationskoeffizienten lagen bei $11,1 \%$ und $16,8 \%$. Die Kreuzreaktivität mit anderen verwandten Strukturen aller Immunoassays war minimal.

2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen demographischen, neuropsychologischen und behavioralen Daten wurden mittels SPSS 24 (IBM, New York, NY, USA) analysiert. Die Auswertung der quantitativen Verhaltensdaten erfolgte durch eine gemischt-designte Varianzanalyse (ANOVA) und die Bestimmung der Korrelation mittels Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson. Die Annahme der Sphärizität wurde mittels Mauchlys Test überprüft. Bei signifikanten Übertretungen wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur angewandt. Die p-Werte wurden anhand von zwei-seitigen Tests ermittelt und das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Um für die Alphafehler-Inflation bei multiplen Vergleichen zu korrigieren, wurde bei post-hoc t-Tests eine Bonferroni-Korrektur (p_{cor}) eingesetzt.

Unter Anwendung des „PROCESS macro“ für SPSS, version 3.1 erfolgten mehrere Moderationsanalysen zur Kontrolle des Einflusses von möglichen Störvariablen. Für die Analysen wurden Heteroskedastizität-konsistente Standardfehler benutzt und es wurde eine Mittelwert-Zentrierung in der Analyse für Interaktionseffekte verwendet. Die Signifikanz von Mediationseffekten wurde unter Verwendung von asymmetrischen 95% Bootstrap (10 000 Bootstrap-Stichproben) Konfidenzintervallen (95% CIs) beurteilt. Die Signifikanz wurde bejaht, wenn der Interaktionseffekt zwischen der Wirkungsvariable und der Moderatorvariable signifikant war.

3. Ergebnisse

Tab. 1: Auswertung der psychologischen Fragebögen und der Altersverteilung (Coenjaerts et al. 2021)

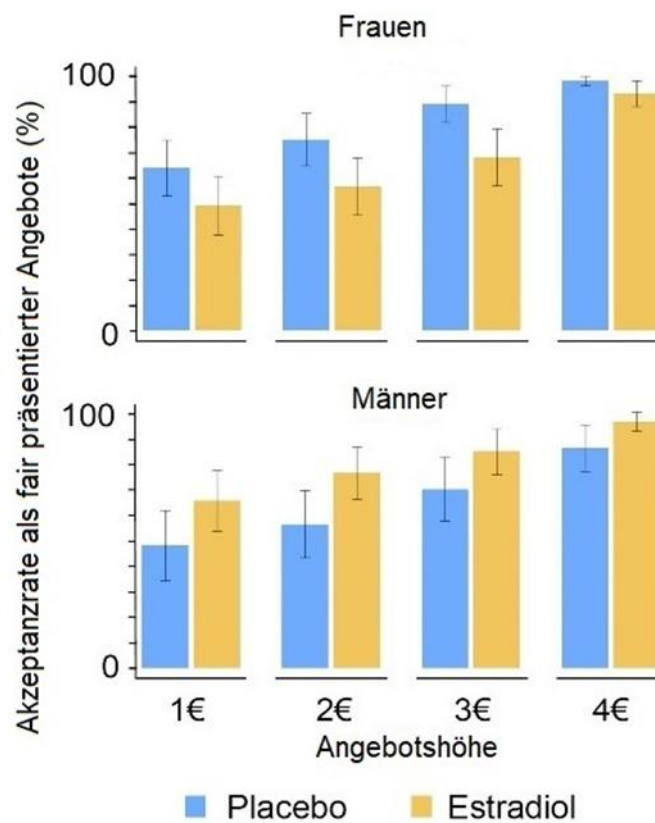
	Frauen (n = 107)		Männer (n = 104)	
	Placebo (n = 54) Durchschnitt (± SD)	Estradiol (n = 53) Durchschnitt (± SD)	Placebo (n = 51) Durchschnitt (± SD)	Estradiol (n = 53) Durchschnitt (± SD)
Alter (in Jahren)	23,0 (3,29)	23,11 (3,91)	24,65 (4,33)	23,51 (3,31)
Childhood-Trauma- Questionnaire (CTQ)	31,7 (7,76)	31,32 (5,94)	30,73 (6,53)	32,6 (7,26)
Becks-Depressions- Skala, Version II (BDI)	4,26 (4,94)	4,09 (4,18)	3,37 (4,15)	3,49 (3,87)
Autismus-Spektrum- Test (AQ)	15,19 (5,85)	15,54 (6,58)	14,69 (4,34)	16,74 (6,12)
Toronto-Alexithymia- Skala (TAS)	55,46 (6,83)	54,87 (7,38)	51,29 (7,7)	53,09 (8,19)
Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI)	36,41 (8,4)	37,48 (8,68)	34,26 (7,84)	35,38 (6,4)
Liebowitz-Skala zur sozialen Phobie	28,17 (16,53)	34,04 (17,53)	20,55 (18,2)	23,68 (16,53)

Die Analyse, der von den Proband*innen ausgefüllten Fragebögen, ergab keine signifikanten Unterschiede der erhobenen Parameter zwischen den beiden Behandlungsgruppen (alle p-Werte > 0,05). Bezüglich des Alters zeigte sich eine Tendenz, dass die männlichen Versuchsteilnehmer älter waren als die weiblichen. Diese war annähernd signifikant ($t_{(209)} = -1,97$, $p = 0,05$, $d = 0,27$). Weiterhin erzielten Frauen signifikant höhere Werte bei der Frage nach sozialer Phobie auf der Liebowitz Skala ($t_{(210)} = 3,77$, $p < 0,01$, $d = 0,52$), ebenso wie bei dem State-Trait-Angstinventar ($t_{(206,05)} = 1,97$, $p_{\text{cor}} = 0,05$, $d = 0,27$). Die Auswertung der übrigen Fragebögen zur Feststellung von Misshandlung in der Kindheit, Depressionen und Autismus-Spektrum-Störungen zeigten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede, ersichtlich in Tabelle 1.

Die bei den Proband*innen erhobenen Body-Mass-Indizes (BMI) korrelierten nicht mit den endogenen Estradiol-Spiegeln ($r_{(207)} = 0,02$, $p = 0,73$), unabhängig vom Geschlecht. Auch die nach der Estradiol-Gabe gemessenen Werte zeigten weder bei den männlichen ($r_{(51)} = -0,01$, $p = 0,93$), noch bei den weiblichen Versuchsteilnehmerinnen ($r_{(51)} = 0,04$, $p = 0,77$) einen Zusammenhang mit den erhobenen BMI-Werten.

3.1 Effekte der Estradiol-Gabe auf das modifizierte Ultimatumspiel

In der Auswertung der modifizierten Version des Ultimatumspiels zeigte sich, dass die Akzeptanz der Angebote bei höheren Geldbeträgen größer war als bei kleineren Beträgen ($F_{(1,206)} = 356,73$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,63$), dargestellt in Abbildung 6. Weiterhin wurden Durchgänge, in denen die faire Alternative gewählt wurde, wesentlich häufiger akzeptiert als unfair präsentierte Optionen ($F_{(1,206)} = 214,81$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,51$).



Standardfehler zeigen 95 % Konfidenzintervalle

Abb. 6: Akzeptanzrate von als fair präsentierten Angeboten in Abhängigkeit der Angebotshöhe (Coenjaerts et al. 2021)

Grundsätzlich zeigte sich bereits in der Placebogruppe ein höheres Ansprechen von Frauen auf den Framing-Effekt, verglichen mit Männern ($F_{(1,101)} = 16,10$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,14$). In dieser Gruppe akzeptierten Frauen deutlich mehr faire Angebote als Männer ($t_{(82,84)} = 2,65$, $p_{\text{cor}} = 0,02$, $d = 0,53$). In der Estradiol-Gruppe akzeptierten Männer signifikant mehr faire Angebote als Frauen ($t_{(105)} = -2,50$, $p_{\text{cor}} = 0,03$, $d = 0,49$). Estradiol

reduzierte selektiv die Akzeptanzrate von fair präsentierten Angeboten bei Frauen ($t_{(97,63)} = -2,79$, $p_{\text{cor}} = 0,01$, $d = -0,54$) und hatten den gegenteiligen Effekt bei Männern ($t_{(91,86)} = 2,43$, $p_{\text{cor}} = 0,03$, $d = 0,48$), dargestellt in Abbildung 7. Der Effekt des verabreichten Estradiols wurde dabei nicht von der Höhe der Angebote beeinflusst.

