

Aus dem Institut für Neuroendokrinologie
der Universität zu Lübeck
Direktor Prof. Dr. rer. soc. J. Born

**Eine dreitägige Östrogenbehandlung verbessert präfrontal -
kortikal abhängige kognitive Funktionen
- eine Studie mit postmenopausalen Frauen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt
von
Daniela Mareike Schnabel
aus Hannover

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. soc. Jan Born

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dorothea Fischer

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.03.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	6
1.1 Hippocampus und präfrontaler Kortex	6
1.1.1 Kognitive Funktionen des Hippocampus	8
1.2 Östrogen und seine Wirkungsweise	10
1.3 Östrogen und (post-)menopausale Frauen	17
1.3.1 (Post-)Menopause	17
1.3.2 Einfluss auf die Stimmung	17
1.3.3 Einfluss auf menopausale Symptome	19
1.4 Östrogen und Kognition bei postmenopausalen Frauen	21
1.4.1 Hippocampus unter Östrogeneinfluss bei postmenopausalen Frauen	21
1.4.1.1 Positiver Einfluss von Östrogen auf hippocampale Funktionen	21
1.4.1.2 Östrogen ohne Einfluss auf hippocampale Funktionen	23
1.4.1.3 Östrogen mit negativem Einfluss auf hippocampale Funktionen	25
1.4.2 Präfrontaler Kortex unter Östrogeneinfluss bei postmenopausalen Frauen	25
1.4.3 Erklärungsmodelle für diskrepante Ergebnisse	29
1.5 Auswirkungen von kurzfristigen Östrogenerhöhungen	29
2 MATERIAL UND METHODEN	35
2.1 Probanden	35
2.2 Prozedere	36
2.3 Tests	37
2.3.1 Wiedergabe von Geschichteninhalten (nach Frisk und Milner, 1990)	38
2.3.2 Merken einer logischen Geschichte unbekanntem Inhalts (nach Swain et al., 1998)	38
2.3.3 Digit Ordering (Cooper et al., 1991)	39
2.3.5 EWL-K-Stimmungstest	41
2.4 Datenreduktion und Analyse	42
2.4.1 Hormonanalyse	42
2.4.2 Statistische Analyse	42
3 ERGEBNISSE	43
3.1 Hormonwerte	43
3.2 Kognitive Tests und Stimmung	44
3.2.1 Wiedergabe von Geschichteninhalten	44
3.2.2 Merken der Reihenfolge einer logischen Geschichte unbekanntem Inhalts	45
3.3.3 Digit Ordering	46
3.3.5 Stimmung	48
4 DISKUSSION	49
5 ZUSAMMENFASSUNG	59
6 LITERATURVERZEICHNIS	61
7 DANKSAGUNG	76
8 LEBENSLAUF	77

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BMI	Body-mass-index
CA	Cornu ammonis
Ca ⁺⁺	Kalzium
°C	Grad Celsius
ChAT	Cholin-Acetyl-Transferase
CRP	C-reaktives Protein
ER	Estrogen Receptor
ERT	Estrogen Replacement Therapy
et al.	et alii
EWL	Eigenschaftswörterliste
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FSB	Farbstriche benennen
FWL	Farbwörter lesen
GABA	Gamma-aminobutyric-acid (Gamma-Aminobuttersäure)
Y-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HRT	Hormone Replacement Therapy
INT	Interferenzversuch
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMSE	Mini-Mental State Examination
MW	Mittelwert

mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
mU	Milli-Units
Na+	Natrium
ng	Nanogramm
NGF	Nerve-growth-factor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n. s.	nicht signifikant
PET	Positronenemissionstomographie
pfK	präfrontaler Kortex
pg	Pikogramm
POMS	Profile of Mood States
PTT	Partial Thromboplastin Time (partielle Thromboplastinzeit)
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler)
SHBG	Sex hormone binding globuline
SPWM	Spatial Working Memory task
Tab.	Tabelle
TSH	Thyroidea-stimulating-hormone
U	Units
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization
WMS	Wechsler Memory Scale
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
Mg	Mikrogramm

1 EINLEITUNG

Mittlerweile gibt es zahlreiche Beweise dafür, dass die weiblichen Geschlechtshormone, insbesondere Östrogen, verschiedenste Vorgänge im Gehirn beeinflussen, unter anderem sind auch kognitive Vorgänge davon betroffen. Im Zusammenhang damit galt bisher hauptsächlich der Hippocampus, welcher das Zentrum für das so genannte explizite verbale Gedächtnis ist (Squire, 1992), als vorrangiger Zielort.

In neuerer Zeit konnte nun auch eine verbessernde Wirkung von Östrogen auf Funktionen, die schwerpunktmäßig vom frontalen Kortex (pfK) abhängen, mittels mehrerer Studien mit postmenopausalen Frauen bestätigt werden. Neuere klinische Studien, vgl. Duff und Hampson (2000) und Keenan et al. (2001), bewiesen Verbesserungen der präfrontalen Funktionen bei postmenopausalen Frauen durch Östrogeneinnahme. Zusätzlich wurde die Östrogenwirkung auf präfrontal kortikale Strukturen auch anhand von experimentellen Tierversuchen (Tang et al., 2004) bestätigt.

Außerdem ermittelten sowohl neuropsychologische als auch Läsionsstudien den präfrontalen Kortex als Hauptsitz des Arbeitsgedächtnisses, welches definitionsgemäß sowohl für eine temporäre Speicherung von Informationen als auch für deren kontinuierliche Veränderung und Aktualisierung verantwortlich ist.

1.1 Hippocampus und präfrontaler Kortex

Unter Gedächtnis ist die Fähigkeit des Gehirns gemeint, Informationen aufzunehmen, zu registrieren, zu speichern, zu ordnen und gezielt wieder abzurufen (reproduzieren) (Bortolani-Borgese, 2006).

Bezogen auf verschiedene kognitive Leistungen können unterschiedliche Gedächtnisfunktionen differenziert werden. Beispielsweise wird zwischen kurzzeitiger Speicherung geringer Informationsmengen bis hin zur langfristigen Speicherung unterschieden. Auch gibt es verschiedene Klassifikationen von Gedächtnisformen:

- a) nach Zeit:
 - Ultrakurzzeitgedächtnis (Sensorisches Gedächtnis)
 - Kurzzeitgedächtnis (und Arbeitsgedächtnis)
 - Langzeitgedächtnis
- b) nach Bewusstsein:
 - explizit (deklarativ = verbal)
 - implizit (prozedural = nonverbal)
- c) nach Bewusstseinsart
 - semantisch
 - episodisch (autobiographisch)

Neurologisch und anatomisch betrachtet sind auf die Prozesse des expliziten und impliziten Gedächtnisses unterschiedliche Systeme des Gehirns spezialisiert. So scheinen der Hippocampus und die benachbarten Hirnregionen in der Interaktion mit dem Kortex für das explizite Gedächtnis (bewusstes Abrufen von Informationen) relevant zu sein. Im Gegensatz dazu scheint der Hippocampus für die impliziten Gedächtnisfähigkeiten (unbewusstes Abrufen von Informationen) keine Rolle zu spielen. Dieses Lernen von motorischen Fähigkeiten und Verhaltensweisen erfolgt in den Basalganglien und im Kleinhirn. Für das assoziative Lernen und dessen emotionale Gebundenheit ist die Amygdala zusammen mit der orbitofrontalen Großhirnrinde zuständig (Baddeley, 1986; Kolb und Wishaw, 1996; Stangl-Taller, 2006).

Die wichtigen Hirnareale für die verschiedenen Gedächtnisfunktionen liegen im Temporal- und im Frontallappen. Der Hippocampus, welcher den medialen Teil des Temporallappens bildet und zugleich Teil des limbischen Systems ist, stellt das bedeutendste Koordinationszentrum des expliziten Gedächtnisses dar. Somit wird er dann benötigt, wenn Informationen längerfristig im Gedächtnis behalten werden sollen.

Der Frontallappen wird in drei funktionale Zonen unterteilt: präfrontaler, prämotorischer und motorischer Kortex.

Der präfrontale Kortex ist mit dem übrigen Gehirn verbunden und verfügt damit über alle gedächtnisrelevanten Informationen. Diese werden dort analysiert, verwaltet und organisiert (exekutive Funktionen).

1.1.1 Kognitive Funktionen des Hippocampus

Der Hippocampus befindet sich jeweils im rechten und im linken Temporallappen und ist eine zentrale Schaltstation des limbischen Systems. Er unterhält starke wechselseitige Verbindungen mit dem entorhinalen Kortex (im angrenzenden Gyrus parahippocampalis). Dieser wiederum erhält Afferenzen aus dem ganzen Neokortex, aus den Assoziationskortexen, aus dem präfrontalen Kortex, aus dem Temporalkortex und auch aus dem Gyrus cinguli.

Der Hippocampus und umgebende kortikale Bereiche im medialen Temporallappen sind in erster Linie für die Art von Gedächtnis verantwortlich, die verschieden bezeichnet worden ist: explizites, deklaratives, relationales oder konfigurales Gedächtnis (Squire, 1992). Im Hippocampus fließen Informationen verschiedener sensorischer Systeme zusammen, die verarbeitet und von dort zum Kortex zurückgesandt werden. Damit sind er und die umgebenden Bereiche eminent wichtig für die explizite Enkodierung (= Lernen, neues Einspeichern von Informationen) und Gedächtniskonsolidierung (= Behalten/Bewahren wichtiger Informationen durch regelmäßigen Abruf) (Frisk und Milner, 1990; Pigott und Milner, 1993; Smith und Milner, 1981; Squire, 1992). Menschen, deren Hippocampi entfernt oder zerstört wurden, können keine neuen Erinnerungen formen und weisen somit eine anterograde Amnesie auf. Alte Erinnerungen bleiben jedoch meist erhalten. Der Hippocampus wird somit als Struktur gesehen, die Erinnerungen generiert, während die Gedächtnisinhalte an verschiedenen anderen Stellen in der Großhirnrinde gespeichert werden.

1.1.2 Kognitive Funktionen des präfrontalen Kortex

Während die Enkodierung (Informationsspeicherung) eine Funktion des Hippocampus ist (Squire et al., 1993), ist die effiziente Wiedergabe zuvor verschlüsselter Informationen von der Vollständigkeit der frontalen/subkortikalen Strukturen abhängig (Tulving et al., 1999).

Der präfrontale Kortex ist ein Teil des Frontallappens der Großhirnrinde (Kortex). Er befindet sich an der Stirnseite des Gehirns und ist eng mit den sensorischen

Assoziationsgebieten des Kortex, mit subkortikalen Modulen des limbischen Systems und mit den Basalganglien verbunden.

Aufgegliedert werden kann er in einen orbitofrontalen, medialen und lateralen Anteil; der laterale Teil wird in dorsolaterale und ventrolaterale Bereiche unterteilt. Der präfrontale Kortex empfängt die verarbeiteten sensorischen Signale, integriert sie mit Gedächtnisinhalten und aus dem limbischen System stammenden emotionalen Bewertungen und initiiert auf dieser Basis Handlungen. Er wird als oberstes Kontrollzentrum für eine situationsangemessene Handlungssteuerung angesehen und ist gleichzeitig intensiv an der Regulation emotionaler Prozesse beteiligt.

Der präfrontale Kortex spielt eine entscheidende Rolle in der Auswahl und der Durchführung von Enkodierungsstrategien, die In- und Output des Hippocampus betreffen (Keenan et al., 2001). Außerdem ist er für erforderliche Kontrollmechanismen bezüglich erfolgreichen Wiederabrufens zuständig (Moscovitch, 1994).

Lernen und die anschließende Erinnerung an Gelerntes werden durch frontal vermittelte Prozesse verbessert, welche unter dem Oberbegriff „exekutive Funktionen“ eine Vereinigung kognitiver Prozesse zusammenfassen. Dieser Oberbegriff beinhaltet das Arbeitsgedächtnis, gerichtete Aufmerksamkeit, Antwortenhemmung (response inhibiting), Koordination dualer

Aufgaben, Wechsel kognitiver Verarbeitungsmodi und Verhaltensüberwachung (Baddeley, 1986; Miller und Cummings, 1999). Das Arbeitsgedächtnis umfasst die vorübergehende Speicherung und Veränderung von Informationen. Folglich besteht es aus zwei Komponenten, worunter sich die Kurzzeitspeicherung (im Ablauf von Sekunden) ebenso wie exekutive Prozesse, welche die gespeicherten Inhalte bearbeiten, befinden (Smith und Jonides, 1999). Auch Fletcher und Henson (2001) bestätigten mittels bildgebender Verfahren, anhand von gesteigerter Aktivität in präfrontal kortikalen Regionen, dass die Kurzzeitspeicherung verbaler Informationen dort lokalisiert ist und ordneten diese Fähigkeit als eine Teilleistung des Arbeitsgedächtnisses ein.

Exekutive Funktionen erleichtern die Erarbeitung von Plänen, die erforderlich sind, um erfolgreich Probleme zu lösen, und die Entscheidung über Wahl und Wichtigkeit potentieller Antworten.

Die Unversehrtheit des präfrontalen Kortex ist von entscheidender Bedeutung für die exekutiven Funktionen, indem sein komplexer Neuronenkreis die Daten verschiedener Modalitäten über kortikale, subkortikale und limbische Verbindungen konsolidiert.

Patienten mit Schäden des Frontallappens hingegen entwickeln häufig Beeinträchtigungen in der unmittelbaren Wiedergabe, was bisher möglicherweise unterschätzt wurde. Einschlägige Studien, die sich mit Gedächtnisdefiziten von Patienten mit Frontallappenschäden befassten, schlossen oftmals Probanden mit Defiziten in speziellen verbalen Verarbeitungsprozessen aus (Buckner et al., 1999). Auch frühere Arbeiten wie Läsionsstudien (Gross 1963; Funahashi et al., 1993; Passingham, 1975; Miskin und Manning, 1978) und Studien, die Einzelzellerfassung nutzten (Fuster und Alexander, 1971; Kubota und Niki, 1971; Funahashi et al., 1989), identifizierten den präfrontalen Kortex als entscheidend in der Unterstützung des Arbeitsgedächtnisses sowohl bei Primaten als auch bei Menschen.

Bei Tests bezüglich des räumlichen Arbeitsgedächtnisses versagten Frontallappenexzisionspatienten ohne Rücksicht auf den Schwierigkeitsgrad der Aufgaben, weil sie keine effiziente Suchstrategie nutzen konnten, um die Leistung zu verbessern. Im Gegensatz dazu scheiterten die Patienten mit Hippocampektomie nur im schwierigsten Aufgabenlevel. Außerdem waren sie fähig, erfolgreich eine erprobte Suchstrategie zu nutzen (Owen et al., 1996).

Beweise für die Unterstützung des Arbeitsgedächtnisses durch den dorsalen und ventralen lateralen Präfrontalkortex kommen zudem sowohl von neuropsychologischen (Roberts et al., 1999) als auch von funktionell magnetresonanztomographisch (fMRT) (Cohen et al., 1997; Courtney et al., 1997) und positronenemissionstomographisch (PET) gestützten Studien (Awh et al., 1996; Schumaker et al., 1996; Smith et al., 1996).

1.2 Östrogen und seine Wirkungsweise

Bei Östrogenen handelt es sich um die wichtigsten weiblichen Geschlechtshormone. Sie gehören zu den Steroidhormonen und bestehen aus 18 Kohlenstoffatomen sowie einem aromatischen A-Ring (Steran-Ring).

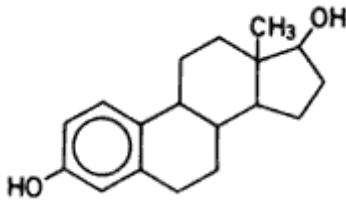


Abbildung 1: Strukturformel von 17β-Östradiol

Die Bildung erfolgt hauptsächlich in den Ovarien (v. a. in den Follikeln), aber auch zu geringeren Teilen in den Nebennierenrinden, in der Leber, während der Schwangerschaft in der Plazenta und auch in den männlichen Hoden. Zusätzlich entsteht ein Teil durch die Umwandlung aus Testosteron. Dieses geschieht im Fettgewebe mit Hilfe des Enzyms Aromatase. Mit Hilfe der Aromatase wird Testosteron zu Östradiol verstoffwechselt. Östradiol ist der wichtigste endogene Ligand für die Östrogenrezeptoren (Simpson, 2002). Die Östrogensynthese im weiblichen Körper sinkt stark nach der Menopause. Die Anzahl freier Östrogenrezeptoren nimmt im Alter zu.

Die Halbwertszeit der natürlichen Östrogene beträgt ca. 60–90 Minuten. Bei den wichtigsten physiologischen Östrogenen handelt es sich um Östradiol, Östron und Östriol, wobei Östradiol die höchste biologische Aktivität besitzt.

Östrogene steuern zusammen mit den Gestagenen sämtliche Vorgänge weiblicher Reproduktion. So fördert Östrogen die Reifung der befruchtungsfähigen Eizelle, durch die positive Rückkopplung löst es die ovulatorische Ausschüttung von luteinisierendem Hormon (LH) aus, erhöht die Durchblutung der Gebärmutter Schleimhaut, bewirkt die Öffnung des Muttermundes und die Durchlässigkeit des Gebärmutterhalssekretes für die Spermien. Das Vaginalepithel unterliegt östrogenen Einflüssen sowie zahlreichen extragenitalen Stoffwechselprozessen (gesteigerte Durchblutung und Zellpermeabilität, Natrium- und Wasserretention, Wachstumsverstärkung, Stimulation der Proteinsynthese, Senkung der Körpertemperatur).

Die erheblich unterschiedlichen Östrogenkonzentrationen im Verlauf des weiblichen Zyklus entstehen im Wechselspiel mit den Gonadotropinen der Hypophyse (Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und LH).

