

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Änderungen spezifischer exekutiver Funktionen im Zyklus gesunder Frauen - Zusammenhänge von Dopamin, Östrogen und Prolaktin

Wiebel B, Linnewerth B, Röbbke G

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (4)

(Ausgabe für Österreich), 10-16

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 10-15

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Änderung spezifischer exekutiver Funktionen im Zyklus gesunder Frauen – Zusammenhänge von Dopamin, Östrogen und Prolaktin

B. Wiebel, B. Linnewerth, G. Röbbke

Kurzfassung: Dieser Beitrag stellt Ergebnisse einer Studie vor, bei der gesunde Frauen zu zwei Messzeitpunkten mit ausgewählten neuropsychologischen Verfahren untersucht wurden. Als erster Messzeitpunkt wurde ein Zeitpunkt im Zyklus mit niedrigem Hormonstatus gewählt, d. h. zur Zeit der Menses. Der zweite Testzeitpunkt lag kurz vor dem errechneten Eisprung, während dieser Phase ist die Konzentration des Steroidhormons Östrogen auf hohem Niveau und die Konzentration des Progesterons relativ niedrig.

Als neuropsychologische Verfahren wurden eine Variante des AX-CPT [1] und die Untertests Sensomotorik (SENS) und Daueraufmerksamkeit (DA) der neuropsychologischen Testbatterie NEUROBAT [2] verwendet. Spezifische Reaktionsprofile in diesen neuropsychologischen Tests sind mit unterschiedlichen Qualitäten/Stadien einer schizophrenen Erkrankung korreliert [3, 4]. Aus biologischer Sicht sind unterschiedliche Erkrankungsstadien der Schizophrenie wiederum mit spezifischen „Dysbalancen“ in bestimmten Neurotransmittersystemen korreliert [5, 6]. Endokrine Veränderungen wiederum interagieren ihrerseits mit diesen Transmittersystemen und wirken sich schließlich auf das Verhalten und das Erleben aus.

Wir konnten einen Zusammenhang zwischen Schwankungen der erhobenen biochemischen Parameter und den Leistungen in den neuropsychologischen Testverfahren nachweisen. Die zu zwei Messzeitpunkten unterschiedlichen Leistungen gesunder Frauen in den neuropsychologischen Verfahren dieser Studie können durch spezifische reziproke Wirkungen der Neuromodulatoren Serotonin, Dopamin und Noradrenalin mit Prolaktin und Östrogen erklärt werden.

Abstract: Changes of Specific Executive Functions Depending on the Hormonal Status of Healthy Women – Interactions of Dopamine, Estrogen and Prolactin. This article provides an overview of study results comparing neuropsychological test performance of 17 healthy women (age 21–39) at two critical hormonal states of the female period. As the first point of measurement we chose the time in cycle when the estrogen state is expected to be relatively low (the time of female menses), and as the second when estrogen is at a relatively high level (short period of time before ovulation). As control served a sample of 17 male participants (age 20–40). The bloodlevels of the steroid-hormones estrogen and progesterone were the biochemical parameters used to determine the hormonal status.

The dopamine level was determined from 24-h urine samples.

The neuropsychological tests applied to the participants consist of a variant of the AX-CPT [1] paradigm and of two subtests of the neuropsychological testbattery NEUROBAT [2] (versions of the Mackworth and Simon paradigms). From specific performance (reaction time, quality and quantity of mistakes) of the female participants on these tests depending on their hormonal status we could draw conclusions concerning different states of schizophrenia and other psychiatric diseases [3, 4]. From a neurobiological point of view, different states of schizophrenia are caused by dysbalances in neurotransmitters [5, 6] – one which is certainly highly involved is dopamine. Dopamine itself interacts with endocrinological factors which have an influence on cognition and perception.

Summarizing we found that changes of the measured endocrinological parameters go along with differences in neuropsychological performance. The results of this study could be explained by reciprocal effects mediated by the neuromodulators noradrenaline, dopamine and serotonin. These differences were only found in the female sample, not the male. **J Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (4): 10–16.**

■ Einleitung

Die besondere „Variable“ weibliches Geschlecht wurde in der Arzneimittel-Forschung und in der praktischen medikamentösen Therapie lange Zeit nur wenig berücksichtigt. Neu ist der Gedanke, dass Frauen eventuell einer anderen Therapie bedürfen als Männer und umgekehrt [7]. Auch bei manchen psychotropen Medikamenten scheint eine Dosisanpassung in der Postpartum-Phase, in der prä- vs. postklimakterischen Lebensphase (z. B. bei Östrogen-Substitutionstherapie, bei hormoneller Antikonzeption) erforderlich zu sein – möglicherweise gilt dies auch für die Niedrig- vs. Hochöstrogenphase des spontanen Zyklus.

Östrogen übt über Neurotransmitter (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Acetylcholin, GABA) Einfluss auf psychische Zustände und Prozesse aus. Diese können über beobachtetes

Verhalten und vom Patienten berichtetes Erleben erschlossen werden. Erstere Datenquelle (engl.: „signs“) hat prinzipiell eine höhere Objektivität und biologische Validität als letztere (engl.: „symptoms“), die als subjektive Patientendaten mit Unschärfe belastet sind [8].