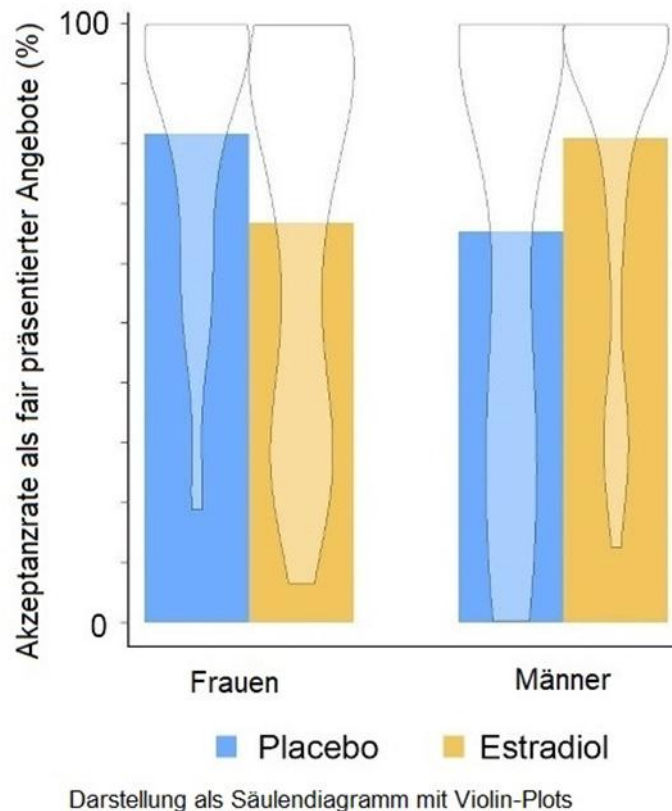
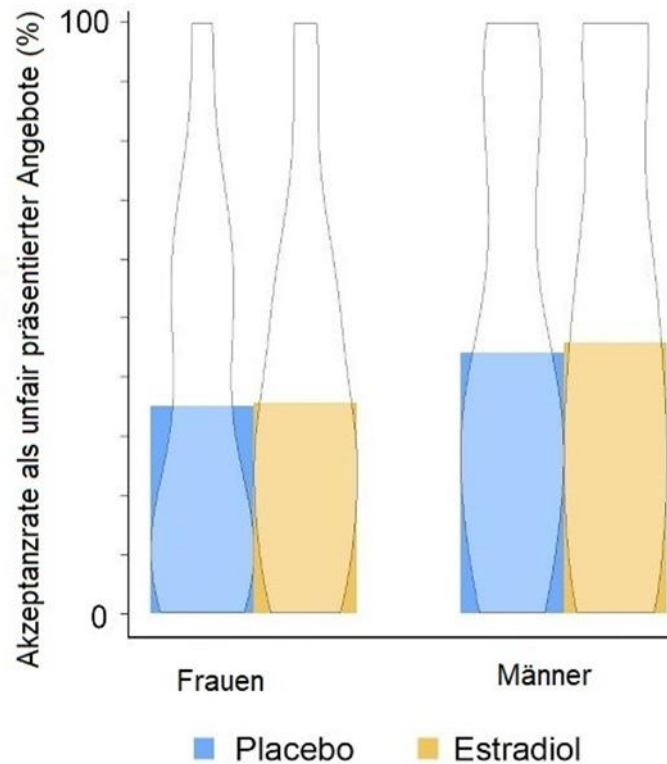


Abb. 7: Das Ansprechen der Geschlechter auf den Framing-Effekt in Abhängigkeit der Verabreichung von Estradiol/Placebo (Coenjaerts et al. 2021)

In der Befragung nach der Durchführung des Experiments zeigte sich, dass die Frauen in der Estradiol-Gruppe signifikant höhere Geldbeträge erwarteten, als die in der Placebogruppe ($t_{(106)} = -2,28$, $p = 0,025$, $d = -0,44$). Einen Effekt des verabreichten Arzneimittels auf die Einschätzung der männlichen Versuchsteilnehmer sah man jedoch nicht ($t_{(100)} = 0,45$, $p = 0,65$, $d = 0,09$). Bei den als unfair präsentierten Angeboten akzeptierten Frauen weniger Angebote als Männer ($F_{(1,206)} = 4,68$, $p = 0,03$, $\eta_p^2 = 0,02$), dargestellt in Abbildung 8. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Effekt des applizierten Östrogens (alle p-Werte $> 0,37$).



Darstellung als Säulendiagramm mit Violin-Plots

Abb. 8: Akzeptanzrate als unfair präsentierter Angebote bei Männern und Frauen in Abhängigkeit der Verabreichung von Placebo/Estradiol (Coenjaerts et al. 2021)

3.2 Auswertung der Bearbeitungszeit

Im Hinblick auf die Bearbeitungszeit zeigte sich, dass bei den unfairen Angeboten mehr Zeit bis zur Ablehnung oder Akzeptanz des Angebots benötigt wurde. Dabei lag die durchschnittliche Bearbeitungszeit bei einem unfairen Szenario bei 1,87 Sekunden ($SD = \pm 0,7$ Sek.) und die bei fairen Szenarien bei 1,77 Sekunden ($SD = \pm 0,63$ Sek.; $F_{(1,206)} = 13,80$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,06$). Außerdem wurden kleinere Geldbeträge schneller abgelehnt ($1,75 \pm 0,64$ Sek.) als größere ($1,88 \pm 0,73$ Sek.; $F_{(2,86, 588,41)} = 7,63$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,04$).

Bei den weiblichen Probandinnen zeigte sich eine schnellere Reaktionszeit bei dem modifizierten Ultimatumspiel nach der Gabe von Estradiol (durchschnittlich $1,70 \pm 0,47$ Sek.) im Vergleich zur Placebogruppe ($1,90 \pm 0,67$ Sek.). Der gegenteilige Effekt zeigte sich bei den männlichen Versuchsteilnehmern. Hier lag die durchschnittliche

Bearbeitungszeit nach Estradiolgabe bei 1,94 Sek. ($\pm 0,84$ Sek.) und war damit signifikant langsamer ($F_{(1,206)} = 5,20$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,03$) als die Zeit der Placebogruppe (durchschnittlich $1,75 \pm 0,46$ Sek.).

Für das klassische Ultimatumspiel, die Computerversion und das Delay Discounting ergab sich kein signifikanter Effekt der Behandlung mit Estradiol auf die Bearbeitungszeit. Bei der unbeschränkten, ursprünglichen Version des Ultimatumspiels wurde eine höhere Bearbeitungszeit bei mittlerer Angebotshöhe als bei sehr hohen oder sehr niedrigen Geldbeträgen beobachtet ($F_{(4,19, 866,87)} = 22,12$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,10$). Weiterhin zeigten Frauen mit durchschnittlich 1,29 Sek. (SD = $\pm 0,34$ Sek.) eine schnellere Reaktionszeit als Männer ($1,41 \pm 0,49$ Sek.). Dies war mit einem p-Wert von 0,03 ebenfalls signifikant ($F_{(1,207)} = 4,78$, $\eta_p^2 = 0,02$). Bei der Computerversion sah man, dass die Bearbeitungszeit der Geschlechter abhängig von der Höhe des Angebots war. Bei niedrigen Geldbeträgen war die Reaktionszeit bei Frauen geringer, wohingegen bei höheren Angeboten die Männer schneller reagierten ($F_{(4,46, 919,38)} = 2,86$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,014$). Bereits die Angebotshöhe, unabhängig von dem Geschlecht des/ der Proband*in, hatte einen signifikanten Effekt auf die Bearbeitungszeit ($F_{(4,46, 919,38)} = 16,34$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,07$).