Die tägliche Produktion im Körper der Frau beträgt 0,1–0,4 mg, wobei der Anteil in der ersten Zyklushälfte höher ist als in der zweiten. Man spricht von einer biphasischen

Östrogensekretion während des normalen Zyklus: Die Östradiolblutspiegel sind während der frühen Follikelphase niedrig. Anschließend, in der mittleren Follikelphase, folgt ein langsamer und später ein schneller Anstieg mit einem Maximum einen Tag vor dem LH-Anstieg. Nach einem raschen Abfall steigt der Spiegel in der folgenden Lutealphase wiederum an, um eine Woche nach dem Eisprung ein erneutes Maximum zu erreichen. Der Abfall der Östrogenkonzentration nach dem ersten Gipfel wird durch die Sekretionsverminderung des gesprungenen Follikels hervorgerufen, der nachfolgende Anstieg durch die zunehmende Sekretion des Corpus luteum. Die Serumkonzentration liegt bei nichtschwangeren, geschlechtsreifen Frauen in der Follikelphase zwischen 40–300 pg/ml, in der Lutealphase zwischen 20–30 pg/ml und bei postmenopausalen Frauen bei 4–25 pg/ml.

Im Blut liegen die Östrogene hauptsächlich an ein Transportprotein (sex hormone binding globuline, SHGB) gebunden vor. Nur 1–3 % befinden sich in freier Form und sind biologisch aktiv.

Verschiedene Organe besitzen Östrogenrezeptoren (z. B. in der weiblichen Brust und der Gebärmutter). Die Östrogene werden direkt zum Zellkern transportiert und können so die Aktivität der Zellen beeinflussen.

Die Inaktivierung erfolgt durch Glukuronidierung und Sulfatierung in der Leber.

Im Gehirn lassen sich regionale Unterschiede an Östrogenkonzentrationen nachweisen. Die höchsten Konzentrationen finden sich in der Area preoptica des Hypothalamus und der Substantia nigra. Diese Ergebnisse stützen auch die Ergebnisse aus Tierversuchsstudien, in denen genau diese Bereiche Zielgebiete für Östradiol waren. Die Konzentrationen der Hormone im peripheren Serum spiegeln sich in den Gehirnwerten wider, so dass die Konzentrationen in den Gehirnen fertiler Frauen wesentlich höher waren als die bei postmenopausalen Frauen (Bixo et al., 1995).

Schon seit Langem ist bekannt, dass der Hippocampus Östrogen- und Progesteronrezeptoren exprimiert. Er erbringt eine konstante Antwort sowohl gegenüber endogenen ovariellen Steroiden während des natürlichen Zyklus als auch auf eine Behandlung mit Östrogen und Progesteron.

Erste Hinweise dafür lieferte die Schwellenermittlung zur Anfallsauslösung des dorsalen Hippocampus. Diese steht in Abhängigkeit von zyklischen Veränderungen, wobei die höchste Sensitivität während der Follikelphase (relativ erhöhter Östrogenspiegel) besteht (Terasawn und Timiras, 1968). 1980 identifizierte und lokalisierte Pfaff

Östrogenrezeptoren im Gehirn, was zu der Entdeckung führte, dass diese Proteine gehäuft in Hypothalamus und Hypophyse und im Hippocampus, dem zerebralen Kortex, im Mittelhirn und im Hirnstamm vorkommen.

Mittlerweile sind zwei Typen intrazellulärer Östrogenrezeptoren bekannt, ER α und ER β . Diese (ER α , ER β ; Shughrue et al., 1997) sind, ebenso wie östradiolhaltende Zellen, im Hippocampus und im entorhinalen Kortex von Nagetieren identifiziert worden (Loy et al., 1988).

Es gilt als gesichert, dass die beiden Östrogenrezeptorsubtypen überwiegend in den limbischen Regionen, also der Amygdala (hauptsächlich ER α) und dem Hippocampus (hauptsächlich ER β) exprimiert werden, aber auch im Neokortex (Osterlund und Hurd, 2001). Shughrue (2000) fand heraus, dass sich die Östrogenrezeptoren des ventralen Hippocampus in den Feldern CA1 und CA3 der Pyramidenzellschicht befinden, dieses sind wichtige Gebiete für das Gedächtnis.

Die Rezeptorlokalisationsdaten konnten zunächst noch nicht darauf schließen lassen, dass der Hippocampus ein so großes Ziel der Östrogenaktivität ist wie etwa der Hypothalamus. Dieses zeigten erst morphologische Studien, in denen eine Östrogenbehandlung nicht nur dendritische Ausläuferzellen und neue Synapsen im ventromedialen Hypothalamus der weiblichen Ratte induziert, sondern auch die Dichte der dendritischen Ausläuferzellen der pyramidalen Neurone im Hippocampus erhöht (McEwen und Woolley, 1994).

Die Wirkung von Östrogen auf dendritische Ausläuferzellen konnte in der CA1-Region, nicht jedoch in der CA3-Region oder im Gyrus dentatus festgestellt werden. Überdies verändert sich die Ausläuferzellendichte auch während des natürlichen Zyklus der weiblichen Ratte. Synapsen werden während des natürlichen Reproduktionszyklus der Ratte schnell gebildet und wieder zerstört. Die gleichzeitigen Veränderungen der Synapsendichte der dendritischen Ausläuferzellen, elektronenmikroskopisch nachgewiesen, unterstützen die Theorie der östrogeninduzierten Synapsogenese. Eine Zunahme der Dichte der dendritischen Fortsätze der Pyramidenzellschicht der CA1-Region des Hippocampus innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach akuter Gabe wurde schon von Gould et al. (1990) und Woolley et al. (1990) beschrieben.

Murphy und Segal (1996) gelang sogar der Nachweis einer Verdopplung der dendritischen Ausläuferzellen 48 Stunden nach Östradiolgabe. Dies stärkt wiederum die Theorie der intrinsischen hippocampalen Östrogenaktion.

Die Gabe von Östrogen erhöht die dendritische Zellausläuferdichte im präfrontalen Kortex und induziert einen Wechsel zu kleineren Zellausläufern, was eine erhöhte Beweglichkeit

bedeutet. Die N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-vermittelte Aktivität und das Lernen werden verbessert (Hao et al., 2006).

2007 entdeckten Hao et al. eine östrogenvermittelte Aktivierung der synaptischen Plastizität in dendritischen Fortsätzen als Erklärung für verbesserte kognitive Leistungen.

Interessanterweise ist ein weiterer Langzeiteffekt von Östradiol die Induktion der NMDA-Rezeptorbindungsstellen in der CA1-Region des Hippocampus (Weiland, 1992).

NMDA-Rezeptoren lassen Kalziumionen kontrolliert hindurch. Dies könnte ein wichtiger Faktor für die Ausdehnung und Schrumpfung dendritischer Ausläuferzellen sein (Woolley und McEwen, 1994).

McEwen et al. (1997) stellten sich die Frage, ob die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren selbst zu einer Zunahme neuer Synapsen führen könnte. In diesem Fall wäre die Östrogeninduktion dieser Rezeptoren eine Hauptursache für die Synapsenbildung.

Durch das Antiöstrogen Tamoxifen und den NMDA-Rezeptorantagonisten APV kann dieser Prozess gehemmt werden (Murphy und Segal, 1996; Thiels et al., 1994).

Außerdem ist festzustellen, dass die Östrogeninduktion neuer Synapsen in den pyramidalen Neuronen der CA1-Region durch zusätzliche Gabe des NMDA-Rezeptorantagonisten MK801 oder CGP43487 blockiert wird (Woolley und McEwen, 1994).

Zu berücksichtigen ist des Weiteren die mögliche Bedeutung von Östrogenrezeptoren in hemmenden Interneuronen und in CA1-pyramidalen Neuronen, in welchen die Ausläuferzellenbildung stattfindet. Eine Östradiolbehandlung induziert Glutamat-Decarboxylase-messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) (Gammaaminobuttersäure (GABA-)Synthese) in hemmenden Interneuronen innerhalb der CA1-pyramidalen Zellschicht (Weiland, 1992). Auf diese Weise erhöht sich die hemmende Wirkung innerhalb dieser Neurone. Obgleich nicht klar ist, wo sie diesen hemmenden Effekt ausüben, an den pyramidalen Zellen selbst oder an anderen hemmenden Interneuronen.

Östrogen könnte seinen Einfluss über steigende Hemmung GABAerger Aktivität in solchen Netzwerken ausüben (Rudick und Woolley, 2001).

Neben der Entdeckung der Östrogenrezeptoren ergab die Frage nach der genauen Wirkungsweise des Östrogens auch Erkenntnisse über second-messenger-Systeme und die Synapsogenese.

Lee und McEwen (2001) fanden heraus, dass Östrogen im ZNS auch über non-nukleare Rezeptoren fungieren kann, was Wechselwirkungen von Östrogenrezeptoren mit second-messenger-Systemen zur Folge hat.

Gedächtnisprozesse wie „Mapping“ oder „Memory Encoding“ werden als hippocampale Leistung betrachtet. Desmond und Levy (1997) machten die Feststellung, dass der Hippocampus eine größere Gedächtnisleistung erbringt und leichter lernt, je mehr Synapsen für höhere Gedächtniskapazität und bessere Informationsverarbeitung sorgen.

Östrogen beschleunigt die Synapsenbildung und Synapsenweiterleitung der Astrozyten (Hu et al., 2007).

Der Frage nachgehend, auf welche Weise Östrogen das Nervenzellwachstum für neue Synapsenformationen anregt, ist die Möglichkeit des Zusammenspiels mit Neurotrophinen wie z. B. dem nerve-growth-factor (NGF) in Betracht zu ziehen.

Der NGF ist ein möglicher Regulator des cholinergen Systems des basalen Vorderlappens. Er wird im Hippocampus produziert und zu basalen Vorderhirnneuronen transportiert, um dort neurotroph zu wirken.

Toran-Allerand (1996) berichtete über eine Co-Lokalisation von Östrogenrezeptoren und niedrigaffinen NGF-Rezeptoren in cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns der Ratte. In Rattenzellkulturen konnte gezeigt werden, dass Östrogen die Expression von NGF-Rezeptoren steigert und umgekehrt. So kommt es zu einer Verstärkung der jeweiligen Wirkungsantwort.

Auch Gibbs et al. (1997) berichtet über Östrogenwirkungen auf die Expression von Cholin-Acetyl-Transferase-(ChAT)- und NGF-Rezeptoren im basalen Vorderhirn und hippocampale und kortikale Acetylcholinfreigabe.

Toran-Allerand et al. (1999) zeigten eine weit verbreitete Co-Lokalisation von Östrogenrezeptoren und NGF, hauptsächlich in den Neuronen des zerebralen Kortex, des Hypothalamus, des Hippocampus und der sensorischen Ganglien. Die These, dass Östrogen die Neurotrophinwirkung erleichtert, könnte hierdurch gestützt werden (Toran-Allerand et al., 1999).

Auch Studien, die mit neurologischen bildgebenden Verfahren arbeiteten, konnten zeigen, dass eine Östrogenwirkung auf das Gehirn besteht. Während der natürlich hohen Östrogenspiegel junger Frauen innerhalb des Zyklus findet sich beispielsweise ein erhöhter Blutfluss in Rindengebieten des Gehirns. Dieses ist per fMRT nachweisbar (Dietrich et al., 2001). Als Beweis für hormonelle Auswirkungen auf eine kognitionsverbundene, neuronale Aktivität zeigten Berman et al. (1997) mittels der H2150 PET einen erhöhten zerebralen Blutfluss während der Bearbeitung neuropsychologischer Tests unter einer vier- bis fünfmonatigen Hormonbehandlung bei jungen Frauen (vorangegangene ovarielle Suppression mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Agonisten Lupron; Lupron plus Östradiol; Lupron plus Progesteron).

Östrogen hat insgesamt zahlreiche neurotrophe Wirkungen, die erklären könnten, wie dieses Hormon gegen einen Verlust der kognitiven Fähigkeiten im Alter schützen kann.

1.3 Östrogen und (post-)menopausale Frauen

1.3.1 (Post-)Menopause

Im Laufe des fünften Lebensjahrzehnts stellen die Ovarien ihre Funktion ein. Infolgedessen kommt es zu endokrinen, organischen, vegetativen und psychischen Veränderungen. Die Produktion von Östradiol und Progesteron nimmt ab, woraufhin es durch den hormonellen Regelkreis zu einem Anstieg von FSH und LH kommt.

Die Phase der Funktionsabnahme der Ovarien wird Klimakterium genannt und befindet sich zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr.

Der Termin der letzten spontanen Regelblutung mit folgender einjähriger, sekundärer Amenorrhoe wird retrospektiv als Menopause bezeichnet (WHO, 1981). Das mittlere Menopause-Alter liegt bei 51 Jahren (McKinlay et al., 1992).

Die endokrinen Parameter sollten zur Diagnosestellung diese Symptome bestätigen: Es findet sich ein FSH-Wert von über 20 mU/l, ein LH von über 15 mU/l und ein Östradiol unter 20 pg/ml.

Zwölf Monate nach der Menopause beginnt die Postmenopause, welche durch hohe LH- und FSH-Spiegel gekennzeichnet ist und nach etwa 15 Jahren in das Senium übergeht.

Sherwin (1994) stellt als herausragende Beschwerden peri- und postmenopausaler Frauen Veränderungen der Stimmungslage (bis hin zu depressiver Symptomatik), des Gedächtnisses und der Sexualität dar. Die Ätiologie dieser Symptome ist durch den Einfluss soziokultureller, individueller und umweltbedingter Umstände als multifaktoriell zu betrachten. Dennoch gibt es zahlreiche Hinweise, dass auch die psychologischen Beschwerden dieser Phase durch die erheblichen hormonellen Veränderungen bedingt sind.

1.3.2 Einfluss auf die Stimmung

Der Frage nachgehend, ob Östrogen die Stimmung tatsächlich beeinflusst, stellten Schneider et al. (1977) fest, dass sich die Stimmung von Frauen mit leichter Depression

nach täglicher Östrogengabe verbesserte, sich allerdings bei Frauen mit schwerer Depression die Symptome unter gleicher Behandlung verschlimmerten.

Klaiber et al. (1979) stellten in einer klinischen Studie bei Patienten mit schwerer refraktärer Depression eine signifikante Besserung der Symptome nach Gabe sehr großer pharmakologischer Dosen von konjugiertem Östrogen fest.

In etlichen Studien ließ sich die Stimmung nichtdepressiver Frauen durch Gabe gängiger Östrogendosen steigern. Bei Stimmungsstörungen klinischen Ausmaßes blieb das Hormon in angewandter Dosis jedoch ineffektiv (Schneider et al., 1977; Klaiber et al., 1979; Sherwin and Gelfand, 1985; Sherwin, 1988a). Östrogen erhöht die Neurotransmitterkonzentration über einen Einfluss auf den Abbau des Enzyms Monoamino-Oxidase, welches Serotonin katabolisiert (Luine and McEwen, 1977). Außerdem reguliert es die Menge an Tryptophan, aus welchem Serotonin gebildet wird. Indem Tryptophan aus seiner Plasmaeiweißbindung verdrängt wird (Aylward, 1973), steht es dem Gehirn in größerer Menge zur Verfügung und kann in Serotonin umgewandelt werden. Dieses könnte eine weitere Erklärung für die stimmungshobende Wirkung sein (Klaiber et al., 1972).

McEwen et al. (1997) vermuteten, dass es sich um unterschiedliche neurochemische Systeme handeln könnte, die in Stimmung und Kognition involviert sind. So ist von der Einflussnahme durch Östrogen auf vier wichtige Systeme auszugehen: das cholinerge System im Vorderhirn, das noradrenerge System im Hirnstamm, das dopaminerge System im Mittelhirn und Hypothalamus sowie das serotoninerge System im Mittelhirn. Durch die Induktion zusätzlicher Synapsen in der CA1-Region des Hippocampus über NMDA-Rezeptoren (Gould et al., 1990; Woolley, 1997) und die Aktivitätsregelung einiger neurotropher Faktoren im Gehirn (z. B. NGF) (Singh et al., 1993; Gibbs et al., 1994) wäre auch eine Wirkung durch kurzzeitige Östrogengabe denkbar.

Im Gegensatz dazu stellte sich in einer Studie mit postmenopausalen Frauen von Duff and Hampson (2000) heraus, dass die Frauen unter Östrogen sogar zu schlechterer Stimmung neigten als die Frauen ohne Hormonersatztherapie (HRT).

Mittlerweile gibt es bedeutende Beweise dafür, dass Sexualhormone das Verhalten beeinflussen und ihr relativer Mangel die Entstehung psychischer Symptome beschleunigen kann. Trotzdem ist es wichtig zu berücksichtigen, dass auch viele

nichthormonale Faktoren ihren Beitrag zu menopausalen Symptomen leisten (Sherwin, 1994).

1.3.3 Einfluss auf menopausale Symptome

Schon lange gibt es zahlreiche Ergebnisse zur lindernden Wirkung von Östrogen auf menopauseassoziierte Symptome. Bei Hitzewallungen, Angst, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit wirkte es im Placebovergleich deutlich besser (Campbell und Whitehead, 1977).

Desgleichen wird Östrogen zugeschrieben, eine Rolle in der Prävention von Herzerkrankungen und Osteoporose zu spielen. Es schützt Frauen gegen koronare Herzkrankheit durch positive Beeinflussung von Lipiden und Vasodilatation der Koronararterien (Guetta et al., 1997). Umstritten ist allerdings, ob Östrogen auch Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, die schon an einer vorher bestehenden koronaren Herzkrankheit leiden. Östrogen schützt vor Osteoporose durch Verminderung der Knochenresorption.

Letztendlich führt Östrogen zu einer Kollagenzunahme und verbessert die atrophische Vaginalwand und Harninkontinenz.

Positive Effekte von Östrogen plus Progesteron auf das Kolonkarzinomrisiko und die osteoporosebedingten Frakturen bestätigten sich (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002).

