

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Adaption der Streßbewältigung peripartum: Sind Oxytocin und Prolaktin involviert?

Neumann ID

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2005; 6 (3), 16-21

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Adaptationen der Streßbewältigung peripartum: Sind Oxytocin und Prolaktin involviert?

I. D. Neumann

In der Zeit vor und nach der Geburt wurden sowohl am Tiermodell (Ratte, Maus, Schaf) als auch in humanen Studien zahlreiche Adaptationen der neuroendokrinen und emotionalen Streßreaktion beschrieben. Das Hypothalamo-Hypophysen-Nebennieren-System (HPA-Achse) ist davon in besonderem Maße betroffen, was an einer verminderten sekretorischen Streßantwort von Adrenokortikotropin (ACTH) und Kortikosteron/Kortisol sichtbar wird. In dieser Periode wurden auch Veränderungen der Emotionalität beschrieben: am Ende der Trächtigkeit fanden wir in der Ratte ein erhöhtes angstbezogenes Verhalten, während das Angstverhalten in der Laktationszeit abnimmt und an eine Zunahme der maternalen Aggressivität gekoppelt ist. Die intrazerebralen Mechanismen dieser Veränderungen sind nur zum Teil untersucht und schließen eine veränderte „feedforward“- und „feedback“-Kontrolle der HPA-Achse auf der Ebene limbischer Hirnregionen, des Hypothalamus und der Hypophyse ein. Auch die (Neuro-)Peptide Oxytocin und Prolaktin, die ins Blut freigesetzt reproduktive Funktionen erfüllen (Geburtswehen, Milchsynthese, Milchejektion), können auf intrazerebraler Ebene die neuroendokrine und emotionale Streßantwort beeinflussen. Sowohl das Oxytocin- als auch das Prolaktin-System des Gehirns ist peripartum signifikant aktiviert, sichtbar an erhöhter Neuropeptid-Synthese, lokaler Freisetzung und Rezeptorbindung in relevanten Hirnregionen. Oxytocin hemmt sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Tier die basale und streßinduzierte Aktivität der HPA-Achse. Während Trächtigkeit und Laktation wirkt Oxytocin anxiolytisch und vermindert die Verhaltensreaktion auf einen Stressor. Prolaktin übt ebenfalls eine anxiolytische Wirkung aus, die dosisabhängig und geschlechtsunabhängig ist und durch selektive Applikation von Antisense-Oligonukleotiden (gerichtet gegen die Prolaktin-Rezeptor-mRNA) bestätigt werden konnte. Akute oder chronische Streßreaktionen können reproduktive Funktionen hemmen. Deshalb ist die synergistische Wirkung von peripher zirkulierendem und intrazerebral freigesetztem Oxytocin bzw. Prolaktin wichtig, um (i) physiologische Funktionen an die Induktion von adäquaten Verhaltensweisen (mütterliches Verhalten) zu koppeln, die das Überleben der Nachkommen sichern, und (ii) die neuroendokrine und emotionale Streßantwort zu vermindern.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Laktation, Ratte, HPA-Achse, Streß

Adaptations of Stress Coping Strategies in the Peripartum Period: Regulation by Oxytocin and Prolactin? In pregnancy and lactation, a variety of adaptations were described with respect to emotional and neuroendocrine stress coping strategies in animals (rats, mice, sheep) and humans. In particular, the responsiveness of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis is attenuated, exemplified as reduced adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone/cortisol secretory responses. In addition, in rats, an enhanced level of anxiety-related behaviour has been seen at the end of pregnancy, whereas reduced anxiety is accompanied by increased maternal aggression in lactation. Changes in feedforward and feedback mechanisms regulating the activity of the HPA axis at limbic, hypothalamic and pituitary levels seem to be responsible for these adaptations. Furthermore, increased involvement of relevant neuropeptides like oxytocin and prolactin are discussed. Both peptides fulfill classical functions as reproductive hormones when released into blood, and an increased activity of both the intracerebral oxytocin and prolactin systems in the peripartum period (increased synthesis, release and receptor binding in hypothalamic and limbic brain regions) indicates a significant function in these behavioural and physiological changes seen at this time. Thus, brain oxytocin was found to inhibit the basal and stress-induced HPA axis activity and acts as an endogenous anxiolytic in female and male rats and in pregnant and lactating rats, respectively. With respect to intracerebral prolactin, an anxiolytic action could be found in male and female rats regardless of the reproductive state. Stress responses as a result of acute or chronic stressor exposure impair reproductive functions. Therefore, we hypothesise that oxytocin and prolactin are released into blood and within the brain in order to act synergistically to (i) regulate physiological reproductive functions (birth, milk synthesis and let down) and to stimulate respective maternal behaviour, and (ii) to inhibit neuroendocrine and behavioural stress responses which exert negative effects on reproduction. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2005; 6 (3): 16–21.