3.3 Effekt der geglaubten Behandlung

In einer zusätzlich durchgeführten Erhebung assoziierten 133 der Proband*innen (darunter 85 Frauen) mit Estradiol Eigenschaften wie fürsorglich, empathisch, liebevoll oder freundlich. Eher negative assoziierte Adjektive zu Östrogenen waren schwach oder ängstlich.

Bei der Auswertung der Daten stellten wir einen signifikanten Effekt der geglaubten Behandlung fest. Dieser variierte in Abhängigkeit der tatsächlichen Arzneimittelgabe und des verwendeten Framings ($F_{(1,199)} = 4,89$, $p = 0,03$, $\eta_p^2 = 0,02$).

In der Placebogruppe akzeptierten Proband*innen, mit der Vermutung Estradiol bekommen zu haben, im modifizierten Ultimatumspiel mehr unfaire Angebote ($t_{(100)} = 2,68$, $p_{\text{cor}} = 0,02$, $d = 0,61$), dargestellt in Abbildung 9. Bei den als fair präsentierten Durchgängen gab es keinen signifikanten Effekt der geglaubten Behandlung, ebenso wie in der Estradiolgruppe (alle p-Werte $> 0,30$).

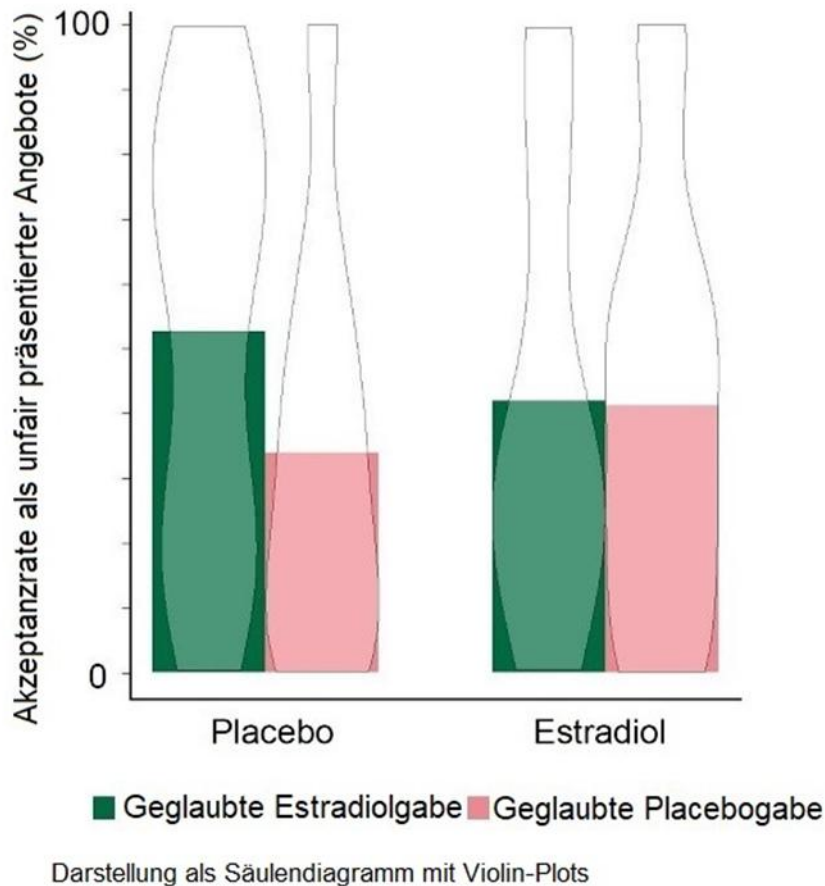


Abb. 9: Effekt der geglaubten Behandlung bei der Akzeptanz als unfair präsentierter Angebote (Coenjaerts et al. 2021)

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der geglaubten Zuteilung in die 2 Gruppen und der tatsächlichen Aufteilung zwischen Placebo- und Estradiol-Gabe (alle p-Werte > 0,3).

3.4 Auswertung der Hormonspiegel

Bei den Ausgangswerten, vor Beginn des Experiments, wurden bei den getesteten Frauen höhere Estradiolspiegel bestimmt als bei den Männern ($t_{(187,4)} = 2,44$, $p_{\text{cor}} = 0,02$, $d = 0,34$). Männer hatten durchschnittlich höhere Testosteron- ($t_{(102,36)} = -27,28$, $p_{\text{cor}} < 0,001$, $d = -3,82$) und Progesteron-Werte ($t_{(102,74)} = -5,85$, $p_{\text{cor}} < 0,001$, $d = -0,82$), ersichtlich in Tabelle 2.

Tab. 2: Hormonspiegel vor der Gel-Verabreichung

	Frauen		Männer	
	Placebo-Gruppe (n=54)	Estradiol-Gruppe (n=54)	Placebo-Gruppe (n=49)	Estradiol-Gruppe (n=53)
	Durchschnittswert (\pm SD)	Durchschnittswert (\pm SD)	Durchschnittswert (\pm SD)	Durchschnittswert (\pm SD)
Estradiol (pg/ml)	30,99 (17,13)	27,89 (16,00)	25,33 (10,05)	24,15 (11,96)
Progesteron (ng/ml)	0,16 (0,14)	0,2 (0,27)	1,75 (3,23)	1,26 (0,44)
Testosteron (ng/ml)	0,24 (0,13)	0,23 (0,1)	4,04 (1,58)	3,95 (1,19)

Beim Vergleich der Placebo- und Estradiolgruppen zeigten die Hormonspiegel innerhalb der weiblichen und männlichen Versuchsteilnehmer keine signifikanten Unterschiede (Frauen: alle p-Werte > 0,29, Männer: alle p-Werte > 0,27). 2 entnommene Blutproben vom Zeitpunkt vor Beginn des Experiments konnten, aufgrund von Verlust der Probe im Rahmen der Blutentnahme bzw. der Laboranalyse, nicht ausgewertet werden.

Nach Verabreichung des Estradiol-Gels konnte durch die Blutproben 3,5 Stunden nach der Applikation eine signifikante Erhöhung des Estradiolspiegels bei Frauen (Zeit x Behandlung: $F_{(1,105)} = 187,20$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,64$) und Männern (Zeit x Behandlung: $F_{(1,100)} = 111,55$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,53$) nachgewiesen werden. Auch hier fehlten bei der Analyse die Blutproben von insgesamt 2 Proband*innen aus den oben genannten Gründen. Der beobachtete Anstieg der Estradiolwerte war bei Frauen stärker als bei Männern ($F_{(1,207)} = 26,84$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,12$). Es ergab sich jedoch kein Hinweis auf einen Zusammenhang der Höhe des Anstiegs und der Verhaltensänderung (alle p-Werte > 0,33). Versuchsteilnehmer*innen mit vergleichsweise niedrigem Anstieg des Estradiols zeigten kein signifikant anderes Verhalten als Proband*innen mit höherem Anstieg des Estradiolspiegels. Auch nach Kontrolle der Interaktion von Behandlung und Geschlecht bei fair präsentierten Angeboten in Bezug auf die individuellen Baseline-Estradiol-Werte blieb der festgestellte Effekt signifikant ($F_{(1,203)} = 14,65$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,67$).

Das gegebene Estradiol hatte keinen Effekt auf die Testosteron- und Progesteron-Werte der Versuchsteilnehmer*innen.