Zusätzlich wurde von Shumaker et al. (2003) in der WHI-Studie allerdings herausgefunden, dass zumindest Östrogen und Progesteron zusammen nicht vor einem Myokardinfarkt schützen. Zudem erhöhen sie in dieser Studie das Risiko für eine Demenz und schützen auch nicht vor einer leichten kognitiven Beeinträchtigung. Die über 65 Jahre alten Frauen, die eine Östrogen-Progesteron-Therapie eingenommen hatten, wiesen ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen, Schlaganfälle, Lungenembolien und Brustkrebs auf, verglichen mit Frauen, die ein Placebo erhalten hatten. Dieses wog die positiven Effekte von Östrogen plus Progesteron auf das Kolonkarzinomrisiko und die osteoporosebedingten Frakturen auf. Nachfolgende Studien, wie beispielsweise jene von Resnick et al. (2006), konnten hinsichtlich der depressiven Symptome keinen Einfluss feststellen. Welton et al. (2008) belegten, dass durch eine HRT über ein Jahr etliche postmenopausale Probleme wie vasomotorische Beschwerden, Sexualfunktionen und

Schlafstörungen verbessert wurden. Auch Flushbildung, Nachtschweiß, schmerzende Gelenke und Muskeln sowie vaginale Trockenheit nahmen signifikant ab. Auf Depressionen und Lebensqualität wirkte sich die Hormongabe allerdings auch hier nicht aus.

1.4 Östrogen und Kognition bei postmenopausalen Frauen

1.4.1 Hippocampus unter Östrogeneinfluss bei postmenopausalen Frauen

Es gibt bereits eine beträchtliche Dokumentation über den Östrogeneinfluss auf die hippocampale Morphologie und Neurochemie. Unter anderem kann ein Östrogenverlust bei Frauen einen Verlust an Synapsenverbindungen bedeuten (Gould et al., 1990; Woolley und McEwen, 1992).

Östrogen beeinflusst sowohl Morphologie als auch Neurotransmitterkonzentration im Hippocampus und angrenzendem Kortex in Ratten (McEwen et al., 1995). Außerdem kann es aber auf Östrogenrezeptoren in anderen Kortexgebieten wirken (Simerly et al., 1990).

1.4.1.1 Positiver Einfluss von Östrogen auf hippocampale Funktionen

Barret-Connor und Kritz-Silverstein (1993) bewiesen mittels 800 Frauen zwischen 65 und 95 Jahren, dass ständige Östrogen-Nutzerinnen, verglichen mit Frauen, die nie Östrogen eingenommen hatten, eine bessere Sprachflüssigkeit besaßen. In zahlreichen Tests für das visuell-räumliche Gedächtnis trat kein Unterschied in Erscheinung.

Hogervorst et al. (1998) beschäftigten sich mit zwei vorangegangenen Studien über die Wirkung von Hormonersatztherapien auf kognitive Funktionen. Bei einer der beiden Studien handelte es sich um eine Parallelgruppenstudie (HRT-Nutzerinnen vs. Kontrollgruppe, Durchschnittsalter 53–54 Jahre) über die Langzeiteffekte einer kombinierten Hormonersatztherapie bei gesunden postmenopausalen Frauen. Die HRT-Nutzerinnen bekamen 16 Tage des Zyklus Östradiol, gefolgt von zwölf Tagen mit zusätzlich Progestagen über insgesamt ein Jahr. Sie wurden anschließend nach sechs und nach zwölf Monaten getestet und hatten bessere Werte als die Vergleichsgruppe in Qualitäten des Wohlergehens wie Schlaf, physiologischen und psychologischen Beschwerden. Hier konnte eine Verbesserung der HRT-Gruppe in kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu ihren eigenen Ausgangswerten (Verbesserung des Langzeitgedächtnis, „Visual verbal learning test“) nachgewiesen werden.

Drake et al. (2000) stellten bei einer Studie mit Frauen im Alter von 65–90 Jahren fest, dass Östradiol im Gegensatz zu Östron mit einem verbesserten verbalen Gedächtnis verbunden ist.

LeBlanc et al. (2001) kommen nach Überprüfung von neun randomisierten, kontrollierten Tests und acht Kohortenstudien und der Differenzierung in symptomatische und asymptomatische Frauen zu dem Ergebnis, dass Östrogen eine Verbesserung der kognitiven Leistungen vor allem in Tests über das verbale Gedächtnis, Wachsamkeit, logisches Denken und motorische Geschwindigkeit bei symptomatischen Frauen bewirkt. Auch Islam et al. (2008) wiesen bei jungen, zyklierenden Frauen unter hohen Östrogendosen eine verbesserte Leistung bei Aufgaben über das verbale Gedächtnis nach.

Allgemein muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass der Grund für die verbesserten kognitiven Leistungen symptomatischer Frauen darin liegt, dass sie weniger Hitzewallungen haben und besser schlafen oder besserer Stimmung sind. Dagegen spricht allerdings, dass Stimmungsveränderungen wahrscheinlich auf allgemeine kognitive Bereiche Wirkungen hätten, es zeigten sich aber nur Östrogenwirkungen auf einige kognitive Teilbereiche.

Sherwin kommt nach mehreren Studien an jungen, ovariectomierten Frauen (Sherwin, 1988; Sherwin und Phillips, 1990; Phillips und Sherwin, 1992; Sherwin, 2003) zu dem Schluss, dass in dieser Gruppe ein spezifischer Einfluss der Östrogene auf das verbale Kurzzeitgedächtnis bewiesen werden kann. Hinsichtlich postmenopausaler Frauen kommt sie zu kontroversen Ergebnissen.

1992 zeigten Phillips und Sherwin anhand des WMS Logical Memory Tests und des Associate Learning Subtests, dass Östrogen die verbale, jedoch nicht die visuelle Wiedergabe positiv beeinflusst. Allerdings war nur die Kurzzeit- und nicht die Langzeitspeicherung des verbalen Materials verbessert und das bei supraphysiologischen Plasmaöstrogenspiegeln. Unabhängigkeit von Stimmungsschwankungen und anderen menopausalen Symptomen war gegeben.

1994 kam Sherwin zu dem Schluss, dass ein spezifischer Einfluss auf das verbale Kurzzeitgedächtnis bewiesen ist.

Mit durchschnittlich 72-jährigen Östrogen-Nutzerinnen konnten Carlson und Sherwin (1998) bei Gedächtnistests keine besseren Werte bezüglich des expliziten Gedächtnisses (getestet mit „Paragraph recall“, „Paar-Assoziationstest“, „selektiver Erinnerung“) feststellen, was hier eigentlich erwartet worden war. Allerdings erzielten sie bei

„Forward“, „Backward“ und „Total Digit Span“ bessere Werte; diese Tests gelten als Maß für Aufmerksamkeit, Konzentration und Kurzzeitgedächtnis.

In ihrer 2000 veröffentlichten Arbeit testeten Carlson und Sherwin Frauen mit und ohne Östrogen- und Testosterontherapie sowie Männer. Alle Probanden waren über 65 Jahre alt. Sowohl die Östrogen- und Testosteron-Nutzerinnen als auch die Männer hatten dreimal so hohe Östrogen- und Testosteronwerte wie die Nicht-Nutzerinnen. Diese beiden Gruppen erreichten wiederum bessere Ergebnisse im „Total und Forward Digit Span“. Das verbale Gedächtnis betreffend erbrachten die Östrogen- und Testosteron-Nutzerinnen höhere Leistungen als die beiden anderen Gruppen. Zwischen dem Östrogen- und Testosteronlevel und der Leistung in einer Reihe von Tests zum expliziten Gedächtnis, im „Mini Mental Status Exam“ und „Digit Symbol Test“, in Tests zur kognitiven Geschwindigkeit, Reaktionszeit, Aufmerksamkeit, Konzentration und zum visuellen Gedächtnis konnten in dieser Studie keine Zusammenhänge gefunden werden.

1.4.1.2 Östrogen ohne Einfluss auf hippocampale Funktionen

Im Gegensatz zu diesen oben dargestellten durchgehend positiven Ergebnissen der Wirkung von Östrogen auf das verbale Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis dokumentieren einige Studien auch das Ausbleiben einer Beeinflussung der Kognition durch Östrogen.

In der von Hogervorst et al. (1998) beurteilten Arbeit, einer Fall-Kontroll-Studie, wurden Frauen (Durchschnittsalter 54–55 Jahre) ausgewählt, die seit längerem eine Hormonersatztherapie durchführten, und solche, die keine Hormone einnahmen. In dieser Studie konnten keine positiven Wirkungen des HRT-Gebrauchs auf das Wohlergehen oder das Gedächtnis (Langzeitgedächtnis, „Groningen Fifteen Words Test“) festgestellt werden. Die HRT-Nutzerinnen waren lediglich in basalen sensomotorischen Geschwindigkeitsaufgaben schneller als die Frauen der Kontrollgruppe.

Wolf et al. (1999) verabreichten gesunden postmenopausalen Frauen innerhalb einer randomisierten doppelblinden Studie zwei Wochen lang transdermal Östradiol oder Placebo. Hier zeigte sich in den durchgeführten Tests (verbale, semantische und räumliche Gedächtnistests, ein Test über geistige Flexibilität, Stroop-Interferenz-Test) kein Unterschied zwischen Östradiol- und Placebogruppe. Innerhalb der Östradiolgruppe hingegen schnitten diejenigen Frauen, welche einen höheren Östradiolserumspiegel erreichten hatten als andere (≥ 29 pg/ml), in der verzögerten Wiedergabe des gepaarten Assoziationstest signifikant besser ab. Nach unmittelbarer Wiedergabe war dieser Effekt lediglich nichtsignifikant nachweisbar. Hier bewirkte die Östrogenbehandlung gleichzeitig

Auswirkungen auf die Stimmung der Probanden, wengleich diese nicht signifikant mit den Veränderungen der Wortgedächtnisleistungen assoziiert waren.

Barrett-Connor und Goodman-Gruen (1999) testeten 393 Frauen im Alter von 55–89 Jahren, die keine Östrogenersatztherapie nutzten. Sie untersuchten Zusammenhänge zwischen totalem und bioverfügbarem Testosteron, totalem und bioverfügbarem Östradiol und Östron anhand zwölf verschiedener kognitiver Funktionstests (u. a. „Mini-Mental State Examination“ (MMSE), ein Test zur Sprachflüssigkeit, „Buscke-Fuld Selective Reminding Test“). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei diesen älteren Frauen höhere endogene Östrogenwerte nicht mit signifikant besseren Leistungen in irgendeinem Test über kognitive Funktionen zusammenhingen. Im Gegensatz dazu bedingten höhere Testosteronwerte bessere Werte im MMSE und in „World component“ des MMSE.

Nach Gabe einer Kombination von Östrogen mit Progestin unterblieb auch bei Binder et al. (2001) (Durchschnittsalter der Frauen: 81 Jahre) jegliche Wirkung auf verbales Gedächtnis, Sprachflüssigkeit, psychomotorische Geschwindigkeit, visuelle Aufnahmefähigkeit und Aufmerksamkeit.

In einer populationsbasierten Kohorte von 1462 postmenopausalen Frauen im Alter von 43-84 Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Hormontherapie und kognitiven Leistungen anhand von speziellen Tests untersucht (Mitchell et al., 2003). Es konnte, nach Anpassung von Alter und Bildung, kein signifikanter Zusammenhang zwischen postmenopausaler Hormontherapieanwendung und beeinträchtigter Kognition festgestellt werden. Dieses traf sowohl auf eine laufende als auch auf eine vorangegangene Hormontherapie zu, unabhängig von Therapiedauer und Alter der Frauen.

Buckwalter et al. (2004) testeten in ihrer Studie 58 HRT-Nutzerinnen und 47 Nicht-Nutzerinnen im Alter von über 75 Jahren, die im Zeitraum von 1992 bis 1998 eine Östrogentherapie eingenommen hatten. Auch hier zeigten die Ergebnisse keine Verbesserung der kognitiven Leistungen (getestet wurden verbales und nonverbales Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, visuell-räumliche Auffassungsgabe, exekutive Funktionen und Sprachfertigkeiten) durch die HRT.

Low und Anstey (2006) kamen nach Beurteilung und Auswertung von insgesamt 43 Studien über Hormonerersatztherapie und Kognition bzw. Demenz bei postmenopausalen Frauen zu dem Ergebnis, dass keinerlei Zusammenhang zwischen der Leistung in einem kognitiven Bereich und der HRT besteht. LeBlanc et al. (2007) untersuchten an menopausalen symptomatischen Frauen den Zusammenhang zwischen dem Einfluss von Östrogen auf verschiedene Symptome, wie schlechte Stimmung und Schlafstörungen, und

kognitiven Leistungen bezüglich des verbalen, visuellen und emotionalen Gedächtnisses sowie Sprachflüssigkeit. Trotz Verbesserung der Symptome konnten keinerlei Steigerungen der Gedächtnisleistungen festgestellt werden.

1.4.1.3 Östrogen mit negativem Einfluss auf hippocampale Funktionen

Resnick et al. (2004) kamen in der WHI-Studie zu dem Ergebnis, dass Leistungen des verbalen Gedächtnisses bei Frauen über 65 Jahren, die eine Östrogen-Progesteron-Therapie erhielten, hierdurch negativ beeinflusst wurden. Das figurale Gedächtnis war tendenziell positiv beeinflusst worden, aber auf alle anderen getesteten kognitiven Bereiche war kein Einfluss zu verzeichnen. Zugrunde lagen randomisierte, placebokontrollierte klinische Doppelblindstudien mit postmenopausalen Frauen im Alter von 65 bis 79 Jahren. Auch 2006 bestätigten Resnick et al. diese Ergebnisse. Craig et al. (2005) schlossen aus der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), dass eine Östrogensubstitution bei Frauen über 65 Jahren das Risiko, an einer Demenz zu erkranken und auch eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten zu erleiden, erhöht.

Lethaby et al. (2008) befassten sich in ihrer Metaanalyse mit 16 Doppelblindstudien, welche die Kognition postmenopausaler Frauen nach mindestens zweiwöchiger Hormontherapie (Östrogen und Östrogen plus Progesteron) getestet hatten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass weder Östrogen (ERT) alleine noch Östrogen plus Progesteron (HRT) einen Erhalt kognitiver Funktionen bewirkt. Nach einem Jahr ERT sowie drei und vier Jahren HRT zeigten die Probanden eine Verschlechterung der Leistungen bei Tests über verbales Gedächtnis.

1.4.2 Präfrontaler Kortex unter Östrogeneinfluss bei postmenopausalen Frauen

Die Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses durch Östrogengabe wurde anhand von verschiedenen Tierversuchsstudien mit ovariectomierten Ratten (Daniel et al., 1997; Fader et al., 1999; O'Neal et al., 1996) bestätigt.

Tang et al. (2004) konnten erstmals auch eine Wirkung von Östrogen auf den Anstieg der dendritischen Spinezahl im präfrontalen Kortex von jungen, weiblichen ovariectomierten Rhesusaffen nach Gabe von Östradiol nachweisen. Somit wurde eine morphologische

Grundlage für verbesserte präfrontale kortikale Funktionen nach Östrogengabe bereitgestellt.

Zuvor hatten auch klinische Studien zu diesen Ergebnisse geführt. Duff und Hampson (2000) führten eine epidemiologische Langzeitstudie mit 96 postmenopausalen Frauen, im Alter zwischen 45 und 65 Jahren, durch. Sie verglichen die Gedächtnisleistung von Frauen, die seit mindestens sechs Monaten keine Hormone eingenommen hatten, Frauen, die Östrogene einnahmen, und Frauen, die einer Kombinationstherapie aus Östrogen und Progesteron unterlagen. Die hormoneinnehmenden Frauen unterstanden dieser Therapie seit durchschnittlich 70 Monaten. Die primäre Fragestellung beschäftigte sich mit dem Einfluss von Östrogen auf die präfrontal kortikalen Leistungen.

Als repräsentative Gedächtnistests nutzten sie Digit Ordering (Petrides et al., 1993b) und Spatial Working Memory Task (SPWM; Duff and Hampson, 2001). Diese Tests erfordern eine aktive Kontrolle der Informationen durch das Arbeitsgedächtnis. Außerdem wurde der Recurring Figures Test (Kimura, 1963) durchgeführt. Hierbei wird der pfK innerhalb des Arbeitsgedächtnisses einbezogen. Und schließlich Logical Memory, Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R; Wechsler, 1987), welcher als Test des passiven Gedächtnisses gilt und sich somit wenig auf den pfK bezieht. Um auszuschließen, dass eventuelle Unterschiede mehr auf einer Verbesserung der passiven Speicherkapazitäten durch Östrogen als auf Beeinflussung der manipulativen Anteile des Arbeitsgedächtnisses, welche vom pfK abhängen, beruhen, wurden Tests zum passiven Erinnerungsvermögen angeschlossen.

Als Kontrolltests wurden Digit Span, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (Wechsler, 1981) und Corsi Block-Tapping (Milner, 1971) verwendet. Diese Tests erfordern ein temporäres Erinnern der Informationen, jedoch keine aktive Bearbeitung. Da bei diesen Tests keine Gruppenunterschiede feststellbar waren, konnte ein östrogenbezogener Unterschied des passiven Speichervermögens als Grund für Verbesserungen des Arbeitsgedächtnisses ausgeschlossen werden. Einzig in dem Backward-Digit-Span-Teil des Digit-Span-Tests, nicht jedoch bei Forward Digit Span, schnitten Östrogen-Nutzerinnen besser ab. Dieser Teil des Tests erfordert eine Umstellung und Bearbeitung der Informationen, ist also auch vom pfK abhängig. Dieses wiesen auch Canavan et al. (1989) in einer Studie mit pfK-Schädigungen nach. Zusätzlich wurde mittels Profile of Mood States (POMS; McNair et al., 1971) ein Einfluss der Stimmungslage ausgeschlossen. In den beiden Tests für das Arbeitsgedächtnis, Digit Ordering und SPWM, konnten eindeutig bessere Leistungen bei beiden Hormongruppen nachgewiesen werden.