Im folgenden Beitrag wird über beobachtbares Verhalten („signs“) in Form neuropsychologischer Testdaten (Reaktionszeiten und spezifische Fehlerqualitäten) auf hormon- und transmittermodulierte psychische Zustände und Prozesse geschlossen.

Über die psychischen Auswirkungen einer Prolaktin-Erhöhung und ihre Vermittlung über Neurotransmitter ist wenig bekannt. Im Jahr 2000 gab es noch keine Studie, die sich mit den Interaktionen zwischen Hormonen, Neurotransmittern und Neuropeptiden beschäftigt hatte [9]. Die biologische Wirkung von Prolaktin geht weit über den Einfluss auf den Reproduktionstrakt und die Sexualfunktionen hinaus [10]. Prolaktinämie im Rahmen neuroleptischer Therapie hat einen inhibierenden Effekt auf die gonadalen Hormone, insbesondere auf Östrogen [11].

Die vorliegende Arbeit ermöglicht einen Blick hinter die Phänomenologie hormonell ausgelöster psychischer Störungen

Aus dem Institut für kognitive Neurowissenschaft, Abteilung Neuropsychologie, Ruhr-Universität-Bochum

Korrespondenzadresse: Dr. Burkhard Wiebel, Institut für kognitive Neurowissenschaft, Abteilung Neuropsychologie, Ruhr-Universität-Bochum, D-44780 Bochum, Universitätsstraße 150, E-Mail: b.wiebel@t-online.de

(z. B. Postpartum-Depression, Postpartum-Psychose, prämenstruelles Syndrom, Menopausensyndrom) auf basale neuronale Verarbeitungsprozesse, die diesen zugrunde liegen [12].

Bei der Schizophrenie z. B. spielen biochemische Vorgänge eine zentrale Rolle. Vor allem die Neurotransmittersysteme dopaminerger, serotonerger und noradrenerger Neurone sind von erheblicher Bedeutung bei der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie. Diese Transmittersysteme interagieren z. T. mit endokrinen Vorgängen. So erhöhen Neurotransmitter-Dysbalancen, wie sie etwa bei einem plötzlichen Abfall des Östrogenspiegels (z. B. postpartal, prämenstruell, menopausal) entstehen, die Vulnerabilität für psychische Erkrankungen. Denn Änderungen auf neuronaler Ebene haben direkte Einflüsse auf die Informationsverarbeitung und damit auf die grundlegenden Prozesse der Wahrnehmung und des Verhaltens (vgl. z. B. Östrogen-Schutzhypothese der Schizophrenie [13–15]).

Nach Gaebel und Wölwer [8] sollte zur Analyse einer psychischen Funktionsstörung, d. h. eines Hypo-, Hyper- oder dysfunktionalen Zustandes, künftig vermehrt auf regulationsdynamische Modelle zurückgegriffen werden. „Balance“ wird in diesem theoretischen Konzept im Sinne eines Regelsystemansatzes verstanden. Die Auslenkung eines Parameters durch von außen einwirkende Einflüsse führt zu Anpassungsprozessen im Regelkreis, mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer Homöostase.

Von zentraler Bedeutung für die hier vorgestellte Studie ist der Brückenschlag zwischen theoretischen biologischen Mechanismen und beobachtbaren Reaktionen – also Verhalten.

Eine Grundlage zum Verständnis der verwendeten neuropsychologischen Verfahren ist der Ansatz der kognitiven Kontrolle der Arbeitsgruppe um Cohen, Servan-Schreiber und Braver [1, 16–19]. Kognitive Kontrolle ist die „Fähigkeit der angemessenen Aufrechterhaltung und Aktualisierung der internen Repräsentation aufgabenrelevanter Kontextinformation“ [16]. Nach Braver et al. [1] ist mangelnde kognitive Kontrolle im Sinne einer gestörten Verarbeitung von Kontextinformation ein neurobiologischer Mechanismus. Dieser steht im Zusammenhang mit dysfunktionalen Interaktionen zwischen dem dopaminergen Transmittersystem und dem präfrontalen Kortex.

Gemessen werden Aspekte der kognitiven Kontrolle über Reaktionszeiten, die für die Beachtung eines Kontextes erforderlich sind („Kontextkosten“) und über Fehler als Folge der Nichtbeachtung des Kontextes (mangelnde „Kontextsensitivität“).

Ein weiterer zentraler theoretischer Aspekt ist der Ansatz der behavioralen Inhibition (also der Unterdrückung einer Reaktion), definiert als Prozess der vorsätzlichen Inhibitionskontrolle [20] – in Abgrenzung von Inhibition im Sinne der automatisierten Aufhebung einer vorbereiteten Reaktion bei konkurrierendem relevanten Reizinput [21]. Behaviorale Inhibition ist mit Funktionen striataler dopaminerger Projektionen zu lateralen und orbitalen Regionen des Präfrontalkortex (PFC) [21] und mit inhibierenden Projektionen vom anterioren Cingulum Cortex (ACC) zum Striatum (anterior-cingulärer Schaltkreis [22]) assoziiert. Die behaviorale Inhibition ist

biologisch eng mit Dopamin assoziiert und bei akuten schizophrenen Phasen ist diese Funktion gestört.

Gemessen werden für die behaviorale Inhibition erforderliche Reaktionszeiten als „Inhibitionskosten“, als mangelnde „Inhibitionsgröße“ wird die Nichtbeachtung der Inhibitionsanforderung – also eine falsche positive Reaktion – erfasst.