3.5 Weitere Auswertungen

Bei dem klassischen Ultimatumspiel ($F_{(3,21, 663,44)} = 507,74$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,71$) ebenso wie bei der Computerversion ($F_{(2,85, 586,25)} = 370,28$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,64$) konnte eine

höhere Akzeptanz bei größeren Geldbeträgen nachgewiesen werden. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt des Estradiols auf das Verhalten bei diesen beiden Versuchsteilen.

Nichtsdestotrotz ließ sich auch in diesen beiden Versionen des Ultimatumspiels ein Geschlechtsunterschied in Abhängigkeit von der Höhe des Angebots finden (klassische Version: $F_{(3,21, 663,44)} = 4,05$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,02$; Computerversion: $F_{(2,85, 586,25)} = 7,95$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,04$). Dieser besagt, dass Männer mehr niedrige Angebote als Frauen akzeptierten, wohingegen diese Beobachtung für höhere Geldbeträge umgekehrt war. Ein weiterer Unterschied zwischen den Geschlechtern ergab sich bei der Betrachtung der Geschlechter von Person A und der Proband*innen. Männliche Versuchsteilnehmer akzeptierten insgesamt mehr Angebote als Frauen. Dieser Effekt war größer, wenn Person A auch männlich war ($F_{(1,206)} = 4,02$, $p = 0,046$, $\eta_p^2 = 0,02$). Es ergab sich jedoch kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen dem Geschlecht von Person A und dem verwendeten Framing oder der Behandlung mit Estradiol (alle p-Werte $> 0,05$).

Eine zusätzliche Auswertung der erhobenen Daten des klassischen Ultimatumspiels, der Computerversion des Ultimatumspiels und des Delay Discountings auf Interaktionen des Estradiol-Effektes mit den Testosteron- und Progesteronwerten ergab keine signifikanten Effekte. Bei dem modifizierten Ultimatumspiel zeigte sich ein negativer Zusammenhang von endogenen Estradiolspiegeln und der Akzeptanz-Rate von als unfair präsentierten Angeboten in der Placebogruppe. Für die Frauen berechneten wir einen p-Wert von 0,03 ($r_{(50)} = -0,31$) und für die Männer einen p-Wert von 0,045 ($r_{(47)} = -0,29$). Es zeigte sich also bei beiden Geschlechtern, dass die Akzeptanz von unfairen Angeboten bei höheren Estradiolwerten vor Beginn des Experiments signifikant niedriger war.

Die Auswertung der Bewertung von Angeboten im Hinblick auf Fairness zeigte, dass höhere Angebote eher als fair wahrgenommen wurden, als niedrigere ($F_{(5,41, 1114,39)} = 1210,78$, $p < 0,001$, $\eta_p^2 = 0,86$).

Bei dem Delay-Discounting wurden die höheren, aber erst später zu erhaltenden Geldbeträge öfter gewählt, wenn die Differenz der beiden Gewinnsummen größer war ($F_{(3,43, 710,82)} = 384,16$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,65$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der beiden Geschlechter und auch kein signifikanter Effekt durch das verabreichte Estradiol im Vergleich zur Placebogruppe (alle p-Werte $> 0,17$).

Bei der Evaluation von ausgewählten Angeboten des Temporal Discounting bevorzugten alle Proband*innen höhere Geldbeträge, die schneller ausgezahlt würden. Diese Beobachtung wurde auch nicht durch die Verabreichung von Estradiol beeinflusst. Es ergab sich ein signifikanter Effekt durch das Geschlecht ($F_{(1,206)} = 5,47$, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,03$) und eine signifikante Interaktion der Angebotshöhe, der potenziellen Gewinnauszahlung und dem Geschlecht ($F_{(5,53, 11138,56)} = 3,24$, $p < 0,01$, $\eta_p^2 = 0,02$). Frauen bewerteten die Angebote insgesamt höher als Männer, wobei diese Beobachtung bei sofort auszahlbaren, hohen Belohnungen sich umgekehrt darstellte.

Insgesamt konnten die Daten der modifizierten- und Computer-Version von 2 Proband*innen aufgrund von technischen Problemen nicht ausgewertet werden. Ebenso gab es bei einem Durchgang des Delay Discountings und des klassischen Ultimatumspiels Systemprobleme, was zu einem Verlust der Daten von jeweils einem/einer Proband*in für diesen Teil des Experiments führte.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Studie ging es um die Frage, ob das in anderen Studien beobachtete unterschiedliche Ansprechen von Frauen und Männern auf den Framing Effekt (Huang und Wang 2010) durch die Gabe von Estradiol beeinflusst wird. Hierfür wurde eine modifizierte Version des Ultimatumspiels genutzt, welche auf einer Studie von Falk et al. aus dem Jahre 2003 basiert. Unsere Ergebnisse bei der modifizierten Version des Ultimatumspiels zeigten eine größere Akzeptanz bei höheren Geldbeträgen, was sich auch in den anderen Versionen des UGs widerspiegelt. Zusätzlich wurden, die in einem fairen Szenario präsentierten Angebote, öfter akzeptiert als die Angebote, welche als unfair empfunden werden konnten. Dies passt zu einer Studie von Radke et al. aus dem Jahr 2012, in welcher Optionen öfter abgelehnt wurden, wenn unfaire Angebote bewusst gewählt wurden. Dort gab es Durchgänge des Ultimatumspiels in denen ein Computer die unfaire Option gewählt hatte und Durchgänge, in denen die unfaire Alternative von einem Mitspieler gewählt wurde. In der Studie wurde die These aufgestellt, dass die Ergebnisse vor allem von der vermuteten Intention hinter der Auswahl beeinflusst wurden. In unserem Spiel wurde die Auswahl der Geldbeträge tatsächlich von einem Computer gewählt, weswegen es umso wichtiger war, den Proband*innen zu suggerieren, dass es um reale Mitspieler ging. Da unsere Ergebnisse zu denen der anderen Studie passen, scheint dies gelungen zu sein, was eine wichtige Voraussetzung für die Auswertung und die Validität unserer Ergebnisse ist.

4.1 Unterschiedliche Effekte auf Männer und Frauen

Ein besonderes Augenmerk der Studie lag auf Geschlechtsdimorphismen. Dies erhöht die Transparenz und fördert Inklusion (Tannenbaum et al. 2019). Bei unserem Experiment wurde deutlich, dass Frauen in der Placebogruppe eine höhere Sensibilität für den Framing-Effekt hatten und weniger unfaire Angebote akzeptierten als Männer. Bereits 2012 fanden Miller und Ubeda in ihren Experimenten Hinweise dafür, dass weibliche Versuchsteilnehmerinnen ihre Prinzipien nach denen sie Entscheidungen treffen eher dem Kontext anpassen und damit anfälliger für Kontextänderungen sind. Die Art und Weise, in der dabei die Begleitumstände übermittelt werden, scheint dabei eine besondere Rolle zu spielen. In unserer modifizierten Version des Ultimatumspiels bestand

das Framing nicht aus einer ausführlichen Anleitung, einem Szenario oder einer bestimmten Wortwahl, sondern lediglich aus der suggerierten Intention hinter den gemachten Angeboten durch die Schaffung einer besseren oder schlechteren Alternative. Hierdurch wurde, im Rahmen des Versuchsaufbaus, vor allem die Intention in den Vordergrund gestellt. Die Interpretation durch die Versuchsteilnehmer*innen wurde dabei aber prinzipiell nicht kontrolliert. Lightner et al. gehen aber davon aus, dass unterschiedliche Ergebnisse bei dem Ultimatumspiel eventuell dadurch zu Stande kommen, dass die Proband*innen das Spiel unterschiedlich interpretieren und sich einen unterschiedlichen Kontext vorstellen. Die Kongruenz unserer Ergebnisse mit anderen Studien, in denen Frauen eine erhöhte Anfälligkeit für den Framing-Effekt zeigten (Ellingsen et al. 2013; Espinosa und Kovářík 2015), spricht allerdings dafür, dass trotz der teilweise anderen Präsentation des Framings, eine Vergleichbarkeit der Experimente besteht. Die höhere Sensibilität von Frauen für die Begleitumstände scheint also auch bei uns reproduzierbar. Bemerkenswert ist jedoch, dass in einem Bericht von Huang und Wang von 2010 Frauen ein schlechteres Ansprechen auf den Framing-Effekt bei monetären Fragestellungen bescheinigt wurde. Dabei muss man sich aber fragen, ob die Aufteilung von Geld, wie sie in dem modifizierten Ultimatumspiel erfolgt ist, eher einem monetären Hintergrund zuzusprechen ist oder sich eher mit altruistischer Bestrafung beschäftigt. Um dies weiter zu untersuchen, müssten gegebenenfalls noch weitere Studien mit unterschiedlichen Verhaltensexperimenten aus dem Bereich der Finanzen bezüglich des Auftretens von Geschlechtsdimorphismen gegenübergestellt werden.