In dieser Studie konnte somit der Einfluss von Östrogen auf das Gehirn, und vor allem auf Funktionen des Frontallappens und davon abhängige Regionen, nachgewiesen werden.

Keenan et al. (2001) gingen in einer Querschnittsstudie der Hypothese auf den Grund, dass der präfrontale Kortex, und nicht nur wie lange angenommen der Hippocampus, ein primäres Ziel von Östrogen sei. Zu diesem Zweck wurden Frauen, die Östrogene einnahmen, und Frauen, die keine Östrogene einnahmen, neuropsychologischen Gedächtnistests unterzogen. Die Tests bezogen sich hauptsächlich auf Gedächtnis und „executive functioning“. „Executive functioning“ wird durch den Frontallappen vermittelt und umfasst das Arbeitsgedächtnis, zielgerichtete Aufmerksamkeit, die Hemmung unpassender Antworten, „cognitive set switching“ und Verhaltenskontrolle. Nicht behandelte Frauen zeigten Defizite in der Erkennung zuvor gelernter Wörter und ihrer Unterscheidung zu fremden Wörtern. Außerdem konnten sie unpassende Antworten schlechter unterdrücken und schnitten im N-back-Test über Arbeitsgedächtnis schlechter ab. Keenan et al. (2001) konnten somit zeigen, dass Östrogen die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses verbessern kann und bewiesen dessen Abhängigkeit vom präfrontalen Kortex.

Joffe et al. (2006) führten eine Doppelblindstudie mit peri- und postmenopausalen Frauen durch und konnten beweisen, dass eine transdermale Östrogentherapie exekutive Funktionen, wie beispielsweise die Reduktion von Wiederholungsfehlern und verbale Wiedergabetests, die eine Aktivität des präfrontalen Kortex widerspiegeln, verbessert (Joffe et al., 2006). Zusätzlich zeigten sie eine im MRT nachweisbare erhöhte Aktivität im präfrontalen Kortex während der Durchführung dieser Aufgaben.

Während der Durchführung verbaler oder nicht-verbaler Arbeitsgedächtnisaufgaben konnten Shaywitz et al. (1999) mit Unterstützung der funktionellen Magnetresonanztomographie unterschiedliche Hirnaktivitäten nach dreiwöchiger Östrogengabe, im Gegensatz zu Placebo, belegen. Die Ergebnisse der Tests blieben allerdings unbeeinflusst, was wahrscheinlich eine Folge des Erreichens der Obergrenzen war.

Aber auch etliche experimentelle randomisierte Studien mit Östrogengaben über 3 bis 4 Wochen ließen ihre Probandinnen diverse, speziell auf präfrontal kortikale Leistungen bezogene Tests durchführen und konnten den positiven Einfluss von Östrogen nicht bestätigen. Janowsky et al. (2000) verwendeten den Subjekt-Reihenfolgetest (Subject Ordered Pointing Test), Wolf et al. (2005) den Interferenztest nach Stroop und den

Zahlenabstandstest (Digit Span). Sie hatten durchschnittlich 69-jährigen Frauen täglich 0,625 mg Östrogen verabreicht. Mit der gleichen Östrogendosis in Kombination mit Progestin unterblieb auch bei Binder et al. (2001) (Durchschnittsalter der Frauen: 81 Jahre) jegliche Wirkung auf verbales Gedächtnis, Sprachflüssigkeit, psychomotorische Geschwindigkeit, visuelle Aufnahmefähigkeit und Aufmerksamkeit. LeBlanc et al. (2001) berichteten über drei randomisierte Kontrollstudien, die keine bessere Leistung der Östrogen-Nutzerinnen in ihren verschiedenen, das Arbeitsgedächtnis betreffenden Tests gefunden hatten (Shaywitz et al., 1999; Polo-Kantola et al., 1998; Barrett-Connor und Kritz-Silverstein, 1993).

In der groß angelegten Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) wurde den Probandinnen über einen Zeitraum von über fünf Jahren täglich konjugiertes Östrogen (0,625 mg) oder Placebo verabreicht. Anhand des anschließend durchgeführten Mini-Mental-State-Tests berichteten die Forscher hier über schlechtere globale kognitive Funktionen, einschließlich Arbeitsgedächtnisleistungen, der Östrogenkondition im Vergleich mit Placebo (Espeland et al., 2004). Andere komplettierten die negativen Ergebnisse durch Überprüfen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses (Schiff et al., 2005) oder spezielle, auf Planungsfähigkeiten bezogene Aufgaben (Duka et al., 2000). Obwohl diese wiederum sowohl Verbesserungen des Lernens, des Gedächtnisses als auch räumlicher Fähigkeiten nachwies. Die Frauen hatten 0,1 mg 17 β -Östradiol/Tag über drei Wochen transdermal erhalten und Östradiolplasmaspiegel erreicht, die denen junger, normal zyklischer Frauen entsprechen.

2006 konnten Grigorova und Sherwin bei ihren durchschnittlich 65 Jahre alten, postmenopausalen Frauen keinerlei Zusammenhang zwischen der neuropsychologischen Leistung, dem Alter zu Beginn der Hormontherapie und der Therapiedauer feststellen. Sie ließen Tests über das verbale Gedächtnis, exekutive Funktionen und das Arbeitsgedächtnis von Frauen unter Östrogen, Östrogen und Progesteron und Frauen ohne Hormontherapie durchführen. In dem N-back-Test über das Arbeitsgedächtnis lieferten die Östrogen-plus-Progesteron-Nutzerinnen die langsamsten Antworten.

1.4.3 Erklärungsmodelle für diskrepante Ergebnisse

Mittlerweile existieren zahlreiche Vorschläge für Erklärungen dieser unterschiedlichen Ergebnisse.

Viele der Studien wiesen die Möglichkeit auf, dass die Hormonersatztherapie auf die kognitiven Fähigkeiten von Frauen einen positiven Effekt haben könnte, wenn sie relativ früh in der Menopause eingesetzt würde (Phillips und Sherwin, 1992; Sherwin, 1988; Sherwin und Tulandi, 1996).

2007 erstellte Sherwin die Theorie der kritischen Periode („Critical Period Hypothesis“). Möglicherweise ergeben sich die maximal protektiven Effekte nur, wenn möglichst kurz nach Auftreten der Menopause mit der HRT angefangen wird und nicht wenn die Behandlung erst Jahrzehnte danach beginnt (siehe auch Henderson, 2005; Maki, 2006). Bereits 2006 war sie zu diesem Schluss gekommen. Zahlreiche Ergebnisse aus Studien mit Tieren oder Menschen weisen darauf hin, dass der Beginn der Östrogenbehandlung zum Zeitpunkt der Menopause oder bald nach der Ovariectomie ein Zeitfenster für den Schutz des Gedächtnisses in Frauen eröffnet. Wobei die spätere Gabe keinen oder nur einen kleinen Effekt hat. Das entscheidende Alter, währenddessen eine Behandlung effektiv sein kann, bewegt sich zwischen 50 und 59 Jahren (Sherwin und Henry, 2008).

Weitere Erklärungsmöglichkeiten sind auch, dass Östrogen-Nutzerinnen und Nicht-Nutzerinnen nicht die gleiche Population widerspiegeln, oder auch, dass in verschiedenen Studien verschiedene Populationen getestet wurden.

Es gibt etliche Hinweise, dass der Dosierungstypus ein Grund sein könnte.

1.5 Auswirkungen von kurzfristigen Östrogenerhöhungen

Viele Studien verwendeten das Regime einer kontinuierlichen Östrogengabe und verursachten somit unnatürliche, gleichförmig hohe Hormonspiegel. Diese These wird durch Ergebnisse aus Tierversuchsstudien mit Ratten und Affen unterstützt. Durch kontinuierlich hohe Östrogenlevel könnten die Östrogenrezeptoren desensibilisiert werden und somit einem möglichen positiven Einfluss entgegenwirken, wobei der endgültige

Beweis hierfür noch aussteht (Rapp et al., 2003; Simpkins und Singh, 2004). Es liegen Beweise dafür vor, dass kurzfristige Östrogen erhöhungen frontal kortikale und hippocampale Bereiche der Kognition unterschiedlich beeinflussen. Bei älteren ovariectomierten Affen beispielsweise bewirkte eine einmalige Östrogengabe alle drei Wochen eine Verbesserung des frontal-kortikal-abhängigen Arbeitsgedächtnisses, auf hippocampusabhängige Aufgaben waren nur geringe Auswirkungen zu verzeichnen (Rapp et al., 2003).

Es steht fest, dass konstante Östrogenspiegel nicht den natürlichen Gegebenheiten der Hormonverhältnisse junger zyklischer Frauen entsprechen, wo die Östrogenkonzentration kurz vor der Ovulation hoch ansteigt und während der weiteren Lutealphase einen niedrigeren Spiegel hält (Wilson et al., 2003).

Der Menstruationszyklus der Frau verläuft zyklisch und ist in seinen Veränderungen den natürlichen regelhaften und somit vorhersehbaren Konzentrationsschwankungen der Ovarialhormone unterlegen, welche ihrerseits in wechselseitiger Beziehung mit dem Hypothalamus/Hypophysensystem stehen.

Einerseits werden so Veränderungen wie Follikelreifung, Schleimhautveränderungen des Uterus und Temperaturveränderungen hervorgerufen. Andererseits werden aber auch psychische Phänomene beeinflusst. Hierbei wurden unter anderem vielfach das prämenstruelle Syndrom mit seinem Beschwerdebild aus physischen (Brustschmerz, Kopfschmerz, Magen-/Darm-Beschwerden) und psychischen (depressive Stimmung, Angst, Stimmungsschwankungen) Faktoren (Strauß und Appelt, 1988; Lauersen, 1985; Limosin und Addes, 2001) und die Veränderungen des Sexualverhaltens während des Zyklus untersucht. So konnte von der Mehrheit der Autoren während der folliculären Phase der Menstruation eine erhöhte sexuelle Aktivität festgestellt werden (Clayton et al., 1999; Stanislaw und Rice, 1988; Matteo und Rissman, 1984), andere verzeichneten hingegen keine signifikanten Veränderungen (Schreiner-Engel et al., 1981; Meuwissen und Over, 1992).

Auch gibt es Arbeiten zu den Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem. Hier ließen sich Veränderungen im EEG aufzeichnen, die vor allem die prämenstruelle und folliculäre Phase des Zyklus betrafen (Solis-Ortiz et al., 1994; Krug et al., 1999; Becker et al., 1982).

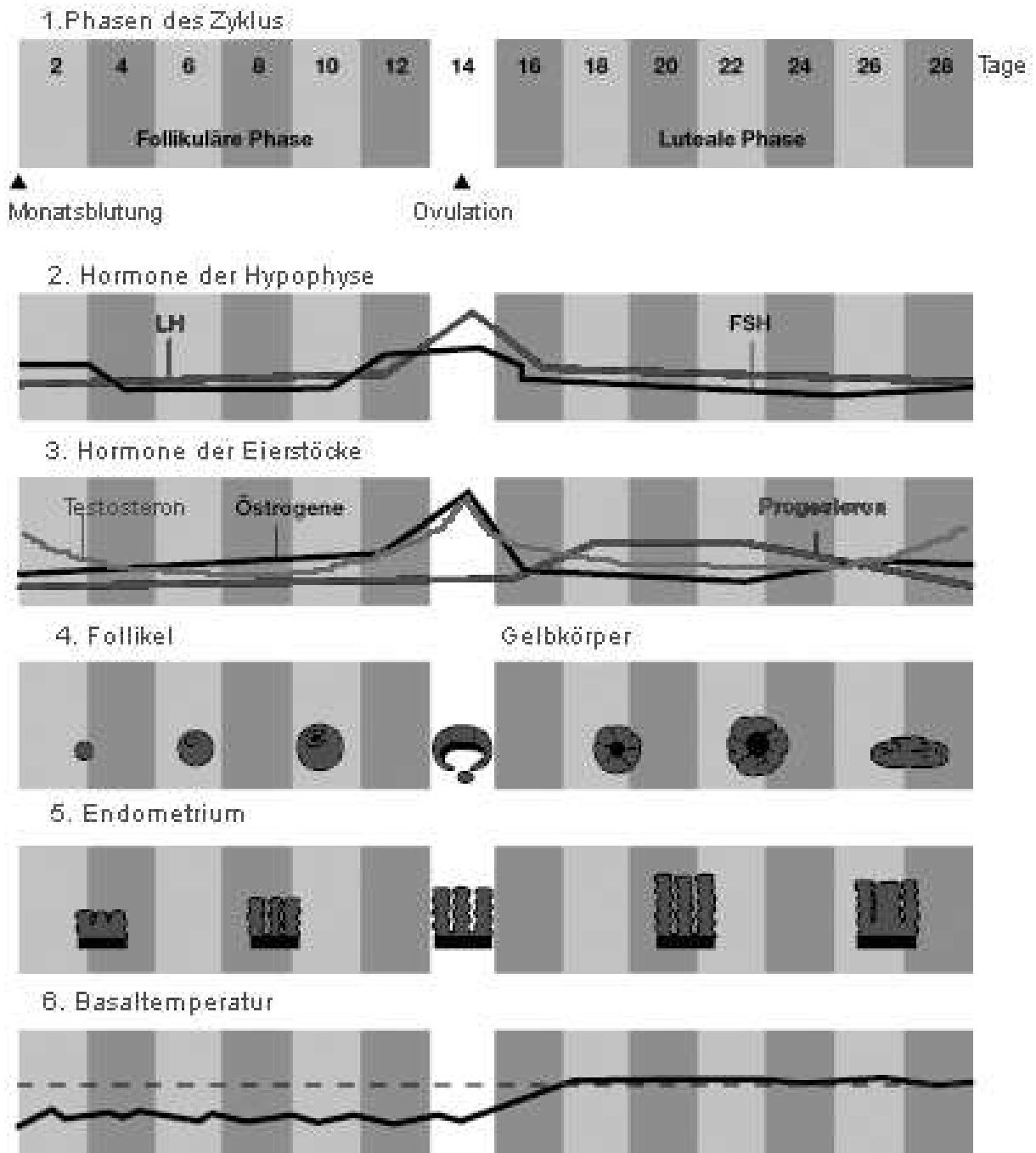


Abb. 2: Menstruationszyklus schematisch (umgezeichnet nach einer Abbildung der Webseite des Spitals Oberaargau)

Die Veränderungen der Leistungsfähigkeit der Frauen in Zusammenhang mit dem Zyklus wurden ausführlich untersucht. Hierzu gibt es zahlreiche Studien, welche sich auf die von vielen Frauen empfundenen Leistungsbeeinträchtigungen kurz vor und während der Menstruation beziehen. Unter anderem ergaben diese für die Zentrale-Nervensystem (ZNS-) Aktivität und ausgewählte kognitive Fähigkeiten gesicherte oder als wahrscheinlich geltende Veränderungen. Die Wahrnehmung durch die Sinnesorgane

scheint sicher beeinflusst (Parlee, 1983), und eine verbesserte Sprachflüssigkeit sowie die verstärkte Entwicklung von (sexuellen) Fantasien waren um die Ovulation herum zu beobachten (Harvey, 1987; Meuwissen und Over, 1992; Graham und Glasser, 1985; Broverman et al., 1981). Ein Test (Mental Dice Task), der die Fähigkeit zum Generieren zufälliger Zahlenfolgen beurteilte, zeigte präovulatorisch bessere Leistungen als prämenstruell (Brugger et al., 1993). Das räumliche Vorstellungsvermögen wiederum war während der Menstruation besser ausgeprägt als in der mittleren Lutealphase (Hausmann et al., 2000; McCormick und Teillon, 2001).

Darüber hinaus liegen Beweise dafür vor, dass kurzfristige Östrogenerhöhungen frontal kortikale und hippocampale Bereiche der Kognition unterschiedlich beeinflussen. Bei älteren ovariectomierten Affen bewirkte eine einmalige Östrogengabe alle drei Wochen eine Verbesserung des frontal-kortikal-abhängigen Arbeitsgedächtnisses, auf hippocampusabhängige Aufgaben waren nur geringe Auswirkungen zu verzeichnen (Rapp et al., 2003). Die Durchführung hippocampusabhängiger Aufgaben war mäßig beeinflusst. Dahingehend unterstützende Ergebnisse erbrachten Tang et al. (2004). Sie wiesen bei jungen, ovariectomierten Rhesusaffen nach zweimaliger Gabe von Östradiol im Abstand von drei Wochen bzw. nach Gabe von Placebo bei jenen Affen mit Östrogensersatz ca. 1,5 Billionen mehr Spines im präfrontalen Kortex nach als bei den Affen ohne Östrogensubstitution.

Im Bereich der Humanstudien wiesen Krug et al. (1996) bei jungen, spontan zyklierenden Frauen mit hohen Östrogenspiegeln um den Zeitpunkt der Ovulation Zeichen einer verbesserten Fähigkeit des Lösens sozialer Probleme nach. Desgleichen waren auch das verbale Arbeitsgedächtnis (Rosenberg und Park, 2002) und die Artikulation (Hampson, 1990) verbessert.

In Bezug auf postmenopausale Frauen nutzten Duff und Hampson (2000) und Keenan et al. (2001) teilweise zyklische Hormongaben, woraufhin sie verbesserte präfrontal-kortikale Leistungen, im Sinne von Arbeitsgedächtnisaufgaben, nachwiesen.

Krug et al. (2003) verabreichten postmenopausalen Frauen in zwei placebokontrollierten Cross-over-Studien über drei Tage transdermal Östrogen. Östrogen verbesserte das konvergente (analytische) Denken, passend zu den Effekten auf präfrontal kortikale Strukturen (Möller et al., 1999; Keil et al., 2005).