Keywords: pregnancy, lactation, rat, HPA axis, stress

In der Zeit vor, während und nach der Geburt spielen sich dramatische physiologische und verhaltensbiologische Veränderungen im mütterlichen Organismus ab, die insbesondere durch schwankende Steroidhormonkonzentrationen verursacht werden. Ein System, das in diesem Zusammenhang bei verschiedenen Säugerspezies besonders intensiv untersucht wurde, ist das Streßsystem, dessen biologisches Substrat die Hypothalamo-Adenohypophysen-Nebennieren (engl. Hypothalamo-Pituitary-Adrenal)-Achse (HPA-Achse) ist. Die Perzeption eines Stressors über das sensorische System führt zur Aktivierung von hypothalamischen Neuronen, die „Corticotropin-Releasing Hormone“ (CRH) synthetisieren und in das Portalblut der Eminentia mediana freisetzen. In den kortikotropen Zellen der Adenohypophyse triggert CRH die Freisetzung von Adrenokortikotropin (ACTH) in die Blutzirkulation, welches seinerseits die Freisetzung der Glukokortikoide Kortikosteron (Nager) bzw. Kortisol (Primaten) aus der Nebennierenrinde stimuliert. Die katabole Wirkung von Glukokortikoiden unterstützt die Verhaltensreaktion des durch den Stressor aus der physiologischen Balance, der Homöostase,

gebrachten Organismus. So können z. B. „fight or flight“-Reaktionen energetisch realisiert werden, wobei eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Herzrate, Atmung, Adrenalinfreisetzung aus dem Nebennierenmark) ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt. Für eine effiziente Beendigung der neuroendokrinen Streßreaktion nach Beendigung des Stressors und Herstellung der Homöostase sind negative Feedback-Mechanismen verantwortlich, die durch Glukokortikoide auf Ebene des Hippokampus, des Hypothalamus und der Adenohypophyse wirken.

Adaptationen der Streßantwort peripartum

Von einigen Säugerspezies (z. B. Ratte, Schaf, Mensch) ist bekannt, daß die neuroendokrine Streßantwort während der Laktationszeit deutlich vermindert ist. Bei der Laborratte, auf die sich dieser Artikel maßgeblich konzentriert, wurde beschrieben, daß die Freisetzung von ACTH und folglich auch die Freisetzung von Kortikosteron als Antwort auf physische sowie auch psychische Stressoren im Vergleich zu Kontrollen nur etwa halb so groß ist. Dabei scheint es nicht entscheidend zu sein, welcher Stressor die Aktivierung der HPA-Achse auslöst. Die neuroendokrine Reaktion auf einen für ein laktierendes Tier offensichtlich relevanten Stressor (Ruf der Jungen während Separation oder Verteidigung der Jungen im eigenen Käfig [maternales Defeat]) ist ebenso gering (Abb. 1) wie auf einen

Aus dem Institut für Zoologie der Universität Regensburg
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Inga D. Neumann,
Institut für Zoologie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31,
D-93053 Regensburg; E-Mail: inga.neumann@biologie.uni-regensburg.de

weniger relevanten Stressor (90 s Schwimmen oder neue Umgebung) [1, 2]. Auch beim Menschen konnten ganz ähnliche Ergebnisse gefunden werden: In der Laktationszeit ist die Antwort der HPA-Achse sowohl auf einen physischen (Fahrradfahren) [3] als auch psychischen (Trierer Sozialer Streßtest) [4] Stressor im Vergleich zu nichtlaktierenden Frauen deutlich vermindert. Die Untersuchungen meiner Gruppe an der Ratte zeigen, daß diese physiologische Adaptation bereits vor der Geburt nachweisbar ist. In der zweiten Hälfte der Trächtigkeit nimmt die Reaktionsfähigkeit der HPA-Achse sowohl auf psychische als auch physische Stressoren fortschreitend ab (Abb. 2) [1]; beim Menschen gibt es hierzu bisher wenig vergleichbare Untersuchungen.

Intrazerebrale Mechanismen der neuroendokrinen Adaptationen während Trächtigkeit und Laktation

Über die neurobiologischen Grundlagen, die der veränderten Streßreaktivität der HPA-Achse zugrunde liegen, sind bisher nur limitierte Daten verfügbar. Sowohl die basale als auch die stimulierte Aktivität der Streßachse scheint einer effizienten Hemmung zu unterliegen, die sich insbesondere auf das CRH-System fokussiert. Dies spiegelt sich z. B. durch eine reduzierte Synthese und damit Verfügbarkeit von CRH im hypothalamischen Nucleus paraventricularis (PVN) wider, die mit Fortschreiten der Trächtigkeit unter basalen Bedingungen beschrieben wurde [5]. Weiterhin konnten wir in den letzten Trächtigkeitstagen eine verminderte Rezeptordichte und CRH-Bindung der kortikotropen Zellen der Adenohypophyse registrieren [1]. Dies ist folgerichtig an eine verminderte ACTH-Antwort auf CRH *in vivo* als auch *in vitro* gekoppelt. Natürlich stellt sich hier die Frage, welche Mechanismen die Aktivität der CRH-Neuronen bremsen. Hierzu haben wir 3 Hypothesen geprüft: (i) Verlust exzitatorischer Inputs, (ii) erhöhte Effizienz von glukokortikoidvermittelten negativen Feedback-Mechanismen und (iii) die inhibitorische Wirkung der relevanten Neuropeptide Oxytocin und Prolaktin. Toufexis und Mitarbeiter [6] konnten zeigen, daß in der Laktationszeit weniger Noradrenalin – ein exzitatorischer Neurotransmitter – im Hypothalamus freigesetzt wird. Auf einen Verlust der noradrenergen Wirkung weisen Läsionen der noradrenergen Projektionen zum PVN hin, die nur beim virginen, nicht jedoch beim laktierenden Tier zu einer Veränderung der HPA-Achsenantwort führen.