In der klassischen und der Computer-Version des UGs akzeptierten Männer mehr niedrigere Angebote als Frauen. Dies spricht dafür, dass Männer mehr nach dem Prinzip der Gewinnmaximierung handeln, nachdem jeder potenzielle Gewinn erst einmal einen Vorteil darstellt, ungeachtet der Höhe und der Ertragshöhe für den Gegenspieler. Gegensätzlich dazu sah man jedoch auch, dass Frauen mehr hohe Angebote akzeptierten, was der zuerst getätigten Annahme widerspricht. Warum Proband*innen überhaupt nahezu gleiche Aufteilungen des Geldbetrages von 10 € ablehnten ist rational nicht erklärbar, vor allem in dem Kontext, dass eventuell niedrigere Angebote bereits akzeptiert wurden. Die hierbei ablaufenden unterbewussten oder bewussten Prozesse scheinen keiner höheren Logik zu folgen, könnten aber eventuell durch weitere

Experimente mit näherer Betrachtung der beteiligten Hirnregionen und durch gezielte nachträgliche Befragungen näher evaluiert werden.

4.2 Effekte des Estradiols

Nach der Verabreichung von Estradiol zeigte sich eine erhöhte Akzeptanz bei den getesteten Männern für faire Angebote und damit vergleichbare Ergebnisse wie bei den Frauen in der Placebogruppe. Dies bestätigt unsere These, dass Estradiol Einfluss auf die Empfänglichkeit für den Framing-Effekt hat. Da Estradiol zu den weiblichen Sexualhormonen zählt und bei den Männern künstlich supraphysiologische Spiegel erzeugt wurden, ist die oben genannte Beobachtung, oberflächlich betrachtet, die am ehesten zu erwartende. Umso verwunderlicher ist es dann, dass Estradiol bei den weiblichen Versuchsteilnehmerinnen die Akzeptanz für faire Angebote verringert hat. Die Estradiolwerte, die bei den Frauen erreicht wurden, lagen ebenfalls außerhalb des Referenzbereiches und ähnelten denen, welche während einer Schwangerschaft im ersten Trimenon gemessen werden können. Schaut man in die derzeitige Studienlage sieht man, dass Bayer et al. ebenfalls einen gegensätzlichen Effekt bei supraphysiologischen Estradiolspiegeln bei Frauen nachweisen konnten. Dabei bezogen sie sich auf die festgestellte verminderte Aktivität des Hippocampus im Vergleich zu Frauen mit physiologischen Estradiolwerten. Dies könnte bedeuten, dass die deutliche Erhöhung des Estradiols während einer Schwangerschaft eine geänderte Aktivität im Hippocampus und auch die Änderung des Verhaltens bewirkt. Aus evolutionsbiologischer Sicht macht dies auch durchaus Sinn, da nach Beginn einer Schwangerschaft sich die Prioritäten der biologischen Funktionen und so auch des Verhaltens zugunsten des werdenden Lebens verschieben. Aus unseren Ergebnissen könnte man also schließen, dass die erhöhten Estradiolspiegel während einer Schwangerschaft eine verminderte Empfänglichkeit für den Kontext im Sinne des Framing-Effektes bedeuten. Allerdings konnten die signifikanten Effekte einer einmaligen Estradiol-Gabe, wie sie sich in unserer Studie zeigten, in einer Studie an postmenopausalen Frauen, welche eine Langzeitbehandlung mit Estrogen über 4 Wochen erhielten, nicht festgestellt werden (Zethraeus et al. 2009). In dieser genannten Studie sah man tatsächlich weder einen Effekt von Estrogen, noch von Testosteron auf Altruismus, gegenseitige Fairness, Vertrauen, Vertrauenswürdigkeit und Risikoverhalten. Trotzdem der Framing-Effekt nicht

explizit untersucht wurde, wäre doch, durch das veränderte Ansprechen auf den Kontext, ein gewisser Effekt erwartbar gewesen. Ob diese unterschiedlichen Ergebnisse ihre Ursache in dem unterschiedlichen Versuchsaufbau, in der Langzeitbehandlung mit Estradiol oder eher in der postmenopausalen Lebensphase der weiblichen Versuchsteilnehmerinnen begründet liegt, kann allerdings mit den bestehenden Daten nicht geschlussfolgert werden. Eine Untersuchung, ob Frauen postmenopausal bzw. nach Langzeitbehandlung mit Estradiol ein Ansprechen auf den Framing-Effekt zeigen, scheint aber lohnenswert.

Die Relevanz des Estrogens für die Beeinflussung durch den Framing-Effekt zeigt sich auch in der gemachten Beobachtung, dass bereits die endogene Höhe des Estradiolspiegels in Korrelation zu einem veränderten Verhalten verstanden werden könnte. In unserer Studie sah man bei Versuchsteilnehmer*innen mit höheren Werten eine geringere Akzeptanz von unfairen Angeboten. Für die Frauen könnte dies durch eine erhöhte Wettkampfbereitschaft und eventuell damit einhergehender Konfrontationsbereitschaft begründet werden, welche Wozniak et al. 2014 bei Frauen in Zyklusphasen mit höheren Hormonspiegeln vermuteten. Bei unseren weiblichen Versuchsteilnehmerinnen fanden sich für keine der Frauen Estradiolspiegel, welche eine andere Zyklusphase als die folliculäre Phase vermuten lassen.

4.3 Nebeneffekte

Bezüglich der Bearbeitungszeit ergab sich bei den Frauen eine schnellere Reaktion nach der Gabe von Estradiol. Bei den männlichen Studienteilnehmern hatte das verabreichte Östrogen sogar den gegenteiligen Effekt. Als Erklärungsansatz für die Ergebnisse bei den weiblichen Probandinnen, könnten die Ergebnisse von Halbreich et al. dienen. In dieser Studie aus dem Jahr 1995 wurden Reaktionszeiten in verschiedenen Versuchen zwischen Frauen im gebärfähigen Alter und postmenopausalen Frauen verglichen. Dabei ergab sich die Vermutung, dass die weiblichen Sexualhormone einen protektiven Effekt auf die Gehirnaktivität und dementsprechend auch auf die Reaktionszeiten haben. Die Ursache für eine langsamere Bearbeitungszeit im modifizierten Ultimatumspiel bei Männern nach Estradiolgabe ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. Auch hier könnte, ähnlich wie bei der Schmerzverarbeitung (Dance 2019b), ein Geschlechtsdimorphismus vermutet werden. Allerdings gab es diesen deutlichen Geschlechtsunterschied auch nur

bei dem modifizierten Ultimatumspiel, was noch andere Einflussfaktoren vermuten lässt. Das eine Entscheidung bei unfairen Angeboten mehr Zeit benötigte, als bei fairen, ist hingegen weniger überraschend. Es lässt sich vermuten, dass unfaire Angebote tendenziell die größere emotionale Antwort hervorrufen. In dem Fall eines unfair präsentierten Angebots, steht sich der Gedanke der altruistischen Bestrafung mit dem der Gewinnmaximierung gegenüber.