Sherwin (2003) wiederum, basierend auf den östrogenabhängig gesteigerten Leistungen des verbalen Gedächtnisses bei jungen, ovariectomierten Frauen, sieht den Hippocampus als primäres Östrogenziel.

Somit könnte die Induktion kurzzeitiger Hormonanstiege günstigere Voraussetzungen zur Erforschung der Auswirkungen von Östrogen auf die Kognition bieten.

1.6 Fragestellung

Aus den vorausgegangenen Ausführungen und Überlegungen ist ersichtlich, dass die bisher durchgeführten Studien unterschiedliche Ergebnisse und Aussagen bezüglich der Östrogenwirkung auf kognitive Funktionen und vorrangige Ziele im Gehirn zeigen.

In Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, den verwendeten Tests, den Hormongaben und den erreichten Wirkspiegeln und wahrscheinlich noch einigen anderen Faktoren ergeben sich immer wieder große Differenzen in den Forschungsergebnissen.

Wir benutzen ein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign mit einer Kurzzeitöstrogengabe, die dem Hormonpeak des natürlichen weiblichen Zyklus nachempfunden ist. Auf diese Weise soll der Östrogeneinfluss auf die einzelnen Gedächtnissysteme anhand verschiedener spezifischer Tests verifiziert werden.

Ziel dieser Studie ist es, zu prüfen, ob die kurzfristige Östrogengabe vorwiegend den präfrontalen Kortex oder den Hippocampus beeinflusst. Zu diesem Zweck vergleichen wir den Einfluss von Östrogengabe auf Leistungen des hippocampusabhängigen, verbalen Gedächtnisses mit solchen, die vom präfrontalen Kortex abhängen, wie Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit. Als klassische hippocampusabhängige Aufgabe nutzen wir die passive Wiedergabe von Geschichteninhalten. Insbesondere die verzögerte Wiedergabe von Geschichteninhalten erfordert hippocampale Leistungen (Frisk und Milner, 1990; Duff und Hampson, 2000), wohingegen die unmittelbare Wiedergabe aus dem Kurzzeitgedächtnis bei Patienten mit hippocampalen Läsionen erhalten bleibt (Squire et al., 2004).

Als Test für das pfK-abhängige Arbeitsgedächtnis dient uns das Herstellen einer Reihenfolge von Geschichtsinhalten und Zahlen. Zusätzlich führen wir als Test über die Empfindlichkeit der Störanfälligkeit den Strooptest durch. Dieser Bereich ist bei Patienten

mit Frontallappenläsionen stark beeinträchtigt (Swain et al., 1998; Langenecker et al., 2004; Romine und Reynolds, 2004).

Wir erwarteten, dass sich eine überwiegende Wirkung von Östrogen auf die präfrontalen Funktionen in einer Verbesserung der Leistungen in den letztgenannten Tests bestätigen soll. Im Gegensatz dazu wird bei der hippocampusabhängigen passiven Wiedergabe von Geschichteninhalten keine Veränderung erwartet.

Eine geeignete Stichprobe hierfür stellen gesunde postmenopausale Frauen dar, da diese natürlicherweise niedrige und schwankungsarme Östrogenspiegel aufweisen. Um die Vergleichbarkeit zum natürlichen Zyklus junger Frauen zu erhalten, erfolgt die transdermale Östrogengabe über einen kurzen Zeitraum von drei Tagen, anstatt kontinuierlich und langfristig.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probanden

An der Studie nahmen 14 gesunde postmenopausale Frauen teil, deren letzte Menstruation mindestens zwei Jahre zurücklag. Sie gaben an, innerhalb des letzten zurückliegenden Jahres keinerlei klimakterische Beschwerden gehabt zu haben. Die Probandinnen wurden durch Zeitungsanzeigen angesprochen. Um das Vorliegen der Einschlusskriterien, das Nichtvorhandensein von Ausschlusskriterien und den derzeitigen Gesundheitszustand zu überprüfen, wurden sie einer standardisierten Anamnese und einer Screening-Untersuchung unterzogen.

Die Eingangsuntersuchung bestand aus der Erfassung persönlicher Daten, einer ausführlichen Anamneseerhebung und einer körperlichen Untersuchung (es wurden unter anderem Körpergröße, Gewicht, Blutdruck und Puls ermittelt). Außerdem wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung von rotem und weißem Blutbild, von Gerinnungsparametern (Quickwert, PTT), Elektrolyten (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), TSH, Kreatinin, Bilirubin, Y-GT, GPT, GOT, Albumin, LDH, CRP, Blutzucker, Östradiol, Progesteron, Testosteron, LH, FSH durchgeführt. Die Versuchspersonen durften innerhalb der letzten drei Monate vor der Untersuchung keine Östrogensubstitution erhalten haben. Auf psychiatrische und neurologische Erkrankungen (einschließlich prämenstruellem Syndrom und Epilepsie), kardiovaskuläre Risikofaktoren (wie beispielsweise Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und arterieller Bluthochdruck), Diabetes mellitus, Hyper-/Hypothyreose, Thromboseneigung, Leber- und Nierenerkrankungen, Blutbildungsstörungen, Allergien sowie akute Infektionen und maligne Erkrankungen durfte sich kein Hinweis ergeben.

Alle Probandinnen waren Nichtraucherinnen und nahmen keinerlei Medikamente ein.

Das Durchschnittsalter der 14 eingeschlossenen Frauen betrug $58,4 \pm 4,3$ Jahre bei einer Spanne von 51 bis 64 Jahren. Der Body-Mass-Index (BMI) \pm SEM betrug im Schnitt $23,4 \pm 0,5$ kg/m² und die durchschnittliche Zeit nach der letzten Regelblutung belief sich auf $8,6 \pm 1,2$ Jahren. Alle Versuchspersonen waren weiße Europäerinnen. Zwölf der Frauen hatten Abitur, zwei einen Hochschulabschluss.

Sie wurden über den wissenschaftlichen Charakter der Untersuchung und mögliche Risiken aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis vor der Teilnahme. Im Anschluss an den letzten Test wurden sie mit 150 Euro entlohnt. Keine der Probandinnen befand sich in Kenntnis über die Studienhypothese. Sie waren allerdings darüber informiert, dass die Auswirkungen von Östrogen auf Gedächtnis getestet werden sollte. Gegen die Studie bestanden seitens der Ethikkommission der Medizinischen Universität Lübeck keinerlei juristischen oder ethischen Bedenken.

2.2 Prozedere

Der Versuch wurde doppelblind im Cross-over-Design durchgeführt. Die Probandinnen kamen in randomisierter Reihenfolge an zwei Versuchstagen (einmal unter Östrogen- und einmal unter Placeboeinfluss) ins Labor. Der Mindestabstand zwischen diesen beiden Tagen betrug drei Wochen.

Östrogen wurde mittels zweier transdermaler Pflaster (Estradot 50, Novartis Pharma Nürnberg, Deutschland) verabreicht, welche die Probandinnen jeweils zwei Tage vor dem Versuchstag um 10.00 Uhr appliziert bekamen. Hier erfolgte auch eine Blutentnahme zur Hormonbestimmung (Östradiol, FSH, LH, Testosteron, Cortisol). Die Pflaster wurden am Folgetag und am Versuchstag um die gleiche Uhrzeit jeweils durch zwei neue ersetzt, so dass die täglich erhaltene Östrogenmenge 0,1 mg 17 β -Östradiol betrug (siehe Tabelle 1).

Zeitlicher Ablauf für Östrogen- und Placebokondition

Tag	Uhrzeit	Östrogen/Placebo
1	10.00	2 Pflaster
2	10.00	Erneuerung der beiden Pflaster
3	10.00	Erneuerung der beiden Pflaster
	14.00	Selbstbeurteilung der Stimmung
	14.15	Beginn der kognitiven Test
	15.45	Ende der kognitiven Tests
	16.00	Blutentnahme
	16.10	Entfernung der Pflaster
10		Abfrage der verzögerten Wiedergabe

Tabelle 1: Zeitlicher Ablauf

Identische Pflaster sowie eine identische Vorgehensweise wurden als Placebo benutzt. Die Reihenfolge des Erhaltens von Östrogen oder Placebo erfolgte zufällig.

Die Testsitzungen fanden zwischen 14.00 und 18.00 Uhr statt und dauerten ca. 1,5 Stunden. Für jede Frau fanden sie jeweils um die gleiche Zeit statt und bestanden aus einer Reihe von Tests, von welchen bekannt ist, dass sie hippocampale Funktionen und Leistungen des präfrontalen Kortex prüfen. Die Reihenfolge der Tests blieb in den beiden Sitzungen der einzelnen Probandinnen unverändert, waren insgesamt aber unterschiedlich und ausgeglichen. Vor jeder Sitzung wurde die Stimmung anhand der EWL-K beurteilt. Daran schloss sich eine weitere Blutentnahme zur Hormonbestimmung an. Die Blutproben wurden sofort nach der Abnahme bei 4 °C zentrifugiert und dann bei -80 °C bis zur gemeinsamen Hormonbestimmung aller Proben im Labor gelagert.

2.3 Tests

Die Probandinnen hatten ausgewählte Tests zu absolvieren. Diese sind so konzipiert, dass sie eine klare Unterscheidung von Leistungen, die hippocampale Funktionen voraussetzen, und Leistungen, die das frontal vermittelte aktiv betätigte Arbeitsgedächtnis erfordern, bieten.

In Bezug auf die Wirkung von Östrogen auf den Hippocampus wird das explizite Wortgedächtnis herangezogen.

Eine Überprüfung der intakten Funktion des pfK lässt sich anhand von Aufgaben vornehmen, die hauptsächlich auf Arbeitsgedächtnisleistungen basieren. Diese Aufgaben beinhalten sowohl eine temporäre Speicherung verbaler oder visueller Informationen als auch deren aktive Veränderung. Hierbei ist die Aktivität des dorsolateralen pfK besonders für den Teil der aktiven Veränderung erforderlich (Owen et al., 1990, 1995, 1999; Petrides 1995a, b; Postle et al., 1999; siehe auch Baddeley, 1996; D'Esposito und Postle, 1999; Smith und Jonides, 1999).

In Kenntnis dieser Tatsachen nutzten wir zur Differenzierung der Gedächtnisleistungen folgende Tests:

2.3.1 Wiedergabe von Geschichteninhalten (nach Frisk und Milner, 1990)

Die Probandinnen wurden gebeten, eine gedruckte Geschichte, bestehend aus zwölf Sätzen, mit dem Zweck der späteren Wiedergabe aufmerksam zu lesen. In den beiden Sitzungen wurden unterschiedliche Geschichten verwendet. Die Aufgabe bestand zunächst darin, den Inhalt der Geschichte sofort im Anschluss an das Lesen mündlich wieder zu geben. Eine zweite Wiedergabe war nach 30 Minuten und eine dritte eine Woche später gefordert. Je nach der Gesamtzahl der wiedergegebenen Fakten ergab sich die erreichte Punktzahl dieser Aufgabe. Diese Art der Punktvergabe richtet sich nach der Standardvorgabe des Logical Memory Subtest der Wechsler Memory Scale (überarbeitete Version 1987).

Besonders die Teile der späteren Wiedergabe repräsentieren klassische hippocampusabhängige Leistungen, indem sie die passive, verzögerte Wiedergabe testen (Frisk und Milner, 1990; Duff und Hampson, 2000). Sie spiegeln die Langzeitspeicherung verbaler Informationen wider.

Die unmittelbare Wiedergabe bezieht hingegen auch Leistungen des pfK mit ein (Milner et al., 1998; Squire et al., 2004).

2.3.2 Merken einer logischen Geschichte unbekanntem Inhalts (nach Swain et al., 1998)

Die Frauen hörten eine auf Tonband aufgenommene Geschichte, welche ihnen vom Thema her unbekannt war, aber in sich einen logischen Sinn ergab. Auch hier wurden für die beiden Testsitzungen jeweils unterschiedliche Versionen verwendet.

Um das Gedächtnis zu testen, waren zwölf „Zielwörter“ (welche in der Geschichte vorkamen) mit zwölf „Distraktionswörtern“ gepaart. Diese Wortpaare wurden den Versuchspersonen unmittelbar im Anschluss an das Hören der Geschichte vorgelegt. Die zwölf „Zielwörter“ entstammten original der Geschichte und standen als Schlüsselworte für ein jeweiliges Ereignis. Jedes kam lediglich einmal in der Geschichte vor. Die „Distraktionswörter“ waren diesen von der Bedeutung her sehr ähnlich (zum Beispiel: ‚sicher‘ – ‚geschützt‘ oder ‚erfüllen‘ – ‚erledigen‘).

Die Gedächtnisüberprüfung bestand hier aus einem Wiedererkennungstest und einer Aufgabe zur zeitlichen Ordnung. Im Rahmen des Wiedererkennungstests wurden den Probandinnen die zwölf Wortpaare (Ziel- und Distraktionsworte) präsentiert und sie waren aufgefordert, dasjenige Wort zu markieren, von dem sie glaubten, dass es in der Geschichte vorgekommen sei. Die Reihenfolge der Wortpaare sowie das Auftauchen der „Zielwörter“ auf linker oder rechter Seite waren für jede Teilnehmerin unterschiedlich und randomisiert. Die Bewertung der Wiedererkennung stützte sich auf die Anzahl der richtig wieder erkannten Worte (maximal zwölf). Um die Fähigkeit der Herstellung einer korrekten zeitlichen Reihenfolge zu überprüfen, wurden die in der Wiedererkennungsaufgabe selbst ausgewählten Worte vorgelegt, und es galt, die aus der Geschichte vorgegebene, richtige Reihenfolge zu erinnern und niederzuschreiben. Aufgrund der Tatsache, dass „Ziel-“ und „Distraktionswörter“ eine entsprechend ähnliche Bedeutung hatten, war der Einfluss der Auswahl des entsprechenden Wortes für die Erledigung dieser Aufgabe minimal. Als abhängige Variable diente die Gesamtzahl der richtig eingeordneten Stimuli („Ziel-“ oder „Distraktionswort“) an seine absolute Position als Berechnungsgrundlage der erreichten Endpunktzahl. Zusätzlich wurde eine absolute Abweichungszahl ermittelt. Diese ergab sich durch Subtraktion der richtigen Wortposition von der Stelle, an welche es von der Versuchsperson eingeordnet worden war.

Swain und Kollegen (1998) zeigten, dass Patienten mit Frontallappenexzisionen eine adäquate Durchführung des Wiedererkennungstests lieferten, wohingegen die zeitliche Einordnung der einzelnen Elemente der nicht vertrauten Geschichte beeinträchtigt war. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die erforderliche Gedächtnisleistung für die Festlegung der Reihenfolge einer unbekanntes Geschichte im Wesentlichen von der Integrität des präfrontalen Kortex abhängt.

2.3.3 Digit Ordering (Cooper et al., 1991)

Dieser Test wird als Möglichkeit zur Überprüfung des verbalen Arbeitsgedächtnisses angesehen.

Die Versuchsperson soll die Zahlen eins bis zehn in zehn verschiedenen Versionen in möglichst zufälliger und unterschiedlicher Reihenfolge laut aufsagen. Hierbei gilt es, möglichst keine der zehn Ziffern zu vergessen oder doppelt zu nennen. Als Punktwert war

die Anzahl der Fehler, die sich aus Nicht- oder Doppelnennungen ergab, festgelegt. Das Gesamtergebnis berücksichtigte alle zehn Durchgänge zusammen.

Für die erfolgreiche Erledigung dieses Tests ist die Fähigkeit erforderlich, im Geiste zugleich einen Überblick über die bereits genannten sowie über die noch nicht genannten Zahlen zu behalten. Es ist notwendig, diesen Überblick kontinuierlich zu aktualisieren, während weitere Zahlenfolgen laut aufgesagt werden.

Diese Aufgabe wird als klassische Arbeitsgedächtnisaufgabe verstanden, zu deren korrekter Durchführung die Einbeziehung präfrontaler kortikaler Leistungen, im Sinne manipulativer und exekutiver Funktionen, in großem Ausmaß erforderlich ist (Petrides et al., 1993b; Hoppe et al., 2000). PET-gestützte Studien lieferten den Beweis für eine signifikante bilaterale Aktivität des mittleren dorsolateralen präfrontalen Kortex während der Nutzung des verbalen Arbeitsgedächtnisses (Petrides et al., 1993b).

2.3.4 Anfälligkeit für Interferenz: Stroop-Test

Der Stroop-Test umfasst drei Subtests. Im Original überprüfte Stroop die so genannte Stroop-Interferenz (Stroop, 1935) mittels einer Wortkarte, einer Farbkarte und einer inkongruenten Farb-Wort-Karte. Die Wortkarte enthielt Farbnamen, welche mit der Farbe identisch waren. Bei der Farb-Wort-Karte war die Bedeutung des Wortes von der Karte verschieden. Als Interferenzmaß benutzte Stroop die zeitliche Differenz beim Lesen zwischen Farbkarte und Farbwortkarte (Dorsch Psychologisches Wörterbuch, 1998, S. 845).

Der Ausdruck Interferenz (zu lat. inter „zwischen“ und ferre „tragen, bringen“) bezeichnet in der Lernpsychologie die Beeinflussung eines Gedächtnisinhalts durch einen anderen, z. B. das Verwecheln von Begriffen, die im gleichen Kontext gelernt wurden (Ähnlichkeitsinterferenz, z. B. links/rechts, backbord/steuerbord).

Der Stroop-Effekt bezeichnet ein psychologisches Phänomen, das bei Automatismen auftritt. Er besagt, dass trainierte Handlungen schwerer unterbrochen werden können als solche, die aufgrund ihrer Ungewohntheit eine stärkere kognitive Verarbeitung benötigen.