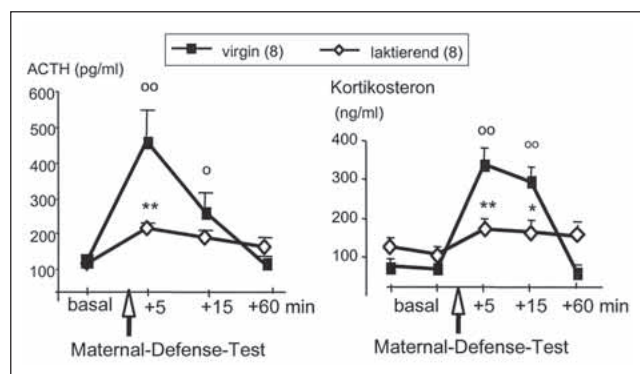


Abbildung 1: Verminderte Reaktivität der HPA-Achse auf einen relevanten Stressor im laktierenden Tier während des Maternal-Defence-Tests (siehe auch Abb. 3). Plasma-ACTH-Konzentrationen des laktierenden Resident und des virginen Eindringlings unter basalen Bedingungen und 5, 15 und 60 Min. nach Stressor-Exposition (10 Min. Konfrontation). ° $p < 0,05$, °° $p < 0,01$ vs. basal; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. virgine Gruppe. Modifiziert nach Neumann et al. [2].

Auch endogene Opiode regulieren die Aktivität der HPA-Achse, was durch Applikation eines entsprechenden Antagonisten leicht nachzuweisen ist. Beim virginen Tier stimulieren endogene opioide Peptide die ACTH-Sekretion, während dieser Effekt in der späten Trächtigkeit nicht mehr nachweisbar ist [7]. Aus beiden Ansätzen wurde gefolgert, daß der nachweisbare Einfluß von stimulierenden Inputs peripartum abnimmt.

Bezüglich der negativen Feedback-Hemmung konnten wir u. a. eine erhöhte Expression von Glukokortikoid-Rezeptoren im Gyrus dentatus des Hippokampus nachweisen [5].

Einfluß von Oxytocin und Prolaktin auf die HPA-Achse

Oxytocin und Prolaktin sind typische reproduktive (Neuro-)Hormone, die während Geburt und Laktation eine entscheidende Rolle spielen. Oxytocin verstärkt die Uteruskontraktionen während der Geburtswehen und bewirkt die Milchejektion während des Milchejektionsreflexes. Prolaktin fördert die Laktogenese. Klare Indizien sprechen dafür, daß beide Substanzen als Neuropeptide des Gehirns fungieren und in relevanten Hirnregionen reproduktives Verhalten fördern. Eine Involvierung von Oxytocin in Sexualverhalten, Paarbindung und soziales und mütterliches Verhalten ist heute unbestritten [8, 9]. Prolaktin übt ebenfalls einen positiven Einfluß auf das mütterliche Verhalten aus [10].

Was haben diese Funktionen mit der Streßantwort zu tun? Beide Systeme sind in der peripartalen Periode aktiviert, was erhöhte Neuropeptidsynthese, Rezeptorbindung und intrazerebrale Freisetzung in hypothalamischen und limbischen Regionen zeigen. Zur gleichen Zeit ist die Reaktivität der HPA-Achse vermindert (siehe oben). Umfangreiche Untersuchungen konnten tatsächlich einen Zusammenhang zwischen dem Oxytocin-System und der HPA-Achsenaktivität aufdecken. Sowohl bei männlichem als auch bei weiblichem Geschlecht hemmt intrazerebrales Oxytocin signifikant die Freisetzung von ACTH und folglich von Kortikosteron. Dies konnte zum einen durch eine chronische Applikation von Oxytocin in den lateralen Hirnventrikel gezeigt werden, worauf eine verminderte Kortikosteronantwort erzielt wurde [11]. Andererseits konnten wir die Involvierung von endogenem Oxytocin durch intrazerebrale Infusion eines Oxytocin-Rezeptorantagoni-

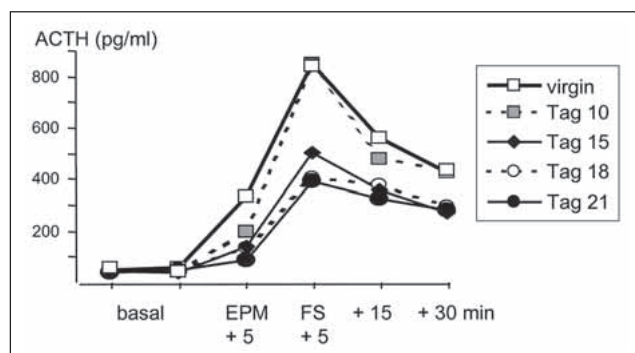


Abbildung 2: Abnahme der Reaktivität der HPA-Achse auf einen Stressor während der Trächtigkeit. Plasma-ACTH-Konzentrationen bei nichtträchtigen und Tag 10, 15, 18 und 21 bei trächtigen Ratten 5 Tage nach Implantation eines Blutkatheters in die Vena jugularis unter basalen Bedingungen und nach Exposition mit einem kombinierten emotionalen (Plusmaze, 5 Min., EPM) und physischen (Schwimmen, 90 s, 21°C, FS) Stressor. Tragzeit der Ratte: 22–23 Tage. ° $p < 0,05$, °° $p < 0,01$ vs. basal; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. virgine Gruppe. Modifiziert nach Neumann et al. [1].