Ein weiterer erwartbarer Effekt ist der der geglaubten Behandlung. Von Studien mit Testosteron weiß man bereits, dass die geglaubte Verabreichung von Testosteron einen Einfluss auf das Verhalten hat. Teilweise zeigte sich, dass dieser Effekt sogar gegensätzlich zu der tatsächlichen Wirkung von Testosteron war (Eisenegger et al. 2010). Stereotype Eigenschaften, welche mit Frauen assoziiert werden sind z. B. fürsorglich oder gemeinschaftlich (Tannenbaum et al. 2019) und aggressives Verhalten wird traditionell gesehen eher bei Männern als akzeptabel beurteilt (Kret und Gelder 2012). Dementsprechend zeigte sich bei Proband*innen, welche glaubten Estradiol erhalten zu haben, eine höhere Akzeptanz von unfairen Angeboten. Dies könnte dem Verhalten entsprechen, welches eher als weiblich gesehen und damit mit weiblichen Sexualhormonen assoziiert ist.

Eine weitere wichtige Erkenntnis aus unseren Versuchen ist, dass es keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des Estradiol-Anstiegs und der beobachteten Verhaltensänderung gibt. Auch wenn Frauen in der follikulären Zyklusphase prinzipiell ähnlich hohe Estradiol-Werte aufweisen wie Männer, zeigten sich bei unseren weiblichen Probandinnen höhere endogene Estradiolspiegel. Zusätzlich zeigte sich auch bei den Frauen ein höherer Anstieg des Estradiols nach Verabreichung des Medikaments. Wie bereits oben erwähnt, lagen die von uns gemessenen Werte der weiblichen Versuchsteilnehmerinnen dabei in einem Bereich, welcher mit den Normwerten bei schwangeren Frauen im ersten Trimenon vergleichbar ist. Hier ergab sich allerdings kein signifikanter Effekt aus der Höhe des Anstiegs auf die gezeigte Verhaltensänderung innerhalb eines Geschlechts. Dies könnte auf einen Mechanismus nach dem Alles-oder-nichts-Prinzip hindeuten. Mit unterschiedlich dosierten Estradiol-Gaben könnte man beispielsweise untersuchen, ob es für den Mechanismus einen bestimmten Schwellenwert von Östrogen gibt, welcher die Verhaltensänderung bewirkt.

4.4 Einfluss der Impulsivität

Zur Abgrenzung der beobachteten Verhaltensweisen von einer geänderten Impulsivität erfolgte die zusätzliche Durchführung einer Delay Discounting-Aufgabe. Eine vermehrte Bevorzugung von niedrigeren, aber schneller verfügbaren Belohnungen ist mit einer erhöhten Impulsivität assoziiert (Sanchez-Roige et al. 2018). Bei unserem Delay Discounting Experiment ging es um hypothetische Geldbeträge. Hierbei zeigte sich die Differenz in der Höhe der beiden Angebote als größter Einflussfaktor bei der Bearbeitung der Aufgabe. In früheren Studien gab es Hinweise für einen Geschlechtsdimorphismus sowie ein größeres Abwerten von späteren Beträgen bei erhöhtem BMI (Sanchez-Roige et al. 2018). Dies könnte ein Hinweis auf einen Effekt von Estradiol auf Delay Discounting sein. Die Daten sind in den bisherigen Studien jedoch nicht ganz einheitlich (Smith et al. 2014). Unsere Ergebnisse ergaben jedenfalls weder einen Geschlechtsdimorphismus, noch einen Effekt des Estradiols. Dies könnte an unterschiedlichen Probandenkollektiven liegen. Da in verschiedenen Studien bereits ein Effekt von anderen Hormonen wie Cortisol, Testosteron oder Oxytocin nachgewiesen werden konnte (Smith et al. 2014; Hurlemann et al. 2019), müssten für eine optimale Vergleichbarkeit auch diese Hormonspiegel ähnlich sein.

4.5 Einschränkungen und Fazit

Die Ergebnisse unserer Studie beziehen sich nur auf einen finanziellen Kontext. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob der Framing-Effekt auch in anderen Zusammenhängen einen Geschlechtsdimorphismus aufweist. Weiterhin haben wir, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, die weiblichen Versuchsteilnehmerinnen nur in einer Zyklusphase getestet. Dies sorgt dafür, dass nur eine eingeschränkte Aussagekraft für das generelle Ansprechen von Frauen auf den Framing-Effekt, erreicht werden kann. Es ist zumindest denkbar, dass andere zyklusabhängige Einflussfaktoren die Studienergebnisse ebenfalls beeinflusst hätten.

Zusammenfassend bestätigt sich durch die Ergebnisse unseres Experiments die Annahme, dass Frauen ihr Verhalten stärker vom Kontext abhängig machen als Männer. Auch in unserer Studie zeigten Frauen ein stärkeres Ansprechen auf den Framing-Effekt beim Thema Fairness. Dass Estradiol eine ähnliche Verhaltensänderung bei Männern auslöst, spricht dafür, dass die weiblichen Sexualhormone einen entscheidenden Einfluss

bei diesem Effekt spielen. Insgesamt sollte jedoch von einer multifaktoriellen Genese des Ansprechens auf den Framing-Effekt ausgegangen werden, da sich bei der Ablehnung unfairer Angebote kein signifikanter Effekt des Estradiols wiederfinden ließ. In unseren Ergebnissen zeigte sich außerdem erneut, dass die Vorurteile gegenüber Geschlechtshormonen potenziell eine deutliche Verzerrung von Studienergebnissen verursachen können. Unsere Studie ist damit ein relevanter Beitrag zur Forschung bezüglich des Einflusses von Estradiol auf das Verhalten und dem besseren Verständnis der Mechanismen von Geschlechtsdimorphismen. Die gegenteiligen Effekte von Estradiol bei Frauen und Männern in Bezug auf die Sensibilität für faire Rahmenbedingungen ist auch aus wirtschaftspsychologischer Sicht relevant.

5. Zusammenfassung

Der Framing-Effekt beschreibt, dass der Kontext, in welchem Informationen präsentiert werden, Auswirkungen auf das resultierende Verhalten hat. In mehreren Studien fanden sich Hinweise, dass dieser Effekt bei dem Ultimatumspiel (UG), einem experimentellen Spiel zur Erforschung ökonomischer Entscheidungen, bei Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägt ist. Um zu untersuchen, ob Estradiol einen Einfluss auf die Ausprägung des Framing-Effektes im Ultimatumspiel hat, führten wir eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Studie mit 108 weiblichen und 104 männlichen Proband*innen durch. Hierbei verwendeten wir eine modifizierte Version des UGs, in welchem das Framing aus dem Schaffen einer faireren oder unfaireren Alternative bestand. Ergänzend wurde zur Beurteilung der Impulsivität eine weitere Aufgabe mit dem Namen Delay Discounting (DD) gestellt. Im Vorfeld der zu bearbeitenden Aufgaben wurde den Proband*innen 2 mg Estradiol bzw. Placebo-Gel transdermal verabreicht. Im Ergebnis zeigte sich, dass Frauen in der Placebo-Gruppe ein höheres Ansprechen auf den Framing-Effekt zeigten. In der Estradiol-Gruppe war das Ansprechen auf den Framing-Effekt bei Männern verstärkt und bei Frauen vermindert. Außerdem sahen wir in der Placebo-Gruppe, unabhängig vom Geschlecht, dass Proband*innen, welche glaubten Estradiol bekommen zu haben, mehr unfaire Angebote akzeptierten. Dies entspricht am ehesten einem stereotypen, mit weiblichen Sexualhormonen assoziiertem Verhalten. Bei der DD-Aufgabe zeigte sich kein Effekt der Estradiol-Gabe.