So wird durch ihn beispielsweise erklärt, dass die Benennung der Farbe eines visuell dargebotenen Wortes verlangsamt ist, wenn der Inhalt des Wortes der Farbe widerspricht. Stimmt der Inhalt des Wortes mit der Farbe überein, ist die Benennung der Farbe hingegen

schneller möglich. In entsprechenden Experimenten (Dunbar und MacLeod, 1984) kann gezeigt werden, dass der Effekt bei abhängigen Stichproben signifikant wird. Der Stroop-Effekt tritt auf, obwohl die Person den Wortinhalt überhaupt nicht beachten soll und zeigt, dass der automatisierte Prozess des Lesens nur schwer zu unterdrücken ist.

Wir nutzten die drei Subtests Farbwörter lesen (FWL), Farbstriche benennen (FSB) und Interferenzversuch (INT). Beim FWL mussten die Probandinnen Folgen von in schwarzer Farbe gedruckten Farbnamen (grün, rot, blau, gelb) vorlesen, beim FSB waren es farbig gedruckte Kreuze, deren Farbe laut genannt werden sollte, jeweils so schnell wie möglich. Diese beiden Subtests dienen als Kontrolle ohne eigene Interferenz. Der als eigentliches Maß für selektive Aufmerksamkeit geltende INT (Golden, 1975) besteht aus Folgen von Farbnamen (grün, rot, blau, gelb), die in anderen Farben gedruckt sind. Die Farben, in denen die Wörter gedruckt sind, müssen so schnell wie möglich laut genannt werden, wobei es erforderlich ist, die vordergründige Leseantwort zu unterdrücken. Die zeitliche Begrenzung für das Nennen korrekter Antworten betrug für jede Aufgabe 45 Sekunden.

Diese Aufgabe mit ihrem Interferenz-Effekt, der durch die Schwierigkeit der Unterdrückung des automatisierten Lesens hervorgerufen ist, bezieht vor allem Leistungen frontaler kortikaler Bereiche mit ein (Langenecker et al., 2004). Diese Gedächtnisleistungen werden als exekutive Prozesse bezeichnet. Hier zeigt sich die Wichtigkeit des Frontallappens in Wiederabrufaufgaben, in welchen Kontrolle, Überprüfung und die Anordnung von Information in zeitlichem und örtlichem Zusammenhang eine entscheidende Rolle spielen. In ähnlicher Weise waren Frontallappenschäden auch mit Defiziten des Gedächtnisses für zeitliche Einordnung oder Erstellen einer Reihenfolge von Erlebnissen assoziiert. Die von uns verwendeten Aufgabentypen wurden in Läsionsstudien als speziell präfrontal kortikal abhängig bewiesen (Romine und Reynolds, 2004).

2.3.5 EWL-K-Stimmungstest

Der EWL-K(Eigenschaftswörterliste-K)-Stimmungstest (Janke und Debus, 1978) dient zur Selbstbeurteilung des aktuellen Gemütszustandes der Probandin. Die EWL besteht aus 161 die Stimmung beschreibenden Adjektiven in 15 Dimensionen (wie zum Beispiel Aktivität, Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit, Ängstlichkeit, Depression, Selbstbewusstsein). Die

Testperson sollte für jedes einzelne Adjektiv das Zutreffen oder Nichtzutreffen auf ihre eigenen aktuellen Gefühle beurteilen. Die zur Verfügung stehende Zeit war unbegrenzt.

2.4 Datenreduktion und Analyse

2.4.1 Hormonanalyse

Die Serumkonzentrationen der Hormone 17β -Östrogen, Testosteron, FSH und LH wurden mittels der entsprechenden kommerziell erhältlichen Radioimmunoassays und Enzyme linked immunoassays bestimmt (Östrogen und Testosteron: DPC Biemann GmbH, Bad Nauheim; FSH und LH: Boehringer Mannheim, Deutschland). Die Sensitivität und Varianzkoeffizienten der Bestimmungen betragen 1.4 pg/ml, < 5 % für Östrogen, 4 ng/ml, < 8 % für Testosteron, 0.5 mIU/ml, < 3.8 % für FSH und 0.5 mIU/ml, < 3.2 % für LH. In derselben Untersuchung wurden von allen Proben Gegenproben analysiert.

2.4.2 Statistische Analyse

Die Punktzahlen aller Tests wurden mittels einer einfachen Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen für den Behandlungsfaktor (Östrogen versus Placebo) analysiert. Die Analysen wurden mit Hilfe der BMDPV 4 Software durchgeführt. Die Freiheitsgrade waren Greenhouse-Geisser korrigiert. Die Unterschiede zwischen den Behandlungseffekten auf die Verhaltensdaten wurden durch den nichtparametrischen Wilcoxon's Test bestimmt. Ein p-Wert von < 0.05 galt als signifikant.

3 ERGEBNISSE

3.1 Hormonwerte

Die Plasmaöstradiolkonzentration betrug nach transdermaler Applikation zum Zeitpunkt der Gedächtnistests etwa das Neunfache der Placebowerte. Der Mittelwert lag bei 95.1 ± 14.2 pg/ml unter Östrogenapplikation gegenüber 10.4 ± 0.4 pg/ml unter Placebokondition ($p < 0.01$).

Bei unbehandelten postmenopausalen Frauen wird, mit leichten laborspezifischen Abweichungen, ein Östradiolwert von bis zu 30 pg/ml als physiologisch angesehen. Bei geschlechtsreifen, normal zyklierenden Frauen gelten Östradiolwerte von 40–300 pg/ml als normal.

Eine erhöhte Varianz der 17β -Östradiolwerte nach dreitägiger transdermaler Östrogenbehandlung ergibt sich aufgrund von extrem erhöhten Werten bei vier Frauen. Der Ausschluss dieser Frauen von der Auswertung veränderte die wesentlichen Ergebnisse jedoch nicht.

FSH und LH zeigten nach Östrogenbehandlung niedrigere Werte als nach Placebogabe ($p < 0.01$ bei beiden). Die Testosteronwerte blieben unverändert ($p > 0.30$) (vgl. Tabelle 2).

Ergebnisse der Hormonanalysen

	Placebo	Östrogen	p-Wert
17 β -Östradiol (pg/ml)	10.4 ± 0.4	95.1 ± 14.2	< 0.01
LH (mlU/ml)	78.24 ± 6.4	57.2 ± 7.9	< 0.01
FSH (mlU/ml)	31.4 ± 4.7	25.0 ± 5.3	< 0.01
Testosteron (ng/ml)	0.22 ± 1.8	0.26 ± 3.6	> 0.30

Tabelle 2: Hormonergebnisse im Serum nach der dreitägigen Behandlung mit Östrogen oder Placebo. Die Östradiolwerte der Östrogenempfänger waren etwa um das 9-fache erhöht ($p < 0.01$). FSH und LH waren signifikant erniedrigt ($p < 0.01$), während die Testosteronwerte unverändert blieben ($p > 0.3$).

3.2 Kognitive Tests und Stimmung

3.2.1 Wiedergabe von Geschichteninhalten

Sowohl die Wiedergabe nach 30-minütigem Abstand (24.7 ± 2.52 versus 23.6 ± 2.33 , $F(1,13) = 0.57$, nicht signifikant; Abb. a) als auch jene 1 Woche später (19.1 ± 1.47 versus 19.25 ± 1.79 , $F(1,13) = 0.01$, n. s.; Abb. b) ergaben unveränderte Ergebnisse nach Östrogenbehandlung verglichen mit der Placebokondition.

Bei der Wiedergabe ohne jede Zeitverzögerung erbrachten die Frauen nach der Östrogenbehandlung bessere Leistungen, wenn man die Anzahl der genannten Fakten mit derjenigen nach Placebogabe vergleicht (Anzahl der korrekt erinnerten Fakten: 27.7 ± 2.36 versus 23.9 ± 2.33 , $F(1,13) = 6.38$, $p < 0.02$; Abb. b) (Mittelwerte \pm Standardabweichung).

Die Ergebnisse der Auswirkungen einer dreitägigen transdermalen Gabe von Placebo (heller Balken) und Östrogen (dunkler Balken) auf die Leistungen postmenopausaler Frauen in Aufgaben, die hippocampale und präfrontale Funktionen testen, werden in den Abbildungen a) bis f) dargestellt (Datendurchschnitte \pm SEM).

a)

b)

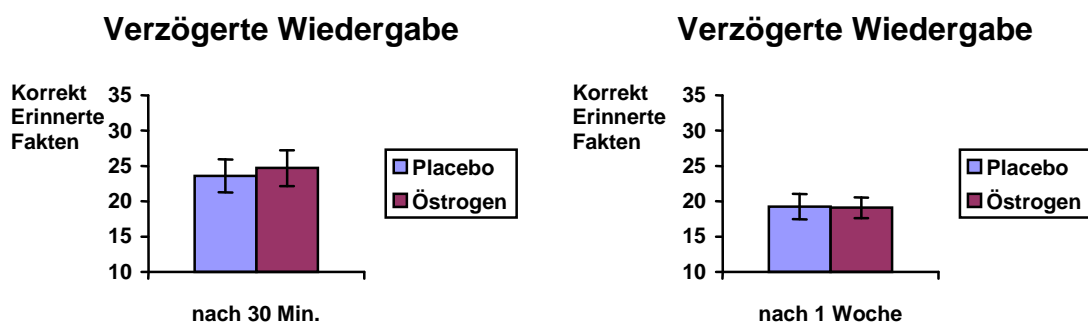


Abb. a) und b): Bei der verzögerten Wiedergabe von Inhalten einer Geschichte (eine hippocampus-abhängige Aufgabe) gab es zwischen Placebo- oder Östrogenkondition keine signifikanten Unterschiede, weder nach 30 Minuten noch nach einer Woche (n. s.).

Unmittelbare Wiedergabe

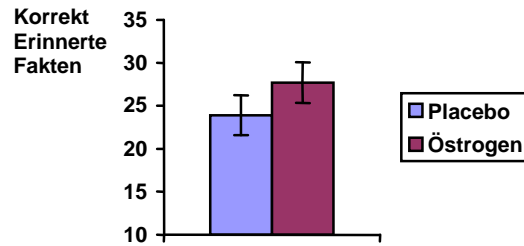


Abb. c) Die unmittelbare Wiedergabe (sie erfordert typischerweise zusätzlich zu der hippocampalen Aktivität eine starke präfrontale Leistung) war durch die Östrogengabe verbessert ($p \leq 0.05$).

3.2.2 Merken der Reihenfolge einer logischen Geschichte unbekanntes Inhalts

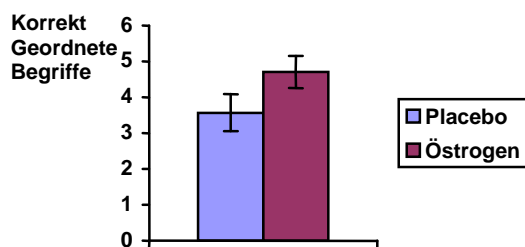
Hier zeigte sich nach erhaltenem Östrogen eine höhere Gesamtpunktzahl als nach Placebo (Anzahl der richtig positionierten Wörter: 4.71 ± 0.45 versus 3.57 ± 0.52 , $F(1,13) = 8.58$, $p < 0.01$; Abb. d), umgekehrt hatte die Anzahl der Fehler unter Östrogen abgenommen (Abweichung von der richtigen Position: 24.7 ± 2.57 versus 32.2 ± 2.72 , $F(1,13) = 5.36$, $p < 0.03$; Abb. e).

Die Leistungen in dem Wiedererkennungsteil des Tests waren annähernd perfekt und unterschieden sich auch nicht in Abhängigkeit von einer Östrogen- oder Placebogabe (die Anzahl der wiedererkannten Worte bei einem Maximum von zwölf Wörtern: 10.85 ± 0.29 versus 10.78 ± 0.39 $F(1,13) = 0.02$, n. s.).

d)

e)

Erinnerung der Reihenfolge



Erinnerung der Reihenfolge

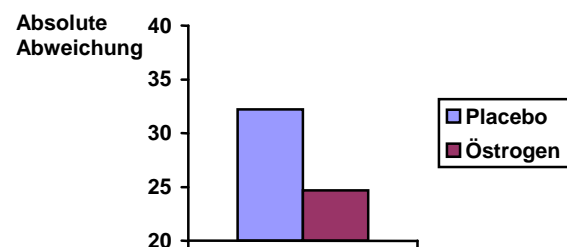


Abb. d) und e): Das Herstellen einer richtigen Reihenfolge von Schlüsselwörtern einer unbekanntes Geschichte (eine Übung für die präfrontal kortikale Funktion) war bei der Abfrage unmittelbar nach der Präsentation verbessert: In der Östrogenkondition wurden, im Vergleich mit der Placebokondition, mehr

Schlüsselwörter in die richtige Position gebracht (links; $p \leq 0.01$) und es kam zu einer geringeren Gesamtabweichung von der richtigen Position ($p \leq 0.05$).

3.3.3 Digit Ordering

In diesem Test zeigten die Frauen klar bessere Ergebnisse, nachdem sie Östrogen erhalten hatten. Sie machten, verglichen mit ihren Leistungen unter Placebokonditionen, weniger Fehler (12.6 ± 1.92 versus 18.64 ± 2.47 , $F(1,13) = 4.17$, $p < 0.05$; Abb. f) und zeigten somit bessere Arbeitsgedächtnisleistungen.

f)

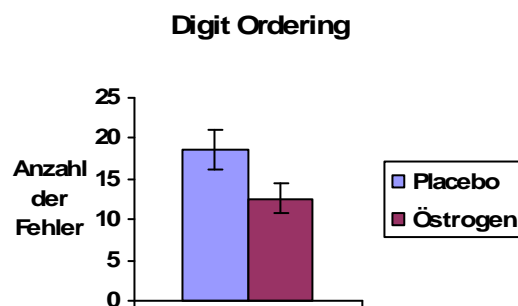


Abb. f): In einem Standardtest über das Arbeitsgedächtnis (Digit Ordering, ein Test der präfrontal kortikalen Funktion) machten die postmenopausalen Frauen nach der Östrogengabe weniger Fehler als nach dem Placebo ($p \leq 0.05$) (aufgeführt sind die MW \pm SEM).

3.3.4 Stroop Test

Bei der Durchführung des Interferenzversuchs machten die Versuchsteilnehmerinnen unter Einfluss der höheren Östrogenspiegel, wie erwartet, signifikant weniger Fehler als unter Placebo (1.53 ± 0.72 versus 3.00 ± 0.75 , $F(1,13) = 5.27$, $p < 0.05$).

Allerdings konnte, im Gegensatz zu dieser Verringerung der Fehlerzahl, keine signifikante Veränderung im Ergebnis der Gesamtzahl der genannten Farben der Worte innerhalb der festgelegten Zeitbegrenzung von 45 Sekunden verzeichnet werden (Östrogen versus Placebo: 61.92 ± 3.38 versus 57.21 ± 4.29 , $F(1,13) = 2.08$, n. s.).

Die jeweils erreichten Punktzahlen der beiden Kontrolltests (Farbwörter lesen, Farbstriche benennen) blieben von unserer Behandlung gänzlich unbeeinflusst (für alle: $p > 0.26$, siehe Tabelle 3).

Stroop-Test in Abhängigkeit von Östrogen oder Placebo

Aufgabe	Anzahl der gelesenen/genannten Wörter		Fehler	
	Placebo	Östrogen	Placebo	Östrogen
Gelesene Wörter	117.21 ± 1.63	117.39 ± 2.08	0.46 ± 0.22	0.35 ± 0.17
Farben benennen	94.29 ± 2.24	95.90 ± 2.11	1.07 ± 0.36	1.30 ± 0.30
Störtest	57.21 ± 4.29	61.92 ± 3.38	3.00 ± 0.75	1.53 ± 0.72

Tabelle 3: Datendurchschnitte (\pm SEM) der drei Untertests des Stroop-Test. Gezählt wurden die Anzahl der gelesenen Wörter sowie die Anzahl der Fehler innerhalb von 45 Sekunden. Beim Interferenztest ist die Probandin dazu aufgefordert, die Farbe gedruckter Wörter zu nennen, die dabei eine jeweils andere Farbe beschreiben (z. B. das Wort „rot“ gedruckt in blauer Farbe). $p < 0.05$ für Behandlungsunterschiede.

Innerhalb der Östrogenkondition unterzogen wir den Einfluss der Höhe des induzierten Östrogenspiegels auf die Leistungen zusätzlich einer gesonderten Prüfung. Es war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der 17β -Östrogenplasmakonzentration und den erreichten unterschiedlichen Punktergebnissen nachweisbar (für alle: $p > 0.20$).

Des Weiteren wollten wir wegen des Within-subject-Designs unserer Studie den Carry-over-Effekt zwischen den zwei Testsitzungen ausgeschlossen wissen. Hierfür berechneten wir ergänzend ANOVA für die Behandlungsreihenfolge.

Auch hier konnte eine signifikante Beeinflussung der Ergebnisse, hervorgerufen durch eine unterschiedliche Reihenfolge, ausgeschlossen werden (für alle: $p > 0.50$).

3.3.5 Stimmung

Die mittels EWL-K durchgeführte Eigenbeurteilung der Stimmungslage wies keine eindeutige Abhängigkeit von der Höhe des Serumöstrogens auf. Insgesamt bewegten sich die in den verschiedenen Stimmungsdimensionen erhobenen Punktwerte innerhalb der üblichen Normbereiche.

Im Vergleich zu einer Referenzpopulation erreichten unsere Probanden geringgradig niedrigere Werte in den Bereichen „Depression“, „Wut“ und „Angst“.

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie erhöhten wir den Serumöstrogenspiegel postmenopausaler Frauen durch eine dreitägige transdermale Östrogengabe akut. Infolgedessen konnten wir anhand von neuropsychologischen Tests eine Verbesserung von hauptsächlich präfrontal kortikal abhängigen Gedächtnisleistungen nachweisen. Im Gegensatz dazu blieb die hippocampusabhängige verzögerte Wiedergabe verbaler Gedächtnisinhalte von der Behandlung unbeeinflusst.