sten demonstrieren [12], denn die Blockade der Oxytocinrezeptoren erhöhte die basale, aber auch die stimulierte Aktivität der HPA-Achse. Dabei war es unbedeutend, welcher Art von Stressor (psychisch oder physisch) die Tiere nach Applikation des Antagonisten ausgesetzt waren. Im Zusammenhang mit den Mechanismen der reproduktiven Veränderungen ist interessant, daß die gleiche Wirkung des Antagonisten weder in der späten Trächtigkeit noch in der Laktation signifikant nachweisbar war [13]. Eventuell spielt die Gegenwart der Jungen und der von ihnen ausgelöste Saugreiz für die Aktivierung des intrazerebralen Oxytocinsystems eine Rolle. Dies bestätigt eine humane Studie, bei der laktierende Frauen verglichen wurden, die entweder unmittelbar (Gruppe Stillen) oder einige Stunden (Gruppe Flasche) vor einer Streßsituation (Trierer Sozialer Streßtest) ihr Kind stillen konnten [4]. Die HPA-Achsen-Antwort der stillenden Gruppe, gemessen an Plasma-Kortisol-Konzentrationen, fiel deutlich geringer aus als in der Kontrollgruppe. Die sensorische Information des Saugreizes führt nicht nur zur Sekretion von Oxytocin aus der Neurohypophyse, sondern auch zur Neuropeptidfreisetzung im Hypothalamus (z. B. PVN). Dort könnte lokal die Aktivität von CRH-Neuronen inhibiert werden.

Im Gegensatz zum Oxytocin ist das Prolaktinsystem des Gehirns nur sehr wenig untersucht. Prolaktinsynthese und -rezeptoren sind in unterschiedlichen Hirnregionen beschrieben worden; die physiologische Funktion des zentralen Prolaktins ist jedoch eher ungewiß. Da ein selektiver Antagonist nicht verfügbar ist, muß man nach einem alternativen Weg suchen, um die Rolle des endogenen Peptides aufzuklären. Akute oder chronische Applikation in den Hirnventrikel oder direkt in relevante Regionen bieten eher einen pharmakologischen Ansatz. Wir haben deshalb Antisense-Oligonukleotide eingesetzt, die komplementär gegen die mRNA des Prolaktin-Rezeptors gerichtet waren, um die Rezeptorexpression im Gehirn zu verhindern bzw. zu verringern. Solcherart behandelte Weibchen zeigten im Vergleich zu den relativ aufwendigen Kontrollen (gemischte Basensequenz, Vehikel) eine erhöhte ACTH-Antwort auf einen milden, emotionalen Stressor [14]. Diese hochselektive, sequenzspezifische Methode deutet darauf hin, daß endogenes Prolaktin einen hemmenden Einfluß auf die HPA-Achse ausübt. Auch beim laktierenden Tier konnte die stark reduzierte ACTH-Antwort (Kontrollen) in der antisensebehandelten Gruppe derart „enthemmt“ werden, daß sie mit virginen Weibchen vergleichbar wurde [15].

Aus der Summe dieser Ergebnisse können wir schlußfolgern, daß vor und nach der Geburt die neuroendokrine Streßreaktion offensichtlich von verschiedenen effizienten Mechanismen gehemmt wird. Sowohl Oxytocin als auch Prolaktin scheinen dabei eine bedeutende Rolle zu spielen, obwohl der Entzug eines inhibitorischen Faktors (z. B. Oxytocin durch Applikation seines Antagonisten) nicht notwendigerweise zur Enthemmung des Gesamtsystems führen muß.

Reproduktionsbedingte Veränderungen im Verhalten

Neben der neuroendokrinen spielt auch die verhaltensbiologische Streßbewältigung eine entscheidende Rolle bei der Herstellung der physiologischen Balance. Darunter versteht man im Tierversuch z. B. Verhaltensweisen, die die Chance des Entrinnens, der Unverletztheit oder gar des Überlebens erhöhen.

Beispiel I

Ein Ratte, die man auf eine erhöhte Plusmaze setzt (ein Test für angstbezogenes Verhalten), wird in Abhängigkeit von ihrer eigenen Angstdisposition die offenen, ungeschützten Arme erkunden oder es bevorzugen, sich häufiger in die geschlossenen, geschützten und dunkleren Arme der Plusmaze zurückzuziehen.

Beispiel II

Die Applikation von anxiolytischen Pharmaka, z. B. Diazepam, verringert entsprechend das Angstverhalten. Ein Tier in einem wassergefüllten Behälter wird in Abhängigkeit von der individuellen Streßbewältigungsstrategie mehr aktiv schwimmen oder eher passiv treiben. Hier können Antidepressiva gezielt das aktive Verhalten fördern.

Beispiel III

Ein Rattenmännchen, das seinen Käfig mit einem Weibchen teilt (Resident), wird einen männlichen Eindringling durch entsprechendes aggressives Verhalten einschüchtern (social defeat). Der Eindringling seinerseits, der im Labor unfreiwillig in diese mißliche Lage, den fremden Käfig, gebracht wurde, wird alles tun, um den offensiven, oft ernsthaften Attacken zu entkommen oder diese zu verhindern, in dem er defensives Verhalten, z. B. das typische Einfrieren (freezing), zeigt. Im Tierversuch werden Eindringling und Resident sofort nach der ersten Attacke durch ein Gitter getrennt, um Verletzungen zu verhindern, jedoch auch in Sicht- und Reichweite des Resident zeigt der Eindringling typisches defensives Verhalten einschließlich Ultraschallvokalisation, welches während des Social-Defeat-Tests quantifiziert werden kann. Interessant ist der Zusammenhang zwischen Angstverhalten und den aktiven bzw. passiven Streßbewältigungsstrategien. Ein Tier mit angeborener hoher Ängstlichkeit wird während des Social-Defeat-Tests auch als Resident weniger Aggressionsverhalten zeigen; im Schwimmtest zeigt ein ängstliches Tier eher eine passive Strategie.