Beide Ansätze (Verarbeitung von Kontextinformation und behaviorale Inhibition) lassen sich in dem kognitiv-neurobehavioralen Modell von Giancola und Moss [23] integrieren. Verarbeitung von Kontextinformation ist primär auf den Reizinput bezogen und wird den dopaminergen Strukturen, die im direkten Zusammenhang mit dem präfrontalen Kortex stehen, zugeordnet. Behaviorale Inhibition ist primär auf die Kontrolle durch Hemmung des Reaktionsoutput bezogen und wirkt sich auf striatale dopaminerge Strukturen aus. In diesem Modell hemmt innerhalb eines negativen frontostriatalen Regelkreises frontale Aktivität striatale Aktivität – striatale Aktivität dagegen fördert frontale Aktivität.

Bei an Schizophrenie erkrankten Frauen konnte eine zweigipfelige Häufigkeitsverteilung des Erkrankungsalters mit zweiter Häufigkeitsspitze mit Beginn des Klimakteriums [24] nachgewiesen werden. An Schizophrenie erkrankte Frauen wiesen außerdem einen relativ reduzierten Östrogen-Serumspiegel auf [25]. Zusätzlich konnte eine geringere Exazerbationsrate in der Hochöstrogenphase des Zyklus nachgewiesen werden [13, 14].

Insgesamt liegen einige Anhaltspunkte für eine Interaktion zwischen Schwankungen des Hormonstatus und dopaminassozierten Funktionen vor.

Ausführlich werden die Zusammenhänge von kognitiver Kontrolle und behavioraler Inhibition auf dem Hintergrund eines dopamin-, serotonin- und noradrenalinmodulierten mesofrontal-mesostriatalen Regelkreises an anderer Stelle dargestellt [26].

Aufgrund der oben skizzierten theoretischen Überlegungen zu Zusammenhängen zwischen Hormonstatus und Neurotransmitter-Interaktionen wird erwartet, dass in der Hochöstrogenphase

1. die Kontextkosten (Reaktionszeitanteil) erhöht, die Kontextsensitivität (Fehleranteil) erniedrigt sind (Hypothese der relativen frontalen Hypofunktion),
2. die Inhibitionskosten (Reaktionszeitanteil) erniedrigt und die Inhibitionsgröße (Fehleranteil) erhöht sind (Hypothese der relativen striatalen Hypofunktion) und insgesamt
3. ein höherer Prolaktin-Level mit höheren Inhibitionskosten und verringerter Inhibitionsgröße assoziiert ist. Begründung: Zyklusabhängig wechselt der Prolaktinspiegel von einem relativ anhaltenden höheren Level beginnend zeitlich kurz nach dem Peak des follikelstimulierenden Hormons (FSH) in der Hochöstrogenphase zu einem Rückgang bei Wiederanstiegen des Östrogenspiegels im nächsten Zyklus [27–29]. In der Niedrigöstrogenphase wird ein relativ erhöhter Prolaktinspiegel erwartet. Prolaktinspiegel und Östrogenspiegel sind ca. in den ersten 14 Tagen des Zyklus gegenläufig. Da Prolaktin auf Östrogen und Östrogen auf

Dopamin inhibierend wirkt, ist bei erhöhtem Prolaktin-spiegel mit einer desinhibierenden Wirkung auf Dopamin zu rechnen. Insgesamt wird erwartet, dass über den gesamten Zyklus Prolaktin-Level und Inhibitionskosten positiv sowie Prolaktin-Level und Inhibitions-güte negativ korreliert sind.

Methoden

Patienten

An der Untersuchung nahmen insgesamt 34 Personen im Alter von 21 bis 40 Jahren teil, 17 Frauen (Experimentalgruppe) und 17 Männer (Kontrollgruppe). Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter (Männer: durchschnittlich 31,5 Jahre, Altersspanne 20 bis 40 Jahre; Frauen: durchschnittlich 29,8 Jahre, Altersspanne 21 bis 39 Jahre) und IQ (Männer: 119,3; Frauen: 121,7) parallelisiert. Die Frauen hatten einen spontanen und regelmäßigen Zyklus von mindestens 24, maximal 35 Tagen, sie nahmen keine Verhütungsmittel ein.

Zusätzlicher Test

Als Kontrollvariable wurde der IQ über die Untertests „Bilder ergänzen“ und „Gemeinsamkeiten finden“ des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene erhoben [30] (Tab. 1).

Versuchsablauf

Die erste Testung inkl. Laboruntersuchung wurde zum Zeitpunkt der Menses (Niedrigöstrogen-Phase, Zeitfenster: ca. 5 Tage), die zweite Testung inkl. Laboruntersuchung 14 Tage vor der Menses (Hochöstrogen-Phase, Zeitfenster ca. 2 bis 3 Tage) durchgeführt. Beide Messzeitpunkte und ihre Zeitfenster garantierten zudem die Erfassung des Prolaktinspiegels in seinem Plateau (Niedrigöstrogenphase: Menses) und nach Abklingen des Plateaus in der Hochöstrogenphase vor Wiederanstieg des Prolaktins nach dem FH-Peak [27–29].