Unsere dreitägige Hormongabe bewirkte einen kurzzeitigen Anstieg des Serumöstrogens auf Werte, die mit dem akuten Anstieg der Östrogenkonzentration im Blut junger Frauen um den Zeitpunkt der Ovulation vergleichbar sind, wenngleich die gemessenen Mittelwerte, die durch die Behandlung erreicht wurden (95.1 pg/ml), immer noch niedriger waren als die Werte, die üblicherweise während der präovulatorischen Phase vorkommen (150-180 pg/ml, Wilson et al., 2003).

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit vorangegangenen Arbeiten überein, in denen gezeigt werden konnte, dass ein zeitweiliger Anstieg der Östrogenkonzentration positive Effekte auf kognitive Fähigkeiten, und insbesondere präfrontal-kortikal-abhängige Funktionen, hat. Bei jungen Frauen findet man kognitive Funktionen, einschließlich der Fähigkeit des sozialen Problemlösens (Krug et al., 1996) und des verbalen Arbeitsgedächtnisses (Rosenberg und Park, 2002), um den Zeitpunkt des ovulatorischen Östrogenanstiegs verbessert. 2003 zeigten Krug et al., dass bei postmenopausalen Frauen eine dreitägige Östrogenbehandlung eine Verbesserung des konvergenten Denkens bewirkt.

Kohortenstudien, die sich mit den Auswirkungen einer längerfristigen Östrogensubstitution bei postmenopausalen Frauen unter HRT befassen, lieferten Ergebnisse, welche die von uns erhobenen Daten bestätigen. Sie erfassten ähnliche kognitive Funktionen und Tests wie unsere Studie. Bei Duff und Hampson (2000) machten postmenopausale Frauen, die nie Hormone eingenommen hatten, bezüglich des verbalen als auch des räumlichen Arbeitsgedächtnisses bis zu 40 % mehr Fehler. Auswirkungen von Östrogen auf das explizite Gedächtnis waren ausgeblieben. Die Aufgabentypen waren äquivalent zu den von

uns verwendeten Tests. Wir konnten mittels der Kurzzeitgabe von Östrogen die gleichen Veränderungen nachweisen.

Zur Vervollkommnung der Thesen tragen Keenan et al. (2001) bei. Die unbehandelten Frauen dieser Studie zeigten Beeinträchtigungen in Aufgaben bezüglich des Arbeitsgedächtnisses und in exekutiven Funktionen. Östrogen steigerte hier selektiv die Leistung in Arbeitsgedächtnisaufgaben. Die unbehandelten Probanden waren selbst in den Teilen mit niedrigen Anforderungen beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu zeigte sich beim Wiederabrufen verbaler Gedächtnisinhalte nach längerer Verzögerung kein Unterschied.

In Kombination belegen die Ergebnisse der Studien positive Auswirkungen von Östrogen auf Gedächtnisleistungen, die überwiegend Funktionen des Arbeitsgedächtnisses betreffen. Die hierfür erforderlichen Verarbeitungsprozesse finden sich vorwiegend im präfrontalen Kortex lokalisiert. Infolgedessen muss dieser, stärker als der Hippocampus, als Hauptziel östrogenener Wirkung angenommen werden.

In unserer Studie konnten wir keine östrogenabhängige Veränderung der anhand einer Eigenschaftswörterliste (EWL) selbst beurteilten Stimmung feststellen. Hierin stimmen unsere Ergebnisse mit zahlreichen anderen Studien überein, die akute Auswirkungen einer Östrogengabe erforschten (siehe auch Miller, 2003). Das Gleiche gilt auch für die Probandinnen von Duff und Hampson (2000). Beobachtungsstudien, die sich mit einer längerfristigen Hormonsubstitution beschäftigen, stellten mit höherer Wahrscheinlichkeit Stimmungsverbesserungen durch Östrogen fest. Insbesondere gilt dies für eine Östrogenlangzeitbehandlung sowohl chirurgisch hervorgerufener als auch natürlicherweise postmenopausaler Frauen (Sherwin, 1996).

Da unsere Probandinnen unter keiner der unterschiedlichen Konditionen signifikante Veränderungen der Stimmung aufwiesen, ist es uns möglich, die kognitiven Verbesserungen auf die veränderten Hormonspiegel zurückzuführen und einen sekundären Einfluss der Stimmung weitestgehend auszuschließen.

Unsere kurzzeitige Östrogenbehandlung hatte keinerlei Verbesserung des verzögerten Wiederabrufens der von uns verwendeten Kurzgeschichte zur Folge. Weder bei der Überprüfung nach 30 Minuten noch nach einer Woche waren signifikante Steigerungen der Anzahl der wiedergegebenen Fakten messbar. Mit der Variante des Wiedergebens der Geschichteninhalte nach einer Woche wurde eine Wirkung auf die Konsolidierung in das Langzeitgedächtnis getestet. Auch beim Überprüfen der Wiedererkennung von Zielworten,

die in einer logischen, aber unbekanntem Geschichte vorkamen, war kein Östrogeneinfluss nachweisbar (siehe auch Manns et al., 2003). Dieser Test überprüft das explizite Gedächtnis. Patienten mit beidseitiger Schädigung der hippocampalen Region waren bei dessen Durchführung beeinträchtigt (Miller et al., 2003). Allerdings ist bei uns die Beurteilbarkeit der Ergebnisse dieses Tests eingeschränkt, da die Leistungen aller Probanden unter beiden Konditionen annähernd perfekt waren und somit eventuelle Unterschiede möglicherweise verschleiert worden sein könnten.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen ist das Fazit aus der Metaanalyse von Hogervorst et al. (2000). Nach einer Langzeitbehandlung mit Östrogen wiesen die postmenopausalen Frauen weder Auswirkungen auf das Wiederabrufen von Geschichten noch auf das paar-assoziierte Lernen noch auf andere hippocampale Leistungen nach. Ergebnisse anderer Beobachtungen nach Langzeitöstrogenbehandlungen (drei Monate) unterscheiden sich von unseren. Hier verbesserte sich das verbale Langzeitgedächtnis junger, ovariectomierter Frauen (Sherwin, 1988; Philips und Sherwin, 1992). In den letztgenannten Studien war den zuvor natürlich zyklierenden Probandinnen abrupt ihre endogene Hormonproduktion entzogen worden. Die Substitution setzte unmittelbar im Anschluss daran ein. Die Vergleichbarkeit zu einer durchschnittlichen Stichprobe postmenopausaler Probandinnen ist somit schwierig. Die etwaigen Rezeptorgegebenheiten sind kaum mit denen unserer Testpersonen zu vergleichen, da diese schon über einen längeren Zeitraum mit postmenopausal typisch niedrigen Östrogenserumwerten gelebt hatten und anschließend lediglich eine akute dreitägige Östrogengabe erhalten hatten (Rapp et al., 2003; Simpkins und Singh, 2004). Bei Sherwin erstreckte sich die Östrogensubstitution kontinuierlich über drei Monate.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei der verzögerten Wiedergabe konnten wir eine Verbesserung des unmittelbaren Wiederabrufens verbaler Gedächtnisinhalte nach der dreitägigen Östrogenbehandlung nachweisen. Die Frauen waren mit höheren Östrogenspiegeln im Serum in der Lage, mehr Fakten wiederzugeben als unter der Placebokondition.

Von Patienten mit Hippocampusläsionen ist bekannt, dass sie bei einer zeitverzögerten Abfrage stark in der Wiedergabe verschiedener Inhalte beeinträchtigt sind. Wird der Inhalt hingegen unmittelbar im Anschluss an das Erlernen getestet, sind die Beeinträchtigungen nur minimal oder gar nicht vorhanden, vor allem, wenn eine Möglichkeit zur Wiederholung gegeben worden war (Milner et al., 1998; Spiers et al., 2001; Squire et al.,

2004). Die Steigerung der kurzzeitigen Speicherung verbaler Fakten weist auf den präfrontalen Kortex, im Gegensatz zum Hippocampus, als Ziel östrogenen Auswirkungen hin.

Bezüglich dieses Themas konnten wir folglich die Ergebnisse vorangegangener Studien reproduzieren: Krug et al. (2003) hatten über ähnliche Verbesserungen beim Wiederabrufen verbaler Kurzzeitgedächtnisinhalte nach einer Kurzzeitöstrogenbehandlung berichtet.

Die größten Übereinstimmungen bezüglich des Einflusses von Östrogen konnten in der vorliegenden Studie für Aufgaben festgestellt werden, für deren Durchführung insbesondere der präfrontale Kortex erforderlich ist. Die Leistung bei Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis betreffen, wie das Herstellen einer richtigen Reihenfolge von Geschichteninhalten und Zahlen, sowie bei Aufgaben, welche das Maß der Aufmerksamkeit darstellen, wie der Interferenztest (Stroop), wurde durch Östrogen verbessert.

Unsere vor allem in Bezug auf die präfrontalen Leistungen positiven Ergebnisse stehen im Gegensatz zu zahlreichen Arbeiten der Vergangenheit, die sich mit den Auswirkungen der Östrogensubstitution beschäftigt haben.

Während der Durchführung verbaler oder nicht-verbaler Arbeitsgedächtnisaufgaben konnten Shaywitz et al. (1999) mit Unterstützung der funktionellen Magnetresonanztomographie zwar unterschiedliche Hirnaktivitäten nach dreiwöchiger Östrogengabe im Gegensatz zu Placebo belegen. Die Ergebnisse der Tests blieben allerdings unbeeinflusst. Janowsky et al. (2000) und Wolf et al. (2005) konnten einen positiven Einfluss von Östrogen, speziell auf präfrontal kortikale Leistungen, nicht bestätigen. Andere komplettierten die negativen Ergebnisse durch Überprüfen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses (Schiff et al., 2005) oder spezielle, auf Planungsfähigkeiten bezogene Aufgaben (Duka et al., 2000). Obwohl diese wiederum sowohl Verbesserungen des Lernens, des Gedächtnisses als auch räumlicher Fähigkeiten nachwiesen. LeBlanc et al. (2001) berichteten über verschiedene, das Arbeitsgedächtnis betreffende Tests, in welchen keine Verbesserungen nach Östrogengabe nachzuweisen war.

Wie bereits eingangs erwähnt, ermittelte die Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) schlechtere Ergebnisse im Bereich globaler kognitiver Funktionen, einschließlich Arbeitsgedächtnisleistungen, unter Östrogenherapie (Espeland et al., 2004).

Unsere positiven Ergebnisse widersprechen somit auf den ersten Blick einer Bandbreite an bisherigen Forschungsergebnissen. Es gibt allerdings eine Reihe von Gründen, die dieses erklären könnte. Bei den zugrunde liegenden Forschungen handelt es sich um unterschiedlichste Studiendesigns mit teilweise mannigfaltigen Kritikpunkten. Sehr unterschiedlich und darum kritisch zu beleuchten sind vor allem die Punkte der Dauer und Art der Hormonbehandlung, das Alter der Probanden, der seit der Menopause vergangene Zeitraum, die Anzahl der Jahre ohne Östrogensubstitution, der Einfluss der Stimmung auf die kognitiven Leistungen, eventuell vorhandene Menopausensymptome sowie die Beachtung der Notwendigkeit einer genauen Bestimmung und Dokumentation des im Blut vorhandenen Östrogens.

Bezüglich des absoluten Probandenalters besteht beispielsweise schon ein entscheidender Unterschied bei dem Vergleich der oben erwähnten WHIM-Studie zu unserer Arbeit. Während diese sich mit Frauen befassten, die älter als 65 Jahre waren (65–79 Jahre), waren unsere Probandinnen allesamt jünger als 65 Jahre (51–64 Jahre, Durchschnittsalter 58 Jahre). Auch Hogervorst et al. (2002) kamen zu dem Ergebnis, dass eine Verbesserung der unmittelbaren verbalen Wiedergabe auf jeden Fall bei relativ jungen, chirurgisch hervorgerufenen menopausalen Frauen zu erzielen sei. Hierzu finden sich des Weiteren Erkenntnisse aus Tierversuchsstudien. Es gibt Tendenzen aus der Tierforschung, die besagen, das alternde Hirn spreche weniger auf Östrogen an. Das Gehirn junger erwachsener Ratten reagierte auf Östrogen mit einer gestiegenen Expression neurotropher Faktoren. Bei alten Ratten kam es zu einer Abnahme der neurotrophen Faktorexpression, sowohl im olfaktorischen Bulbus als auch im basalen Vorderhirn (Jeziński und Sohabij, 2001). Neurotrophine sind wichtig für den Erhalt der Plastizität im alternden nervalen System (Bergmann et al., 1999). Demzufolge könnte ein Verlust der protektiven Funktion von Östrogen im Alter durch das Versagen dieser Systeme erklärt werden. Bezug nehmend auf die Hypothese der kritischen Phase beschreiben auch Sherwin und Henry (2008), dass der bei Frauen über 65 Jahren kaum nachweisbare Östrogeneffekt auf die Kognition durch fortgeschrittene, kaum beeinflussbare Altersprozesse wie Reduktion des Hirnvolumens, Veränderungen des Neurotransmittersystems und einen Rückgang der Dendritenzahl erklärbar sei. Dem entgegen sprechend waren Hao et al. (2006) in ihrer oben schon

zitierten Untersuchung an ovariectomierten Rhesusaffen zu dem Schluss gekommen, dass auch der präfrontale Kortex älterer Primaten auf eine zyklische Langzeitbehandlung mit 17 β -Östradiol reaktiv sei.

Hinzu kommt, dass bei unseren Frauen der Zeitpunkt der letzten Regelblutung durchschnittlich ca. acht Jahre zurücklag. Dieses ist, im Vergleich mit vielen anderen Studien (vor allem mit Probanden mit höherem Lebensalter), als eher kurz zu werten. Schon in verschiedenen Studien wurde immer wieder die Möglichkeit aufgewiesen, dass die Hormonersatztherapie auf die kognitiven Fähigkeiten von Frauen einen positiven Effekt haben könnte, wenn sie relativ früh in der Menopause eingesetzt würde (Sherwin, 1988; Phillips und Sherwin, 1992; Sherwin und Tulandi, 1996). Möglicherweise ergeben sich die maximalen protektiven Effekte nur, wenn möglichst kurz nach Auftreten der Menopause mit der HRT angefangen wird und nicht, wenn die Behandlung erst Jahrzehnte danach beginnt (Sherwin, 2005; Henderson, 2005; Maki, 2006). Hierzu stellte Sherwin (2007) die Theorie der kritischen Periode („Critical Period Hypothesis“) auf. Der hiervon abhängende vorangegangene Zeitraum niedriger Hormonspiegel soll auch den Effekt der anschließenden Substitution beeinflussen. MacLennan et al. (2006) führten diesbezüglich eine Pilotstudie für eine zukünftige Kohortenstudie zum Thema Östrogensubstitution und Gehirnfunktion durch. Die Frauen, die früher mit der systemischen Östrogeneinnahme begonnen hatten (vor dem 56. Lebensjahr für Frauen mit Uterus und Ovarien bzw. innerhalb der ersten fünf Jahre nach Hysterektomie und beidseitiger Ovariectomie), schnitten, das globale Gedächtnis (Mini-Mental State Examination) und Konzentration (Trail Making Test Part A) betreffend, besser ab als jene, die später damit begonnen hatten. MacLennan kommt zu dem Schluss, dass für einige kognitive Bereiche der Beginn einer Hormonersatztherapie zum Zeitpunkt um die Menopause herum vorteilhaft sein kann, während der Beginn lange nach der Menopause eher nachteilig zu sein scheint. Andererseits müssen zwei Studien besondere Beachtung finden, welche HRT-einnehmende und nicht-HRT-einnehmende postmenopausale Frauen verglichen und in Bezug auf Alter, Bildungsjahre und sozioökonomischen Status der Probandinnen gut angelegt sind (Duff und Hampson, 2000; Keenan et al., 2001). Beide Studien zeigen, dass sich präfrontale, nicht aber hippocampale Leistungen verbesserten.

Etliche Studien führten keine genaue Bestimmung der Serumöstrogenspiegel durch. Barrett-Connor und Kritz-Silverstein (1993) beispielsweise unterließen dieses in ihrer Querschnittsstudie, mit welcher sie eine Östrogenwirkung auf das Arbeitsgedächtnis

verneinten. Und auch Grigorova und Sherwin (2006), in ihrer Kohortenstudie keine signifikanten Unterschiede in exekutiven Funktionen oder Arbeitsgedächtnisleitungen feststellend, fanden für den Serumöstrogenspiegel keinerlei Erwähnung. Somit ist hier die Vergleichbarkeit nur schlecht möglich. Bei uns hatten alle Frauen nachgewiesenermaßen Plasmaöstradiolkonzentrationen, welche den Werten normal zyklischer Frauen entsprechen. Sie waren in etwa neunmal so hoch wie unter der Placebokondition. Die Bestimmung und das Wissen über den erreichten Plasmaöstrogenspiegel scheinen entscheidend zu sein. Auch im Tierversuch zeigten sich gravierende Unterschiede bei der Verwendung unterschiedlicher Östrogendosen: Bei Sinopoli et al. (2006) wurde durch Gabe von 5 µg Östradiol an ovariectomierte Ratten die Durchführung eines Tests über das räumliche Arbeitsgedächtnis verbessert. Während die Gabe von 0,3 µg Östradiol über einen Testzeitraum von 17 Tagen die Anzahl der Fehler noch erhöhte.

Viele Studien beschäftigen sich mit der Langzeitgabe von Östrogen. Gerade in diesem Bereich muss festgestellt werden, dass die Ergebnisse über eventuelle Auswirkungen auf die kognitiven Funktionen des Menschen stark divergieren. Aus diesem Grund werfen gerade die eindeutigen Verbesserungen speziell der präfrontal kortikal lokalisierten Gedächtnisleistungen, wie sie in der vorliegenden Studie nachgewiesen wurden, die Frage nach der Bedeutung der Dauer der Hormonerhöhung auf.