Sind diese Verhaltensreaktionen vor und nach der Geburt verändert? Das Gesamtverhalten des Muttertieres ist auf Pflege, Ernährung und Schutz der Jungen ausgerichtet, ein komplexes Verhaltensrepertoire, das man mit mütterlichem Verhalten umschreibt. Dies schließt nicht nur Nestbau, Lecken, Putzen und die Jungen zum Saugen unterschieben, sondern auch aggressives Verhalten zur Verteidigung bei allen Säuger-Müttern ein. Das aggressive Verhalten nimmt beim Nager schon im letzten Drittel der Trächtigkeit zu und erreicht ein Maximum mit den ersten Uteruskontraktionen während der einsetzenden Geburt und in der frühen Laktationsperiode [16]. Es verwundert nicht, daß Veränderungen in der Aggressivität mit Veränderungen des meßbaren Angstverhaltens einhergehen. Wir haben das angstbezogene Verhalten von virginen, trächtigen und laktierenden Tieren auf der Plusmaze gemessen und konnten überraschenderweise nur eine verminderte Ängstlichkeit während der Laktation nachweisen. Am Ende der Trächtigkeit nimmt das Angstverhalten eher zu, d. h. trächtige Tiere bevorzugen die dunkleren und abgeschirmten Arme der unbekannten Testapparatur, und das ist wiederum unter dem Aspekt der nahenden Geburt verständlich. Hier muß man offensichtlich zwischen Aggressionsverhalten zur Verteidigung des eigenen, bekannten Reviers und Risikobereitschaft in einer unbekannten und potentiell gefährlichen Umgebung unterscheiden. Die Veränderung des Angstverhaltens vor der Geburt ist unabhängig vom emotionalen Zustand des Tieres vor der Trächtigkeit. Vergleicht man zwei Rattenzuchtlinien, die auf hohes

bzw. geringes Angstverhalten gezüchtet wurden, so erhöht sich am Ende der Tragzeit das Angstverhalten auf der Plusmaze in beiden Zuchtlinien [17], wobei der Verhaltensunterschied zwischen den Zuchtlinien beibehalten wurde.

Einfluß von Oxytocin und Prolaktin auf Angstverhalten und Streßbewältigung

Die dramatisch schwankenden Plasmakonzentrationen von Östrogen, Progesteron und Testosteron während Trächtigkeit und Laktation (kontinuierlicher Anstieg der Sexualhormontiter mit zunehmender Trächtigkeit und rapider Abfall vor der Geburt) sind entscheidende Faktoren für die beschriebenen Verhaltensveränderungen [18, 19]. Wir interessieren uns für die Frage, ob die erhöhte Aktivität der intrazerebralen Oxytocin- und Prolaktinsysteme zur veränderten Emotionalität beiträgt, ob diese Neuropeptide nicht nur die neuroendokrine, sondern auch die verhaltensbiologische Streßreaktion beeinflussen können.

Oxytocin betreffend gibt es sowohl von der Maus als auch von der Ratte Hinweise auf eine anxiolytische und antidepressive Wirkung nach akuter oder chronischer Applikation des Agonisten [11, 20, 21]. Blockiert man die rezeptorvermittelte Wirkung von Oxytocin mittels Antagonist, so kann das Angstverhalten sowohl bei der trächtigen als auch bei der laktierenden Ratte erhöht werden, und das beweist eine anxiolytische Wirkung von endogenem Oxytocin in der Periode erhöhter Aktivität des Oxytocinsystems des Gehirns (Abb. 3). Diese Wirkung konnte zumindest teilweise auf die Amygdala lokalisiert werden [2, 22]. Weder bei der männlichen Ratte noch beim „normalen“ Weibchen konnten wir eine anxiolytische Wirkung durch Applikation des Antagonisten zeigen. Windle und Mitarbeitern [11] gelang es jedoch, durch chronische Applikation von Oxytocin in den Lateralventrikel (und damit Imitation einer erhöhten Aktivität des Oxytocinsystems) die emotionale Streßreaktion bei virginen Weibchen zu vermindern.

Wenn es einen Zusammenhang zwischen Angstverhalten und aggressivem Verhalten gibt, dann liegt die Vermutung nahe, daß Oxytocin in beide Verhaltensweisen involviert ist. In einem adaptierten Test für mütterliche Aggressivität (maternaler Defense-Test) wird ein weiblicher Eindringling in den Käfig eines laktierenden Weibchens (Resident) gesetzt (Abb. 4). Das laktierende Resident-Weibchen zeigt

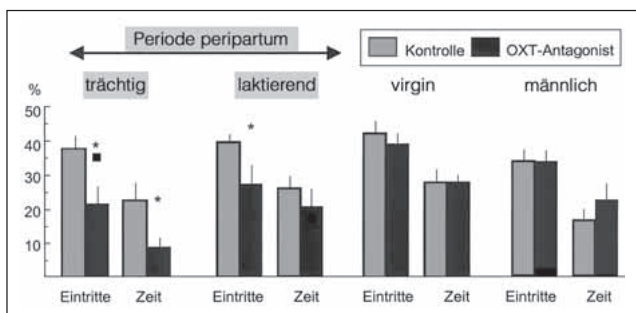


Abbildung 3: Einfluß von intrazerebralem Oxytocin auf das Angstverhalten von trächtigen und laktierenden, nicht jedoch virginen und männlichen Ratten auf der Plusmaze (5 Min. Expositionszeit). Gemessen wurden die Prozent Eintritte in die offenen Arme der Plusmaze gegenüber allen Armeintritten sowie die Prozent Zeit in den offenen Armen gemessen an der Gesamtzeit. Die icv.-Applikation von Vehikel (5 µl Ringer) bzw. des Oxytocinantagonisten (0,75 µg/5 µl) erfolgte 10 Min. vor Testbeginn mittels einer streßfreien Methode. * $p < 0,05$ vs. Kontrolle. Modifiziert nach Neumann et al. [13].