Labor

Untersucht wurden die Steroidhormone Östrogen (Estradiol und Estron) und Progesteron sowie Prolaktin und die Katecholamine Dopamin und Noradrenalin. Bis auf Dopamin wurden alle physiologischen Variablen im Blutserum bestimmt. Dopamin wurde über den 24-Stunden-Sammelurin bestimmt.

Testverfahren

Als neuropsychologische Testverfahren werden die Untertests Daueraufmerksamkeit (DA) und Sensomotorik (SENS) der

neuropsychologischen Testbatterie NEUROBAT [2] sowie eine Variante AX-CPT [1] des Continuous-Performance-Tests [31] verwendet.

- Im Test AX-CPT werden computergestützt in serieller Abfolge Buchstaben eingeblendet (Darbietungsdauer 200 ms, Interstimulusintervall [ISI] 4000 ms). Auf den Zielreiz „X“ wird eine spezifische Zielreaktion verlangt, die aber nur erfolgen soll, wenn dem Zielstimulus „X“ der Kontextreiz „A“ vorausgegangen ist. Insgesamt gibt es vier unterschiedliche Trialtypen. In insgesamt 100 Trials werden pseudozufällig zu 70 % Wahrscheinlichkeit die Zielkombination „AX“ und zu je 10 % Wahrscheinlichkeit die Bedingungen „A-non X“ (AY), „non A-X“ (BX) und „non-A, non-X“ (BY) dargeboten. Jedes dieser Buchstabenpaare wird in Abwandlung des ursprünglichen Braver-Paradigmas [1] durch die kurze Einblendung eines horizontalen schwarzen Balkens voneinander getrennt (Dauer 200 ms, Intertrialintervall [ITI] 1000 ms nach erfolgter Reaktion). Für die Auswertung werden folgende Berechnungen durchgeführt: Reaktionszeiten (Rz) für AY minus Reaktionszeiten (Rz) für AX = Inhibitionskosten; Anzahl der Fehler = Inhibitions-güte; Rz AY – Rz BY = Kontextkosten; Fehlerrate BX / Trefferrate AX = Kontextsensitivität.
- Der Test Daueraufmerksamkeit ist eine Variante des „Uhrentests“ [32]. Ein Punkt wandert in kleinen Kreisen, die einen großen Kreis bilden, und überspringt mit 10 % Wahrscheinlichkeit den nächstfolgenden Kreis. Dies ist der durch Tastendruck zu beantwortende kritische Reiz (Reize: N = 1000, Darbietungszeit: 0,45 Sekunden (s), Dauer des Reizwechsels: 0,05 s, 10 % kritische Reize, Testdauer: 10 Minuten). Erfasst werden Reaktionen innerhalb 1000 ms nach Darbietung. Damit werden Nichtreaktionen auf einen kritischen Reiz (Auslassungen) sowie Reaktionen auf einen unkritischen Reiz (falsche Alarme) erfasst. Auswertung: Anzahl der Auslassungsfehler = Kontextsensitivität; Reaktionszeiten = Kontextkosten.
- Im Test Sensomotorik werden links oder rechts von einem Fixationspunkt, auf den der Blick des Probanden stets gerichtet sein muss, zufällig wechselnde Reize („R“ oder „L“) dargeboten. „L“ steht für „Tastendruck links“ und „R“ für „Tastendruck rechts“. Die Reize erscheinen kurzfristig, in nicht vorhersagbarer Weise wechselnd in beiden Gesichtsfeldern und relativ schnell nacheinander. Unter inkompatiblen Reiz-Reaktions-Bedingungen [33] entsteht Interferenz, wenn R im linken Gesichtsfeld den rechtehändigen Tastendruck fordert oder L im rechten Gesichtsfeld den linken Tastendruck (Reize: N = 100, Darbietungszeit: 0,5 s, pseudozufälliges Interstimulus-Intervall: 0,5–1,5 s). Auswertung: Differenz zwischen der Anzahl der „falschen Alarme“ unter inkompatiblen und kompatiblen Bedingungen = Inhibitions-güte; Differenz Reaktionszeiten inkompatibel und kompatibel = Inhibitionskosten.

Statistische Analyse

Grundlage der Datenanalyse der Ergebnisse des AX-CPT sowie der Tests Daueraufmerksamkeit und Sensomotorik aus der neuropsychologischen Testbatterie NEUROBAT waren

Tabelle 1: Darstellung Stichproben

	Männer	Frauen 1
N	17	17
Alter	31,47	29,76
WIP	119,26	121,67

N = Anzahl/VPN, Alter = Mittelwert Alter in Jahren, WIP = IQ-Schätzung nach Untertests „Bilder ergänzen“ und „Gemeinsamkeiten finden“ aus HAWIE-R