Unsere Ergebnisse liefern Evidenz für einen Einfluss von Östrogenen auf die Ausprägung des Framing-Effektes. Dabei haben, die experimentell induzierten supraphysiologische Estradiolspiegel einen gegenteiligen Effekt bei Frauen und Männern. Unsere Befunde weisen ferner daraufhin, dass Studien zu hormonellen Effekten auf ökonomische Entscheidungen neben dem Geschlecht auch stereotype Erwartungshaltungen im Blick haben sollten.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Metabolismus der Estrogene	14
Abb. 2: Regelkreis der Sexualhormone	16
Abb. 3: Strukturformel Estradiol.....	16
Abb. 4: Schematische Struktur des ER- α / ER- β und Prozentsatz der homologen Anteile (Pham et al. 2019).....	18
Abb. 5: Aufbau des modifizierten Modus des Ultimatumspiels	32
Abb. 6: Akzeptanzrate von als fair präsentierten Angeboten in Abhängigkeit der Angebotshöhe (Coenjaerts et al. 2021).....	36
Abb. 7: Das Ansprechen der Geschlechter auf den Framing-Effekt in Abhängigkeit der Verabreichung von Estradiol/Placebo (Coenjaerts et al. 2021).....	37
Abb. 8: Akzeptanzrate als unfair präsentierter Angebote bei Männern und Frauen in Abhängigkeit der Verabreichung von Placebo/Estradiol (Coenjaerts et al. 2021)	38
Abb. 9: Effekt der geglaubten Behandlung bei der Akzeptanz als unfair präsentierter Angebote (Coenjaerts et al. 2021)	40

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Auswertung der psychologischen Fragebögen und der Altersverteilung (Coenjaerts et al. 2021).....	35
Tab. 2: Hormonspiegel vor der Gel-Verabreichung	41

8. Literaturverzeichnis

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *J Autism Dev Disord*, 2001; 31: 5–17

Bayer J, Gläscher J, Finsterbusch J, Schulte LH, Sommer T. Linear and inverted U-shaped dose-response functions describe estrogen effects on hippocampal activity in young women. *Nat Commun*, 2018; 9: 1–12

Beck AT, Steer RA, Brown G. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio: TX: Psychological Corporation, 1996

Behrends JC, Bischofsberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. *Physiologie*. Stuttgart: Thieme, 2012

Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 1132–1136

Bidlingmaier M. Estradiol. In: Gressner AM, Arndt T, Hrsg. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2019: 811–813

Bolea-Alamanac B, Bailey SJ, Lovick TA, Scheele D, Valentino R. Female psychopharmacology matters! Towards a sex-specific psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 2018; 32: 125–133

Brandt N, Vierk R, Rune GM. Sexual dimorphism in estrogen-induced synaptogenesis in the adult hippocampus. *Int J Dev Biol*, 2013; 57: 351–356

Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 2006; 7: 477–484

Coenjaerts M, Pape F, Santoso V, Grau F, Stoffel-Wagner B, Philipsen A, Schultz J, Hurlemann R, Scheele D. Sex differences in economic decision-making: Exogenous estradiol has opposing effects on fairness framing in women and men. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021; 50: 46–54

Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev*, 1999; 20: 358–417

Cover KK, Maeng LY, Lebrón-Milad K, Milad MR. Mechanisms of estradiol in fear circuitry: implications for sex differences in psychopathology. *Transl Psychiatry*, 2014; 4: e422

Crockett MJ, Clark L, Lieberman MD, Tabibnia G, Robbins TW. Impulsive choice and altruistic punishment are correlated and increase in tandem with serotonin depletion. *Emotion*, 2010; 10: 855–862

Dance A. Männlicher Schmerz, weiblicher Schmerz. *Spektrum - Die Woche*, 2019a; 30: 19–26

Dance A. Why the sexes don't feel pain the same way. *Nature*, 2019b; 567: 448–450

DeNardo DG, Kim H-T, Hilsenbeck S, Cuba V, Tsimelzon A, Brown PH. Global gene expression analysis of estrogen receptor transcription factor cross talk in breast cancer: identification of estrogen-induced/activator protein-1-dependent genes. *Mol Endocrinol*, 2005; 19: 362–378

Derntl B, Pintzinger N, Kryspin-Exner I, Schöpf V. The impact of sex hormone concentrations on decision-making in females and males. *Front Neurosci*, 2014; 8: 352

Doñate Buendía AI. Fairness and altruism in the context of a punishment game: a gender approach, 2017

Dreher J-C, Schmidt PJ, Kohn P, Furman D, Rubinow D, Berman KF. Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104: 2465–2470

Eisenbruch AB, Roney JR. Conception Risk and the Ultimatum Game: When Fertility is High, Women Demand More. *Pers Individ Dif*, 2016; 98: 272–274

Eisenegger C, Naef M, Snozzi R, Heinrichs M, Fehr E. Prejudice and truth about the effect of testosterone on human bargaining behaviour. *Nature*, 2010; 463: 356–359

Eisenegger C, Eckardstein A von, Fehr E, Eckardstein S von. Pharmacokinetics of testosterone and estradiol gel preparations in healthy young men. *Psychoneuroendocrinology*, 2013; 38: 171–178

Eliot L, Ahmed A, Khan H, Patel J. Dump the "dimorphism": Comprehensive synthesis of human brain studies reveals few male-female differences beyond size. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021; 125: 667–697

Ellingsen T, Johannesson M, Mollerstrom J, Munkhammar S. Gender differences in social framing effects. *Economics Letters*, 2013; 118: 470–472

Espinosa MP, Kovářík J. Prosocial behavior and gender. *Front Behav Neurosci*, 2015; 9: 88

Falk A, Fehr E, Fischbacher U. On the Nature of Fair Behavior. *Econ Inq*, 2003; 41: 20–26

Ferree NK, Wheeler M, Cahill L. The influence of emergency contraception on post-traumatic stress symptoms following sexual assault. *J Forensic Nurs*, 2012; 8: 122–130

Gao X, Liu J, Gong P, Wang J, Fang W, Yan H, Zhu L, Zhou X. Identifying new susceptibility genes on dopaminergic and serotonergic pathways for the framing effect in decision-making. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2017; 12: 1534–1544

Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci*, 1990; 10: 1286–1291

Grandien K, Berkenstam A, Gustafsson JA. The estrogen receptor gene: promoter organization and expression. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997; 29: 1343–1369

Güroğlu B, van den Bos W, van Dijk E, Rombouts SARB, Crone EA. Dissociable brain networks involved in development of fairness considerations: understanding intentionality behind unfairness. *NeuroImage*, 2011; 57: 634–641

Güth W, Schmittberger R, Schwarze B. An experimental analysis of ultimatum bargaining. *J Econ Behav Organ*, 1982; 3: 367–388

Hakimi S, Hare TAH. Enhanced Neural Responses to Imagined Primary Rewards Predict Reduced Monetary Temporal Discounting. *J Neurosci*, 2015; 35: 13103–13109

Halbreich U, Lumley LA, Palter S, Manning C, Gengo F, Joe S-H. Possible acceleration of age effects on cognition following menopause. *J Psychiatr Res*, 1995; 29: 153–163

Hanke H, Tosch A, Lenz C, Finking G, Weidemann W. Wirkung von Östrogenen und Androgenen im arteriellen Gefäßsystem - Stellenwert in der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung. *Ger J Sports Med*, 2002; 53: 38–44

Herdegen T. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Thieme, 2014

Huang Y, Wang L. Sex differences in framing effects across task domain. *Pers Individ Dif*, 2010; 48: 649–653

Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, Dziobek I, Gallinat J, Wagner M, Maier W, Kendrick KM. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci*, 2010; 30: 4999–5007

Hurlemann R, Scheele D, Kinfe TM, Berger R, Philippen A, Voncken MJ, Kuypers KPC, Schruers K. Increased Temporal Discounting in Social Anxiety Disorder Normalizes after Oxytocin Treatment. *Psychother Psychosom*, 2019; 88: 55–57