zur Verteidigung seiner Jungen und seines Käfigs offensives Verhalten, welches zwar effizient ist, um den Eindringling vom Nest fernzuhalten und ihn in eine defensive Situation zu bringen, sich jedoch niemals durch ernsthafte Attacken äußert. Das ermöglicht die Beobachtung von offensivem, defensivem, exploratorischem und mütterlichem Verhalten über definierte Zeiträume (in unserem Versuch 10 Min.). Bei Blockade der Oxytocin-Rezeptor-Wirkung mittels selektivem Antagonisten über eine Applikation in den Lateralventrikel (icv) konnten wir keine signifikanten Veränderungen des aggressiven Verhaltens feststellen [23]. Untersuchten wir jedoch laktierende Tiere, die auf hohes (HAB) und geringes (LAB) Angstverhalten gezüchtet wurden [24] und sich in ihrem mütterlichen Aggressionverhalten unterschieden [25] fanden sich interessante Effekte von Oxytocin. Bei HAB-Müttern fanden wir eine hohe Aggression, die mit der Freisetzungsrate von Oxytocin in der Amygdala und im PVN korreliert war [25]. Eine Blockade der Oxytocin-Rezeptoren verminderte das offensive Verhalten der HAB-Mütter signifikant (Abb. 4). Interessanterweise war die Zeit, in der mütterliches, jungorientiertes Verhalten gezeigt wurde, verringert (Abb. 4). Seit Pedersen und Prange [26] erstmals beschrieben, daß Oxytocininfusionen ins Gehirn das mütterliche Verhalten triggern können, gilt als neurobiologisches Paradigma, daß Oxytocin zwar für die Etablierung, jedoch nicht für die Aufrechterhaltung dieser für das Überleben der Jungen essentiellen Verhaltensweise bedeutsam ist. Aus unseren Untersuchungen schlußfolgern wir, daß Oxytocin in Streßsituationen die Motivation für die Aufrechterhaltung des mütterlichen Verhaltens gewährleistet, jedoch fehlen hierfür bisher weiterführende Studien.

Auch für Prolaktin gilt eine Involvierung in mütterliches Verhalten als gesichert, wobei man bisher davon ausging, daß das peripher zirkulierende Peptidhormon durch aktive, rezeptorvermittelte Aufnahme in das Gehirn [27] die relevanten Hirnregionen (z. B. mediale präoptische Region) erreicht. Wir können heute von einem eigenständigen intrazerebralen Prolaktinsystem ausgehen, denn Prolaktinsynthese wurde in hypothalamischen Neuronen gezeigt [28, 29], und Prolaktinrezeptoren sind in weiten Bereichen des Gehirns nachweisbar [30]. Die zunehmende Aktivität dieses Systems peripartum (siehe oben) unterstützt die Hypothese, daß eine erhöhte intrazerebrale Freisetzung von Prolaktin in hypothalamischen und limbischen Regionen die verhaltensrelevanten Wirkungen vermittelt. Erste Ergebnisse in unserem Labor zeigen, daß die Prolaktinfreisetzung im Gehirn tatsächlich unabhängig von der peripheren Sekretion erfolgt [15].

Intrazerebrales Prolaktin hemmt nicht nur die neuroendokrine Streßantwort (siehe oben), sondern ist auch in die

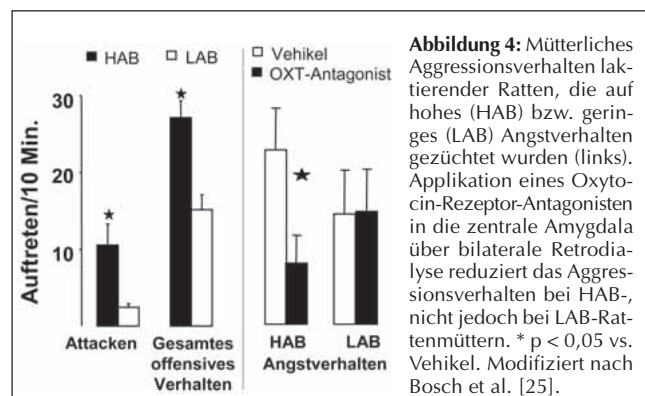


Abbildung 4: Mütterliches Aggressionsverhalten laktierender Ratten, die auf hohes (HAB) bzw. geringes (LAB) Angstverhalten gezüchtet wurden (links). Applikation eines Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten in die zentrale Amygdala über bilaterale Retrodiagnostik reduziert das Aggressionsverhalten bei HAB-, nicht jedoch bei LAB-Rattenmüttern. * $p < 0,05$ vs. Vehikel. Modifiziert nach Bosch et al. [25].