die Parameter Kontextkosten (DA: Reaktionszeiten [Rz]; AX-CPT: Rz AY – Rz BY), Kontextsensitivität (Anzahl der Auslassungsfehler), Inhibitionskosten (Differenz der Reaktionszeiten auf kompatible Reize und inkompatible Reize) und Inhibitionsgröße (Anzahl der falschen Alarme inkompatibel – Anzahl der falschen Alarme kompatibel). Darüber hinaus wurden auch die nicht verrechneten Rohwerte des Tests Sensorik (Gesamtfehler, Gesamtfehler sowie Reaktionszeiten unter kompatiblen und inkompatiblen Bedingungen) in die statistischen Analysen einbezogen. Bei den Laborparametern kamen die Rohwerte in die Auswertung. Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikpaket SPSS 10 [34]. Bei Normalverteilung wurde der t-Test für gleiche und ungleiche Varianzen durchgeführt. Auf multivariate Verfahren wurde in dieser Darstellung verzichtet. Die Signifikanzprüfung auf Gruppenunterschiede in den Kontrollvariablen erfolgte nach dem non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Aufgrund des Pilotcharakters der Studie wurde eine Adjustierung des α -Fehlers bei mehreren Einzelvergleichen nicht vorgenommen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen zeigen höhere Estron- und Estradiolwerte bei Frauen als bei Männern. Die Prolaktinwerte der Männer entsprechen in etwa den niedrigen Werten bei den Frauen in der Hochöstrogen-Phase. Bei den Frauen zeigt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen der Niedrig- und Hochöstrogenphase – in Bezug auf Estron und Estradiol. Des Weiteren zeigt sich ein höherer Prolaktin-Wert in der Niedrigöstrogenphase (Tab. 2).

Im Test Daueraufmerksamkeit haben die Frauen mehr falsche Alarme in der Niedrigöstrogenphase (Abb. 1). Im Test Sensorik haben die Frauen in der Niedrigöstrogenphase mehr Fehler und längere Reaktionszeiten, dies ist signifikant für die kompatiblen Bedingungen des Tests (Abb. 2, 3). Diese Ergebnisse weisen auf verstärkte Inhibitionskosten und eine verminderte Inhibitionsgröße in der Niedrigöstrogenphase. Es

Tabelle 2: Ergebnisse Labordaten-Studie

	Männer	Frauen 1 Niedrigöstrogenphase	Frauen 2 Hochöstrogenphase
Estron (pg/ml)	57,5	65,2	100,9 / $p < 0,05$
Estradiol (pg/ml)	28,4	53,1	157,8 / $p < 0,05$
Progesteron (ng/ml)	0,84	0,8	1,0
Noradrenalin (ng/ml)	438,3	465,1	458,1
Dopamin ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	208,2	228,4	223,0
Prolaktin (ng/ml)	11,6	15,0 / $p < 0,05$	12,9

pg/ml = Piktogramm im Milliliter; ng/ml = Nanogramm im Milliliter; ng/l = Nanogramm pro Liter; $\mu\text{g}/24\text{ h}$ = Mikrogramm, über 24 Stunden gemessen; $p < 0,05$: signifikant Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 3: Korrelation Prolaktin-Level – Inhibitionsgröße (Durchschnittswerte zu beiden Messzeitpunkten)

Pearson-Korrelation (N = 14)	Prolaktin (ng/ml)
Anzahl falscher Alarme im Test Daueraufmerksamkeit	$r = 0,561$ $p = 0,037$

zeigte sich aber kein signifikantes Ergebnis für den Parameter Inhibitionskosten (Differenz der Reaktionszeiten inkompatibel vs. Reaktionszeiten kompatibel) und Inhibitionsgröße (Differenz zwischen falschen Alarmen inkompatibel vs. kompatibel) (Abb. 2, 3).

Die Kontextkosten im AX-CPT (Abb. 4) sind zum zweiten Messzeitpunkt (Hochöstrogenphase) höher als zum ersten Messzeitpunkt (Niedrigöstrogenphase). Weiterhin wurden

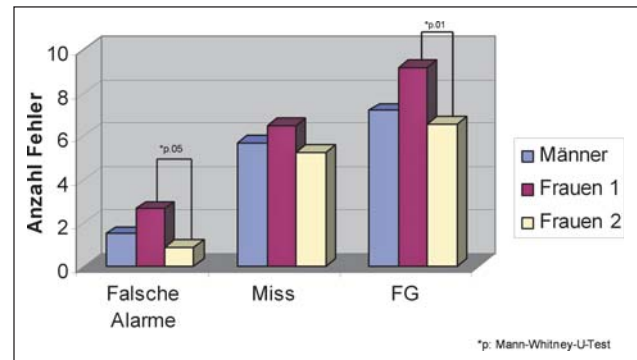


Abbildung 1: Test Daueraufmerksamkeit (Fehlerscores)

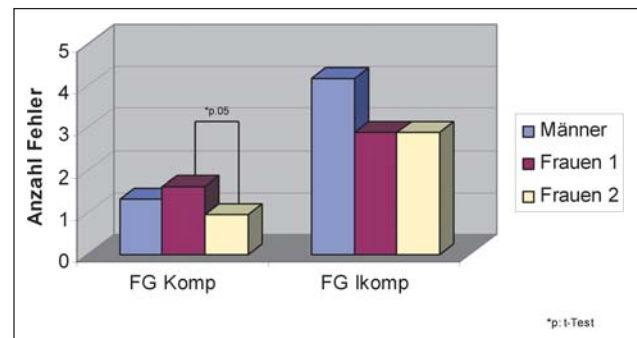


Abbildung 2: Test Sensorik (Fehlerscores)

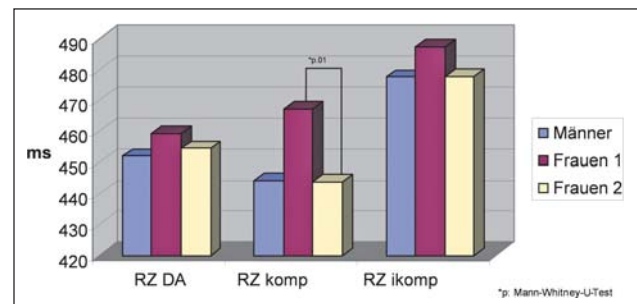


Abbildung 3: Tests Daueraufmerksamkeit und Sensorik (Reaktionszeiten)