Jacobi F, Höfler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Methods Psychiatr Res*, 2014; 23: 304–319

Kamas L, Preston A. Can social preferences explain gender differences in economic behavior? *J Econ Behav Organ*, 2015; 116: 525–539

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité – Universitätsmedizin Berlin., 2022. Posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS). Verfügbar unter https://psychiatrie.charite.de/fuer_patienten/krankheitsbilder/posttraumatische_belastungsstoerungen_ptbs/ (Zugriffsdatum 03.08.2022)

Kret ME, Gelder B de. A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia*, 2012; 50: 1211–1221

Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996; 93: 5925–5930

Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, 1998; 139: 4252–4263

Kurz C. EU führt repräsentative Geschlechterverteilung ein. *Pharm Ztg*, 2021; 166: 2530–2531

Lightner AD, Barclay P, Hagen EH. Radical framing effects in the ultimatum game: the impact of explicit culturally transmitted frames on economic decision-making. *R Soc Open Sci*, 2017; 4

Marino M, Galluzzo P, Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr Genomics*, 2006; 7: 497–508

Martino B de, Kumaran D, Seymour B, Dolan RJ. Frames, biases, and rational decision-making in the human brain. *Science*, 2006; 313: 684–687

McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL, Milner TA, Waters EM. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci*, 2012; 126: 4–16

Mennin DS, Fresco DM, Heimberg RG, Schneier FR, Davies SO, Liebowitz MR. Screening for social anxiety disorder in the clinical setting: using the Liebowitz Social Anxiety Scale. *J Anxiety Disord*, 2002; 16: 661–673

Merz CJ, Tabbert K, Schweckendiek J, Klucken T, Vaitl D, Stark R, Wolf OT. Investigating the impact of sex and cortisol on implicit fear conditioning with fMRI. *Psychoneuroendocrinology*, 2010; 35: 33–46

Milad MR, Zeidan MA, Contero A, Pitman RK, Klibanski A, Rauch SL, Goldstein JM. The influence of gonadal hormones on conditioned fear extinction in healthy humans. *Neuroscience*, 2010; 168: 652–658

Miller L, Ubeda P. Are women more sensitive to the decision-making context? *J Econ Behav Organ*, 2012; 83: 98–104

Minear M, Park DC. A lifespan database of adult facial stimuli. *Behav Res Methods Instrum Comput*, 2004; 36: 630–633

Nobel Prize organisation., 2023. The Nobel Prize in Chemistry 1939. Verfügbar unter <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1939/ruzicka/facts/> (Zugriffsdatum: 01.02.2022)

Phillips SP, Hamberg K. Doubly blind: a systematic review of gender in randomised controlled trials. *Glob Health Action*, 2016; 9: 29597

Radke S, Bruijn ERA de. The other side of the coin: oxytocin decreases the adherence to fairness norms. *Front Hum Neurosci*, 2012; 6: 193

Radke S, Güroğlu B, Bruijn ERA de. There's something about a fair split: intentionality moderates context-based fairness considerations in social decision-making. *PloS one*, 2012; 7: e31491

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Biochemie*. Stuttgart: Thieme, 2012

Sanchez-Roige S, Fontanillas P, Elson SL, 23andMe Research Team, Pandit A, Schmidt EM, Foerster JR, Abecasis GR, Gray JC, Wit H de, Davis LK, MacKillop J, Palmer AA. Genome-wide association study of delay discounting in 23,217 adult research participants of European ancestry. *Nat Neurosci*, 2018; 21: 16–18

Sarlo M, Lotto L, Palomba D, Scozzari S, Rumiati R. Framing the ultimatum game: gender differences and autonomic responses. *Int J Psychol*, 2013; 48: 263–271

Saunders KEA, Hawton K. Suicidal behaviour and the menstrual cycle. *Psychol Med*, 2006; 36: 901–912

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 Suppl 20: 22–33

Simpson E, Santen RJ. Celebrating 75 years of oestradiol. *J Mol Endocrinol*, 2015; 55: T1-20

Smith CT, Sierra Y, Oppler SH, Boettiger CA. Ovarian cycle effects on immediate reward selection bias in humans: a role for estradiol. *J Neurosci*, 2014; 34: 5468–5476

Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci*, 2008; 33: 331–343

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1998

Spinelli MG. Neuroendocrine effects on mood. *Rev Endocr Metab Disord*, 2005; 6: 109–115

Sundström Poromaa I, Gingnell M. Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing-from a reproductive perspective. *Front Neurosci*, 2014; 8: 380

Tan HB, Forgas JP. When happiness makes us selfish, but sadness makes us fair: Affective influences on interpersonal strategies in the dictator game. *J Exp Soc Psychol*, 2010; 46: 571–576

Tannenbaum C, Ellis RP, Eyssele F, Zou J, Schiebinger L. Sex and gender analysis improves science and engineering. *Nature*, 2019; 575: 137–146

Taylor GJ, Ryan D, Bagby RM. Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychother Psychosom*, 1985; 44: 191–199

Thom J, Kuhnert R, Born S, Hapke U. 12-month prevalence of self-reported medical diagnoses of depression in Germany. *J Health Monit*, 2017; 2: 68–76

Toft D, Gorski J. A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1966; 55: 1574–1581

Wimmer H. Belohnungsaufschub und damit assoziierte Phänomene, wie momentane Stimmung, Affektivität und psychische Belastung unter Einfluss des Alters. Wien

Wozniak D, Harbaugh WT, Mayr U. The Menstrual Cycle and Performance Feedback Alter Gender Differences in Competitive Choices. *J Labor Econ*, 2014; 32: 161–198

Zethraeus N, Kocoska-Maras L, Ellingsen T, Schoultz B von, Hirschberg AL, Johannesson M. A randomized trial of the effect of estrogen and testosterone on economic behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106: 6535–6538

9. Erklärung zum Eigenanteil

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Die Arbeit wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychologie in Zusammenarbeit mit der NEMO Research Group und unter der Betreuung von Prof. Dr. Dr. Hurlemann durchgeführt. Sie war Teil eines größeren Projekts mit mehreren Versuchsteilen. Die Konzeption der Studie und die Durchführung der Vorstudie erfolgte durch Virginia Santoso, Philip Hillebrand und unter der Leitung von Dr. Dirk Scheele. Die Datenerhebung und Versuchsdurchführung wurden von mir in Zusammenarbeit mit Virginia Santoso, Franziska Grau und Carolin Hasse durchgeführt.

Die Analyse der Blutproben erfolgte durch das Zentrallabor des Universitätsklinikum Bonn. Die statistische Auswertung erfolgte durch die NEMO Research Group, hauptsächlich durch Marie Coenjaerts und in Zusammenarbeit mit Dr. Dirk Scheele.

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch mich, unter Rücksprache mit Dr. Dirk Scheele und Marie Coenjaerts.

10. Veröffentlichungen

Die Inhalte der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Coenjaerts M, Pape F, Santoso V, Grau F, Stoffel-Wagner B, Philipsen A, Schultz J, Hurlemann R, Scheele D. Sex differences in economic decision-making: Exogenous estradiol has opposing effects on fairness framing in women and men. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021; 50: 46–54

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.04.006>

11. Danksagung

Prof. Dr. Dr. Hurlemann gilt mein Dank für die Betreuung und Begutachtung der vorliegenden Dissertation.

Für die große Unterstützung und konstruktive Kritik danke ich Dr. Dirk Scheele. Weiterhin gilt ein besonderer Dank dem ganzen Team der NEMO Research Group, speziell Marie Coenjaerts, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Der größte Dank gilt aber meiner Familie und Freunden, welche mich immer unterstützt und angespornt haben sowie Angela Borgmann und Hanna Fieke, welche meine Dissertation Korrektur gelesen haben.

Zuletzt möchte ich noch meinem Mann danken, dass er meine Launen ertragen und immer an mich geglaubt hat.