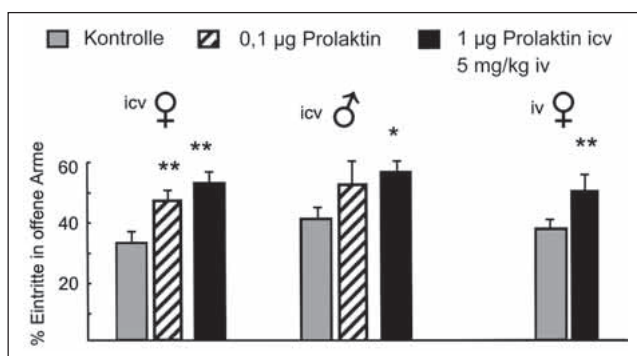


Abbildung 5: Dosisabhängiger Einfluß von Prolaktin auf das Angstverhalten von weiblichen und männlichen Ratten sowohl nach icv- als auch iv-Applikation. Ovinen Prolaktin wurde entweder 10 Min. (icv) oder 30 Min. (iv) vor Testung auf der Plusmaze streßfrei appliziert (s. Abb. 3). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vs. Kontrolle. Modifiziert nach Torner et al. [14].

emotionale Streßbewältigung involviert. Sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Tier vermindert die Applikation von Prolaktin in den Lateralventrikel das Angstverhalten auf der Plusmaze – nachweisbar an einer verstärkten Erkundung der offenen Arme der Testeinrichtung (Abb. 5) [14]. Bemerkenswert ist dabei, daß die anxiolytische Wirkung von Prolaktin beim Weibchen deutlicher als die eines etablierten Anxiolytikums (Diazepam) ausfiel. Unter klinischen Aspekten ist die Möglichkeit interessant, eine anxiolytische Wirkung auch über eine periphere, z. B. intravenöse Applikationsroute zu erhalten (Abb. 5); hierbei spielt die erwähnte Aufnahme ins Gehirn offensichtlich eine entscheidende Rolle. Die anxiolytische Wirkung von endogenem Prolaktin konnte durch entsprechende Antisense-Studien entscheidend untermauert werden [14]. Intrazerebrale Antisense-Applikation (gerichtet gegen die Prolaktin-Rezeptor-mRNA) führte auch beim laktierenden Tier zu deutlichen Verhaltensveränderungen, z. B. verschlechtertem mütterlichem Verhalten und erhöhtem Angstverhalten (Abb. 6) [15].

Auf zwei bemerkenswerte synergistische Wirkungen von Oxytocin und Prolaktin sei zusammenfassend hingewiesen:

1. Die Freisetzung der Peptidhormone aus der Neuro- bzw. Adenohypophyse ins Blut realisiert die bekannten physiologische Funktionen während und nach der Geburt, während die simultane Freisetzung in limbische bzw. hypothalamische Hirnregionen ein komplexes mütterliches Verhalten stimuliert. Nur die physiologischen und verhaltensbiologischen Wirkungen gemeinsam sichern das Überleben der Jungen.

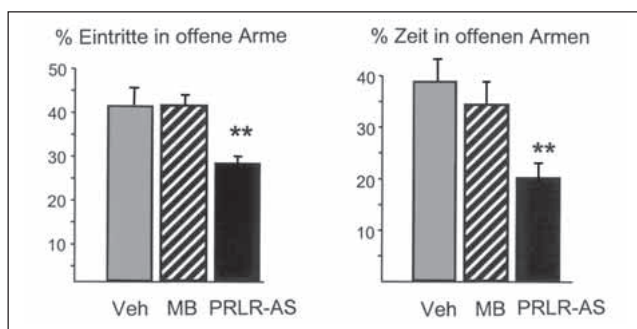


Abbildung 6: Downregulation der Prolaktinrezeptoren des Gehirns mittels Antisense-Oligonukleotide (PRLR-AS) gerichtet gegen die Prolaktinrezeptor-mRNA erhöht das Angstverhalten von virginen Tieren und zeigt die anxiolytische Wirkung von Prolaktin. PRLR-AS, gemischte Basen (MB) bzw. Vehikel wurde mittels osmotischer Minipumpen über 5 Tage icv appliziert. ** $p < 0,01$ vs. Vehikel-Kontrolle. Modifiziert nach Torner et al. [14].

2. Wiederholter oder chronischer Streß hemmt über ein aktiviertes CRH-System des Gehirns reproduktive Funktionen. Ein aktiviertes Oxytocin- bzw. Prolaktin-System peripartum hemmt die Streßachse und unterstützt damit indirekt die Reproduktion. Andererseits ist komplexes mütterliches Verhalten einschließlich erhöhter Aggressivität zum Schutz der Jungen an Veränderungen der Emotionalität insbesondere des Angstverhaltens gekoppelt, und diese Adaptationen werden durch eine anxiolytische Wirkung von Oxytocin und Prolaktin ermöglicht.

Pathologische Veränderungen dieser physiologischen Adaptationen vor und nach der Geburt (z. B. fehlende Verminderung der Aktivität des intrazerebralen CRH-Systems) könnten zu erhöhtem Risiko für die Entstehung einer postnatalen Depression führen.

Literatur:

1. Neumann ID, Johnstone HA, Hatzinger M, Liebsch G, Shipston M, Russell JA, Landgraf R, Douglas AJ. Attenuated neuroendocrine responses to emotional and physical stressors in pregnant rats involve adenylohypophysial changes. *J Physiol* 1998; 508: 289–300.
2. Neumann ID, Toschi N, Ohl F, Torner L, Krömer SA. Maternal defense as an emotional stressor in female rats: correlation of neuroendocrine and behavioral parameters and involvement of brain oxytocin. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1–10.
3. Altemus M, Deuster PA, Galliven E, Carter CS, Gold P. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2954–9.
4. Heinrichs M, Meinschmidt G, Neumann I, Wagner S, Kirschbaum C, Ehler U, Hellhammer DH. Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4798–804.
5. Johnstone HA, Wigger A, Douglas AJ, Neumann ID, Landgraf R, Seckl JR, Russell JA. Attenuation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress responses in late pregnancy: changes in feed-forward and feedback mechanisms. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 811–22.
6. Toufexis DJ, Walker CD. Noradrenergic facilitation of the adrenocorticotropin response to stress is absent during lactation in the rat. *Brain Res* 1996; 737: 71–7.
7. Douglas AJ, Johnstone HA, Wigger A, Landgraf R, Russell JA, Neumann ID. The role of endogenous opioids in neurohypophysial and hypothalamo-pituitary-adrenal axis hormone secretory responses to stress in pregnant rats. *J Endocrinol* 1998; 158: 285–93.
8. Richard P, Moos F, Freund-Mercier MJ. Central effects of oxytocin. *Physiol Rev* 1991; 71: 331–70.
9. Insel TR. Oxytocin – a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 3–35.
10. Bridges RS, Numan M, Ronsheim PM, Mann PE, Lupini CE. Central prolactin infusions stimulate maternal behavior in steroid-treated, nulliparous female rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8003–7.
11. Windle RJ, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology* 1997; 138: 2829–34.
12. Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. A novel function of brain oxytocin in male and female rats: tonic inhibition of stress response. *J Neuroendocrinol* 2000; 12: 235–44.
13. Neumann ID, Torner L, Wigger A. Brain oxytocin: differential inhibition of neuroendocrine stress responses and anxiety-related behavior in virgin, pregnant and lactating rats. *Neuroscience* 2000; 95: 567–75.
14. Torner L, Toschi N, Pohlner A, Landgraf R, Neumann ID. Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling. *J Neurosci* 2001; 21: 3207–14.
15. Torner L, Toschi N, Nava G, Clapp C, Neumann ID. Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation: involvement in behavioral and neuroendocrine stress responses. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 1381–9.
16. Rosenblatt JS, Factor E, Mayer AD. Relationship between maternal aggression and maternal care in the rat. *Aggress Behav* 1994; 20: 243–55.
17. Neumann ID, Wigger A, Liebsch G, Holsboer F, Landgraf R. Increased basal activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis during pregnancy in rats bred for high anxiety-related behaviour. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 449–63.

18. Mayer AD, Rosenblatt JS. Hormonal factors influence the onset of maternal aggression in laboratory rats. *Harm Behav* 1987; 21: 253–67.
19. Albert DJ, Jonik RH, Walsh ML. Hormone-dependent aggression in male and female rats: Experiential, hormonal and neural foundations. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16: 177–92.
20. Uvnäs-Moberg K, Ahlenius S, Hillegaart V, Alster P. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49: 101–6.
21. McCarthy MM, McDonald CH, Brooks PJ, Goldmann D. An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse. *Physiol Behav* 1996; 60: 1209–15.
22. Bale TL, Davis AM, Auger AP, Dorsa DM, McCarthy MM. CNS Region-specific oxytocin receptor expression: importance in regulation of anxiety and sex behavior. *J Neurosci* 2001; 21: 2546–52.
23. Bosch OJ, Kromer SA, Brunton PJ, Neumann ID. Release of oxytocin in the hypothalamic paraventricular nucleus, but not central amygdala or lateral septum in lactating residents and virgin intruders during maternal defence. *Neuroscience* 2004; 124: 439–48.
24. Landgraf R, Wigger A, Holsboer F, Neumann I. Hyperreactive hypothalamo-pituitary-adrenocortical (HPA) axis in rats bred for high anxiety-related behaviour (rapid communication). *J Neuroendocrinol* 1999; 11: 405–7.
25. Bosch OJ, Meddle S, Beiderbeck DI, Douglas AJ, Neumann ID. Maternal aggression correlates with oxytocin release in the brain: link to anxiety. *J Neurosci*, im Druck Juli 2005.
26. Pedersen CA, Prange Jr AJ. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 6661–5.
27. Walsh RJ, Slaby FJ, Posner BI. A receptor-mediated mechanism for the transport of prolactin from blood to cerebrospinal fluid. *Endocrinology* 1987; 120: 1846–50.
28. Paut-Pagano L, Roky R, Valatx JL, Kitahama K, Jouvett M. Anatomical distribution of prolactin-like immunoreactivity in the rat brain. *Neuroendocrinology* 1993; 58: 682–95.
29. Emanuele NV, Jurgens JK, Halloran MM, Tentler JJ, Lawrence AM, Kelley MR. The rat prolactin gene is expressed in brain tissue: detection of normal and alternatively spliced prolactin messenger RNA. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 35–42.
30. Bakowska JC, Morrell JL. Atlas of the neurons that express the mRNA for the long form of the prolactin receptor in the forebrain of the female rat. *J Comp Neurol* 1997; 386: 161–77.



Univ.-Prof. Dr. Inga D. Neumann

Geboren 1962 in Jena, Thüringen. Studium der Biologie/Tierphysiologie an der Universität Leipzig; Diplom in Neurobiologie 1987. 1987–1992: wissenschaftliche Assistentin (Universität Leipzig); 1991: Dissertation (summa cum laude) „Stimuli and dynamics of vasopressin and oxytocin release within the brain – a microperfusion study“. 1992–1994: postdoktoraler Forschungsaufenthalt an der Universität von Calgary, Kanada (Stipendien des Human Frontier Science Program, Strasbourg, und der Alberta Heritage Foundation). 1994–1997: wissenschaftliche Mitarbeiterin des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, München; 1996: Habilitation und venia legendi an der Fakultät für Zoologie der Ludwig-Maximilian-Universität München „Charakterisierung, Manipulation und physiologische Relevanz der Sekretion von intrazerebralen Neuropeptiden“; 1997–2001: Heisenberg-Stipendium der DFG, Privatdozentin an der LMU München. 2001: Ernennung zur C4-Professorin für Tierphysiologie/Neurobiologie, NWF III der Universität Regensburg.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)