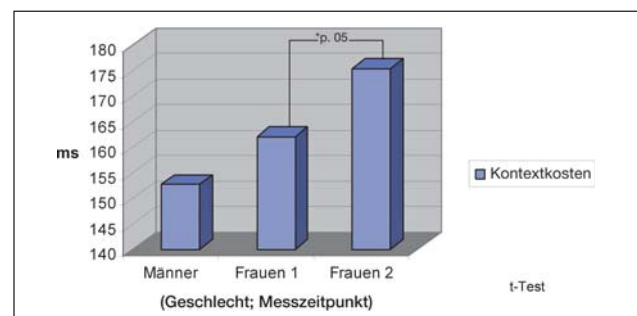


Abbildung 4: AX-CPT (Kontextkosten)

relativ höhere Prolaktin-Level in der Niedrigöstrogenphase gefunden (Tab. 2) und eine positive Korrelation zwischen gemitteltem Prolaktin-Level zu beiden Messzeitpunkten und durchschnittlicher Anzahl falscher Alarme im Test Daueraufmerksamkeit zu beiden Messzeitpunkten (Tab. 3: $r = 0,561$; $p = 0,037$).

■ Diskussion

Ein Ergebnis dieser Studie waren vermehrte Kontextkosten (AX-CPT) in der Hochöstrogenphase (Messzeitpunkt 2) im Vergleich mit der Niedrigöstrogenphase (Messzeitpunkt 1). Weiter wurde für die Niedrigöstrogenphase (Messzeitpunkt 1) im Vergleich mit der Hochöstrogenphase (Messzeitpunkt 2) im Test Sensomotorik (SENS) eine Tendenz in Richtung erhöhte Inhibitionskosten (Reaktionszeitverlangsamung) und verringerte Inhibitionsgröße (falsche Alarme) gefunden. In Bezug auf den Test Daueraufmerksamkeit (DA) war das Ergebnis eine verringerte Inhibitionsgröße (vermehrt falsche Alarme). Die aus beiden Messzeitpunkten gemittelten Prolaktinspiegel und die Inhibitionsgröße (falsche Alarme im Test Daueraufmerksamkeit) waren negativ korreliert.

Als neuropsychologisches Korrelat der Hochöstrogenphase (Messzeitpunkt 2) des Zyklus ließ sich in dieser Studie an gesunden Frauen ohne hormonelle Antikonception ein spezifisches Muster exekutiver Aufmerksamkeitsfunktionen feststellen: erhöhte Kontextkosten (AX-CPT) in Kombination mit erhöhter Inhibitionsgröße (weniger falsche Alarme in DA und SENS). Nach dem kognitiv-neurobehavioralen Modell von Giancola und Moss [23] entspricht dies einer Kombination von leichter mesofrontaler und leichter mesostriataler Hypofunktion. Dies ist ein symmetrischer, d. h. relativ stabiler Systemzustand: Die mesofrontale Hypofunktion hemmt wenig das mesostriatale Teilsystem, das mesostriatale Teilsystem übt keinen aktivierenden Einfluss auf das mesofrontale Teilsystem aus. Der relativ leicht hyperfunktionale Zustand beider Teilsysteme in der Niedrigöstrogenphase hat die gleichen Eigenschaften der Symmetrie und damit der relativen Stabilität/Balance. Unter psychopathologischen Bedingungen (Schizophrenie, Depression, bipolare Erkrankung, ADHS usw.) finden sich spezifische instabile Konfigurationen im frontostriatalen Balancesystem. Diese können anhand ihrer jeweils spezifischen Änderungsdynamik erfasst [3, 4, 35] und auf der Basis eines erweiterten Konzeptes nach Giancola und Moss [23] interpretiert werden [4, 26, 36, 37].

In der neurobiologischen Literatur besteht ein größerer Konsens darin, die Vulnerabilität zu einer schizophrenen Erkrankung als „Hypofrontalität“ [6] darzustellen. Modellentsprechend [23] bedeutet dies mangelnde Inhibition auf das mesostriatale Teilsystem [5, 6]. Stress triggert das mesostriatale dopaminerge Teilsystem, aufgrund der relativen „Hypofrontalität“ wird dieser üblicherweise vorübergehende Zustand nicht ausreichend inhibiert. Dementsprechend kann eine Störung der synaptischen Transmission bei zusätzlichen Belastungsfaktoren wie Stress und Cannabismisbrauch zu einer Dysbalance der Transmitter und somit zu einem hyperdopaminergen Syndrom (= Psychose) führen [6]. Einen zusätzlichen Einfluss haben hier Abweichungen im serotonergen

System, das über die Hemmung des präfrontalen Kortex und v. a. subkortikaler Strukturen den dopaminergen Tonus moduliert [6, 38, 39].

Östrogen wirkt aktivierend auf das serotonerge System und das serotonerge System wirkt inhibierend auf das dopaminerge System [40]. Vor diesem Hintergrund ist die Östrogen-Schutzhypothese der Schizophrenie [15] gut zu verstehen (s. Einleitung). In der Niedrigöstrogenphase liegt die Exazerbationsrate schizophrener Erkrankungen höher, da hier die mesostriatale Basisaktivität etwas höher liegt und der potentiell hemmende mesofrontale Einfluss, als Vulnerabilitätsmerkmal der Krankheit i. S. der „Hypofrontalität“, reduziert ist. Weiterhin wurde in der Östrogenschutz-Hypothese der Schizophrenie eine Erklärung für die bivariate Häufigkeitsverteilung mit zweitem (kleinerem) Gipfel in der Postmenopausen-Phase gefunden. Datenanalysen aus einem großen Datenpool von in der neuropsychologischen Routinediagnostik psychiatrischer Kliniken erhobenen Daten [41] konnten bestätigen, dass prä- und postmenopausal leichte Unterschiede in der Balance des frontostriatalen Dopaminsystems wirksam sind.

Die in dieser Studie gefundene negative Korrelation zwischen Prolaktinspiegel und Inhibitionssensitivität (falsche Alarme im Test Daueraufmerksamkeit) gibt einen Hinweis auf die biologische Wirkung von Prolaktin auf psychische Funktionen, über den Einfluss auf den Reproduktionsbereich und die Sexualfunktionen hinaus. Weiterhin zeigte sich in dieser Studie in Übereinstimmung mit der Literatur [27–29] eine Assoziation relativer Prolaktinämie mit relativ erniedrigtem Östrogentonus: In der Niedrigöstrogenphase ist der Prolaktin-Level höher als in der Hochöstrogenphase. In Nachfolgestudien sollte geprüft werden, ob auch bei neuroleptikainduzierter Prolaktinämie in neuropsychologischen Tests Fehler bei Inhibitionsanforderungen vermehrt auftreten.

Insgesamt hat diese Studie einen Blick hinter die Phänomenologie hormonell ausgelöster psychischer Störungen auf basale neuronale Verarbeitungsprozesse, die diesen zugrundeliegen, ermöglicht. Die Schlussfolgerungen aus den hier vorgelegten Untersuchungsergebnissen auf das Balanceverhältnis zwischen mesofrontalen und mesostriatalen Teilfunktionen auf dem Hintergrund des kognitiv-neurobehavioralen Modells von Giancola und Moss [23] stehen in einem Interpretationszusammenhang mit Ergebnissen mit den gleichen Messinstrumenten aus Untersuchungen an unterschiedlichen psychiatrischen Populationen [4, 41]. Ausführlich werden die Zusammenhänge von kognitiver Kontrolle und behavioraler Inhibition vor dem Hintergrund eines dopamin-, serotonin- und noradrenalinmodulierten mesofrontal-mesostriatalen Regelkreises an anderer Stelle dargestellt [26].

■ Relevanz für die Praxis

- Dosisanpassung psychotroper Medikation bei unterschiedlichen Östrogen-Spiegeln
- Diskrete Veränderung spezifischer exekutiver kognitiver Funktionen im Verlauf des hormonellen Zyklus

Literatur:

1. Braver TS, Barch DM, Cohen JD. Cognition and control in schizophrenia: computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 312–28.

2. Wiebel B, Happe A, Schwarz S, Weber B. Neurobat 7 – Neuropsychologische Testbatterie für psychische Störungen. 2002–2006. <http://www.neurobat.de>

3. Wiebel B. Neuropsychologische Subgruppendifferenzierung bei schizophrenen Störungsbildern. In: Lasar M, Ribbert H (ed). Kognitive und motivationale Prozesse bei schizophrenen Erkrankungen. Roderer, Regensburg, 1999; 106–46.

4. Wiebel B. Messung exekutiver Defizite bei schizophrenen Positiv- und Negativsymptomatik: klinische Vergleichsstichproben. In: Lasar M, Goldbeck F (ed). Kognition und Schizophrenie – Biopsychosoziale Konzepte. Pabst Science Publishers, Lengerich, 2004; 7–66.

5. Naber D, Lambert M, Krausz M, Haasen C (ed). Neuroleptika in der Behandlung schizophrenen Patienten. UNI-MED, Bremen, 2002; 30.

6. Falkai P. Schizophrenie. In: Falkai P, Haen E, Hargarter L (ed). Paliperidon ER (INVEGA) – Der nächste Schritt zur optimalen Schizophrenietherapie. Thieme, Stuttgart, 2007; 3–4.

7. Thürmann P. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Arzneimitteln. *Westfälisches Ärzteblatt* 2002; 10: 22–49.

8. Gaebel W, Wölwer W. Affektstörungen schizophrenen Kranker. Kohlhammer, Stuttgart, 1996; 11.

9. Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1012–30.

10. Goffen V, Binard N, Touraine P. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 47–67.

11. Wieck A, Haddad P. Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs. This common side effect needs more attention. *BMJ* 2002; 2: 250–2.

12. Elbert T, Rockstroh B. Abnormal neural communication and networks in schizophrenia. 3rd Conference on Cognitive Neuropsychiatry, Ruhr-Universität Bochum, 2003.

13. Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can Estradiol

modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bul* 1994; 20: 203–14.

14. Riecher-Rössler A, Häfner H, Dütsch-Strobel A, Oster M, Stumbaum M, van Güllick-Bailer M, Löffler W. Further evidence for a specific role in estradiol in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1994; 36: 492–5.

15. Maurer K, Häfner H. Die Östrogenhypothese der Schizophrenie – Übersicht und aktueller Stand der Forschung. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002; 3 (1): 26–34.

16. Cohen JD, Servan-Schreiber D. Context, cortex and dopamine: A connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychol Rev* 1992; 99: 45–77.

17. Braver TS, Cohen JD, Servan-Schreiber D. A computational model of prefrontal cortex function. In: Touretzky DS, Tesaura G, Leen TK (eds). *Advances in Neural Information Processing Systems*, Bd. 7. MIT Press, Cambridge, MA, 1995: 141–8.

18. Braver TS, Cohen JD, McClelland JL. An integrated computational model of dopamine function in reinforcement learning and working memory. *Soc Neurosci Abstracts* 1997; 23: 775.

19. Braver TS, Cohen JD, Barch DM. The role of prefrontal cortex in normal and disordered cognitive control: a cognitive neuroscience perspective. In: Stuss DT, Knight RT (eds). *Principles of frontal lobe function*. University Press, Oxford, 2002; 428–47.

20. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 170–7.

21. Amodio DM, Master SL, Yee CM, Taylor SE. Neurocognitive components of the behavioral inhibition and activation system: Implications for theories of self-regulation. *Psychophysiology* 2008; 45: 11–9.

22. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357–81.

23. Giancola PR, Moss HB. Executive cognitive functioning in alcohol use disorders. In: Galanter M (ed). *Recent developments in alcoholism*. Plenum Press, New York, 1998; 227–51.

24. Häfner H, Maurer K, Löffler W. Onset and early course of schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W (eds).

Search for the causes of schizophrenia. Vol. III. Springer, Berlin, 1995; 43–66.

25. Bergemann N. Östrogene und psychiatrische Erkrankungen bei Frauen. *Psycho* 2000; 26: 549–57.

26. Wiebel B et al. A neuropsychological model of frontostriatal dopamine balance – modulated by serotonin and norepinephrine. In progress.

27. Smith MS, Freeman ME, Neill JD. The control of progesterone secretion during the estrous cycle and early pseudopregnancy in the rat: prolactin, gonadotropin and steroid levels associated with rescue of the corpus luteum of pseudopregnancy. *Endocrinology* 1975; 96: 219–26.

28. Arbogast LA, Ben-Jonathan N. The preovulatory prolactin surge: an evaluation of the role of dopamin. *Endocrinology* 1988; 123: 2690–5.

29. Murai I, Reichlin S, Ben-Jonathan N. The peak phase of the proestrous prolactin surge is blocked by either posterior pituitary lobectomy or antisera to vasoactive intestinal peptide. *Endocrinology* 1989; 124: 1050–5.

30. Tewes U. HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991. Huber, Bern, 1991.

31. Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome ED, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 1956; 20: 342–50.

32. Müggenburg U. Zur Beurteilung verschiedener Testverfahren und Einsatzmöglichkeiten des Vigilanzgerätes nach Quatember und Maly. Unveröffentlichte Dissertation, Medizinische Fakultät RWTH, Aachen, 1981.

33. Fitts RU, Seeger CM. S-R compatibility: Spatial characteristics of stimulus- and

response codes. *J Exp Psychol* 1953; 46: 199–210.

34. SPSS for Windows, Professional Statistics, Release 10.0 (2000), SPSS Inc., Chicago.

35. Wiebel B. Klinisch-psychophysiologische Diagnostik bei depressiven Störungsbildern – ein funktional-syndromaler Ansatz. In: Lasar M, Trenckmann U (ed). *Depressionen – Neue Befunde aus Klinik und Wissenschaft*. Pabst Science Publishers, Lengerich, 2000; 1–29.

36. Wiebel B, Linnewerth B, Daum I. Atypische Neuroleptika: Profile exekutiver Funktionen und Rezeptorbindungsprofile. Poster DGPPN-Kongress Berlin, 2007.

37. Wiebel B, Vogelbruch F, Wessing I, Siefen RG, Schäfer F, Daum I. Signaldichte, Informationsverarbeitung und elektrodermale Aktivierung bei medizierten und nicht medizierten Kindern mit ADHS. Poster DGPPN-Kongress Berlin, 2007.

38. Laruelle M, Abi-Dargham A, Casanova MF, Toti R, Weinberger DR, Kleinman JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 810–8.

39. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 446–76.

40. McEwen BS. Estrogen action throughout the brain. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 357–84.

41. Wiebel B. Dopamin, Östrogen und kognitive Kontrolle bei schizophrenen Frauen mit Minus-symptomatik. In: Sprick U, Trenckmann U (ed). *Geschlechtsspezifische Einflüsse in der Psychiatrie und Psychotherapie*. Kettler, Dortmund, 2006; 63–85.

Dr. rer. nat. Burkhard Wiebel, Dipl.-Psych.

Psychologie- und Soziologiestudium in Marburg/Lahn 1970–1977. Promotion 2001. Diplom-Psychologe an der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Ev. Krankenhauses Dortmund-Lütgendortmund von 1977 bis 2008. Wissenschaftliche Tätigkeit am Institut für Kognitive Neurowissenschaft, Abt. Neuropsychologie, der Ruhr-Universität Bochum seit 1999.



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](#)