Es scheint denkbar, dass insbesondere diese Hirnanteile für eine kurze und nur vorübergehende, aber akute Östrogenspiegelerhöhung empfindlicher sind als für kontinuierlich hohe Werte. So sind auch auf dem Gebiet der Tierversuchsstudien Forschungsberichte vorhanden, die diese Aussagen bekräftigen. Eine kurzzeitige, intermittierende Östrogensubstitution führte nicht zu einer Verbesserung allgemeiner kognitiver Leistungen, dafür zeigten sich aber auch hier Steigerungen der Funktionen, die speziell im Frontalkortex lokalisiert sind.

Aus der Forschung mit Ratten berichten O'Neal et al. (1996) über die verbesserte Durchführung arbeitsgedächtnisspezifischer Tests nach jeweils einmaliger Östrogeninjektion.

Rapp et al. (2003) berichten ähnliches über ältere, ovariectomierte Rhesusaffen, bei denen sich die altersabhängige Beeinträchtigung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses umkehrte. In einem verzögerten Wiedererkennungstest schnitten sie nur geringfügig besser ab. Insofern stimmen die Resultate dieses Tierversuchs mit jenen aus unserer Studie überein. Solche Ergebnisse werfen allerdings die Frage auf, ob die Östrogenauswirkungen der

Einzelgaben entweder durch eine kontinuierliche Spiegelhöhung oder aber durch mehrere aufeinander folgende Peakauslösungen etwa noch verbessert werden könnten. Um dieses zu klären, sind noch weitere Arbeiten erforderlich.

Obwohl, wie oben beschrieben, mittlerweile schon etliche Studien die Auswirkungen von Östrogen sowohl am Menschen als auch an Tieren klinisch belegen können, sind die genauen Wirkungsmechanismen immer noch nicht lückenlos verstanden. Viel versprechende Ansätze sind allerdings zahlreich. Über spezifische Rezeptoren vermag Östrogen verschiedene Gehirnregionen zu beeinflussen, die nicht primär mit der Reproduktion verbunden sind. Hierzu gehören die Großhirnrinde und hier speziell der präfrontale Teil, der Hippocampus, das Putamen und der Nucleus caudatus und verschiedene Mittelhirn- und Hirnstammbereiche (McEwen, 2002). Östrogen beeinflusst die Regulierung des serotonergen Systems in den Raphekernen des Mittelhirns, die Synapsenbildung in der CA1-Region des Hippocampus und das cholinerge System vorderer Hirnbereiche (McEwen, 2002). Trotz nachgewiesener trophischer Langzeitwirkungen von Östrogen auf das Gehirn ließen sich auf neurochemischer Ebene auch Kurzzeiteffekte belegen, die ausreichend sind, um Wirkungen auf das Arbeitsgedächtnis beobachten zu können (Duff und Hampson, 2000). Auch innerhalb des präfrontalen Kortex greift Östrogen in die verschiedenen Neurotransmittersysteme wie zum Beispiel das cholinerge, das serotonerge und das dopaminerge System ein. Wobei das letztere besonders relevant für arbeitsgedächtnisabhängige Funktionen ist (McEwen und Alves, 1999).

Bezüglich des cholinergen Systems wurden signifikante Veränderungen der Aktivität im basalen Vorderhirn, einer großen Afferenz zum frontalen Kortex, innerhalb von 6 bis 24 Stunden nach Östradiolgabe an ovariectomierte Ratten beobachtet (McEwen et al., 1987). Andere Studien mit Ratten ergaben, dass Östradiolspiegelveränderungen prompte Effekte auf die dendritischen Ausläuferzellen des Hippocampus und des cholinergen Systems des Vorderhirns bewirken (McEwen und Alves, 1999; McEwen et al., 1997). Eine tägliche Östradiolbehandlung gonadektomierter Ratten, über einen Zeitraum von drei Tagen bis zu einer Woche, bewirkte eine erhöhte Cholinacetyltransferaseaktivität im medialen preoptischen Gebiet und der kortikomedialen Amygdala (Luine et al., 1975). Bereits fünf Wochen nach einer Ovariectomie bei Ratten war eine erniedrigte hochaffine Cholinwiederaufnahme sowohl im frontalen Kortex als auch im Hippocampus zu beobachten, während eine Östrogensubstitution die Wiederaufnahme in beiden Regionen

erhöhte (Singh et al., 1994). Eine kurzzeitige Östrogengabe führte zu Verbesserungen cholinergischer Funktionen im basalen Vorderhirn und auch die längerfristige, kontinuierliche Gabe (sechs bis sieben Wochen) erhöhte die kaliumabhängige Acetylcholinabgabe im Hippocampus ovariectomierter Ratten. Dieser Effekt kehrte sich zudem nach Beendigung der Behandlung wieder um (Gabor et al., 2003). Während hohe Acetylcholinpiegel entscheidend für adäquate Aufmerksamkeit und erfolgreiche Gedächtniskodierung sind, scheint das Behalten von Erinnerungen durch eine erhöhte cholinerge Aktivität eher beeinträchtigt zu sein (Rogers und Kesner, 2003; Gais und Born, 2004). Bei dem Rattenversuch von Rogers und Kesner (2003) schien der Cholinesteraseinhibitor Physostigmin eine Unterbrechung des Konsolidierungsprozesses zu verursachen, während der Cholinantagonist Scopolamin die Enkodierung in den Unterregionen CA1 und CA3 des Hippocampus unterbrach. Diese Entdeckungen haben das Potential zu erklären, warum bei uns beispielsweise Östrogen in Bezug auf das Behalten verbaler Gedächtnisinhalte in der verzögert getesteten Variante wirkungslos blieb und gleichzeitig die unmittelbare Wiedergabe positiv beeinflusst werden konnte.

Es bestehen gut erforschte Zusammenhänge zwischen der Ausläuferzellplastizität im Hippocampus und der Steroidhormonspiegel sowohl bei undulierenden Werten als auch bei längerfristigen Erhöhungen.

Diese neuronale Plastizität scheint über glutamaterge Systeme durch Östrogen beeinflusst zu werden (Gazzaley et al., 2002). Glutamat und Glutamatrezeptoren sind dafür bekannt, eine wichtige exzitatorische Rolle im Gehirn zu spielen. Eine Östradiolbehandlung erhöht die Rezeptorbindungsstellenanzahl für NMDA ovariectomierter Ratten in der CA1-Schicht des Hippocampus, welche an Gedächtniskodierungen beteiligt ist (Cyr et al., 2001). Daniel et al. (2005) fanden heraus, dass Acetylcholin den östradiolinduzierten Anstieg hippocampaler NMDA-Rezeptorbindungsstellen durch M2-Muskarinrezeptoren bewirkt. Dieser ist mit verbessertem Arbeitsgedächtnis assoziiert. Interessanterweise konnten die Effekte durch eine nachfolgende Blockade der muscarinergen Acetylcholinrezeptoren unterdrückt werden.

Insgesamt sprechen diese Ergebnisse dafür, dass die östrogenverbundenen Verbesserungen der arbeitsgedächtnisabhängigen kognitiven Funktionen hauptsächlich durch erhöhte cholinerge Übertragungen, welche ihrerseits präfrontale in hippocampale Prozesse integrieren, vermittelt werden. Der Beitrag des Hippocampus zu Verarbeitungsprozessen des Arbeitsgedächtnisses und das primäre Ziel von Östrogen innerhalb dieser Wechselbeziehung scheinen hinreichend erläutert worden zu sein.

Unsere neuropsychologischen Ergebnisse sprechen in höherem Maße für eine Wirkung von Östrogen auf die kognitiven Funktionen, die typischerweise stärker auf Leistungen des präfrontalen Kortex als auf solche des Hippocampus zurückgeführt werden. Da es sich bei unserer Erhebung jedoch um eine relativ kleine Anzahl an beurteilten Probandinnen handelt, scheinen weitere, größer angelegte Forschungen erforderlich zu sein, um endgültige Aussagen treffen zu können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von zahlreichen vorangegangenen Studien und den Beobachtungen, dass Veränderungen von Sexualhormonspiegeln durch Hormontherapie, Operationen oder auch während des Menstruationszyklus kognitive Leistungen beeinflussen können, sollte in dieser Studie geklärt werden, unter welchen Voraussetzungen dieses geschieht, und vor allem, welche Regionen des Gehirns und welche kognitiven Teilbereiche genau betroffen sind.

Weil Frauen in der postmenopausalen Phase über sehr niedrige und schwankungsarme Östrogenspiegel verfügen, sind sie eine ideale Gruppe zur Messung von Auswirkungen dieses Hormons. Deshalb unterzog ich 14 gesunde postmenopausale Frauen sowohl nach dreitägiger Hormonbehandlung mit jeweils zwei Estradot-50-Pflastern – dieses hebt den Östrogenspiegel auf das Neunfache der Placebowerte an – als auch unter Placebobedingungen einer Testbatterie. Es wurden Tests über verschiedene kognitive Leistungen, insbesondere hippocampal und präfrontal kortikal betonte, und der EWL-K-Stimmungstest durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Östrogen die Testresultate verändert. So verbesserten sich unter Östrogeneinfluss vor allem kognitive Leistungen, welche vom präfrontalen Kortex abhängen. Das Herstellen einer richtigen Reihenfolge von Geschichteninhalten und Zahlen, als Test über das Arbeitsgedächtnis, konnte verbessert werden wie auch die Durchführung des Interferenztests, welcher ein Maß für Aufmerksamkeit darstellt. Bei der unmittelbaren Wiedergabe verbaler Gedächtnisinhalte konnte unter Östrogen eine höhere Anzahl an Fakten wiedergegeben werden. Die verzögerte Wiedergabe blieb unverändert und auch auf die Stimmung hatte die Östrogenverabreichung keinen Einfluss.

So bleibt festzustellen, dass kurzfristige Östrogenanwendungen zu kognitiven Veränderungen führen können und postmenopausale Frauen mit ihren natürlicherweise niedrigen Östrogenspiegeln im Bereich der präfrontal-kortikalen Leistungen davon profitieren können. Dies verlangt nach einer weiteren Verifizierung des Zeitfensters, in

dem die Substitution optimalerweise stattzufinden hat, sowie nach einer Klärung des ursächlichen Wirkmechanismus.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Awh E, Schumacher EH, Lauber E, Jonides J, Smith EE, Koeppel RA (1996). PET evidence for an amodal verbal working memory system. *Neuroimage* 3(2): 79-88.
2. Aylward M (1973). Plasma tryptophan levels and mental depression in postmenopausal subjects: Effects of oral piperazine-estron sulfat. *Int Res Commun Syst Med Sci* 1: 30-34.
3. Baddeley A (1986). *Your Memory*. Harmondsworth Middlesex: Penguin Books Ltd.
4. Baddeley A (1996). The fractionation of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 13468-13472.
5. Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D (1993). Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 269: 2637-2641.
6. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D (1999). Cognitive function and endogenous sex hormones in older women. *J Am Geriatr Soc* 47: 1289-1293.
7. Becker D, Creutzfeldt OD, Schwibbe M, Wuttke W (1982). Changes in physiological, EEG and psychological parameters in women during the spontaneous menstrual cycle and following oral contraceptives. *Psychoneuroendocrinology* 7: 75-90.
8. Bergman E, Fundin BT, Ulfhake B (1999). Effects of aging and axotomy on the expression of neurotrophin receptors in primary sensory neurons. *J Comp Neurol* 410: 368-386.
9. Berman KF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Danaceau MA, Van Horn JD, Esposito G, Ostrem JL, Weinberger DR (1997). Modulation of cognition-specific cortical activity bygonadal steroids: a positron-emission tomography study in women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94: 8836-8841.
10. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Koher WM (2001). Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 38: 137-146.
11. Bixo M, Backstrom T, Winblad B, Andersson A (1995). Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 55: 297-303.
12. Bortolani-Borgese D (2006). *Konzeptionelles Denken und Gedächtnis*.
13. Broverman DM, Vogel W, Klaiber EL, Majcher D, Shea D, Paul V (1981). Changes in cognitive task performance across the menstrual cycle. *J Comp Physiol* 95: 646-654.

14. Brugger P, Milicevic A, Regard M, Cook ND (1993). Random-number generation and the menstrual cycle: preliminary evidence for a premenstrual alteration of frontal lobe functioning. *Percept Mot Skills* 77: 915-921.
15. Buckner RL, Kelley WM, Petersen SE (1999). Frontal cortex contributes to human memory formation. *Nat. Neurosci.* 2: 311-314.
16. Buckwalter JG, Crooks VC, Robins SB, Petitti DB (2004). Hormone use and cognitive performance in women of advanced age. *J Am Geriatr Soc* 52: 182-186.
17. Campbell S, Whitehead M (1977). Estrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 4: 31-47.
18. Canavan AG, Passingham RE, Marsden CD, Quinn N, Wyke M, Polkey CE (1989). Department of Experimental Psychology, Oxford, U.K. Sequence ability in parkinsonians, patients with frontal lobe lesions and patients who have undergone unilateral temporal lobectomies. *Neuropsychologia* 27(6):787-98.
19. Carlson LE, Sherwin BB (1998). Steroid hormones, memory and mood in a healthy elderly population. *Psychoneuroendocrinology* 23: 583-603.
20. Carlson LE, Sherwin BB (2000). Higher levels of plasma estradiol and testosterone in healthy elderly men compared with age-matched women may protect aspects of explicit memory. *Menopause* 7: 168-77.
21. Clayton AH, Clavet GJ, McGarvey EL, Warnock JK, Weiss K (1999). Assessment of sexual functioning during the menstrual cycle. *J Sex Marital Ther* 25: 281-291.
22. Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, & Noll DC (1997). Temporal dynamics of brain activity during a working memory task. *Nature*, 386:604-608.
23. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 114: 2095-2122.
24. Courtney SM, Ungerleider LG, Haxby KK, Kaxby JV (1997) Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* 386, 608-611.
25. Craig MC, Maki PM, Murphy DG (2005). The Women's Health Initiative Memory Study: findings and implications for treatment. *Lancet Neurol.* 2005 Mar;4(3): 190-4
26. Cyr M, Ghribi O, Thibault C, Morissette M, Landry M, Di PT (2001). Ovarian steroids and selective estrogen receptor modulators activity on rat brain NMDA and AMPA receptors. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 37: 153-161.

27. Daniel JM, Fader AJ, Spencer AL, Dohanich GP (1997). Estrogen enhances performance of female rats during acquisition of a radial arm maze. *Horm Behav* 32(3): 217-25.
28. Daniel JM, Hulst JL, Lee CD (2005). Role of hippocampal M2 muscarinic receptors in the estrogen-induced enhancement of working memory. *Neuroscience* 132: 57-64.
29. D'Eposito M, Postle BR (1999). The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 37: 1303-1315.
30. Desmond NL, Levy WB (1997). Ovarian steroidal control of connectivity in the female hippocampus: an overview of recent experimental findings and speculations on its functional consequences. *Hippocampus* 7: 239-245.
31. Dietrich T, Krings T, Neulen J, Willmes K, Erberich S, Thron A, Sturm W (2001). Effects of blood estrogen level on cortical activation patterns during cognitive activation as measured by functional MRI. *Neuroimage* 13: 425-432.
32. Dorsch. *Psychologisches Wörterbuch* (1998): 845
33. Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ, McCleary CA, Brown WS, Smith CA, Rizzo AA, Murdock GA, Buckwalter JG (2000). Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology* 54: 599-603.
34. Duff SJ, Hampson E (2000). A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Horm Behav* 38: 262-276.
35. Duka T, Tasker R, McGowan JF (2000). The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly females. *Psychopharmacology* 149: 129-139.
36. Dunbar K, MacLeod CM (1984). A horse race of a different color: Stroop interference patterns with transformed words. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 10 (5): 622-39.
37. Espeland MA, Rapp, SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J (2004). Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: women's health initiative memory study. *J. Am. Med. Assoc.* 291: 2959-2968.
38. Fader AJ, Johnson PE, Dohanich GP (1999). Estrogen improves working but not reference memory and prevents amnesic effects of scopolamine of a radial-arm maze. *Pharmacol Biochem Behav* 62(4): 711-7.
39. Fletcher PC, Henson RN (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124: 849-881.
40. Frisk V, Milner B (1990). The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia* 28: 349-359.

41. Frye CA (1995). Estrus-associated decrements in a water maze task are limited to acquisition. *Physiol Behav* 57: 5-14.
42. Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral frontal cortex. *J. Neuropsychol.* 61: 331-349.
43. Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1993). Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic scotomas. *J. Neurosci.* 13: 1479-1497.
44. Fuster JM, Alexander GE (1971). Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173: 652-654.
45. Gabor R, Nagle R, Johnson DA, Gibbs RB (2003). Estrogen enhances potassium-stimulated acetylcholine release in the rat hippocampus. *Brain Res.* 962: 244-247.
46. Gais S, Born J (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 2140-2144.
47. Gazzaley A, Kay S, Benson DL (2002). Dendritic spine plasticity in hippocampus. *Neuroscience* 111: 853-862.
48. Gibbs RB, Hersh A, Pfaff DW (1994). Effects of estrogen replacement on the relative levels of choline acetyltransferase, trkA and nerve growth factor messenger RNA's in the basal forebrain and hippocampal formation of adult rats. *Exp Neurol* 129: 70-80.
49. Gibbs RB, Hashash A, Johnson DA (1997). Effects of estrogen on potassium-stimulated acetylcholine release in the hippocampus and overlying cortex of adult rats. *Brain Res* 749: 143-146.
50. Golden CJ (1975). The measurement of creativity by the Stroop Color and Word Test. *J. Pers. Assess.* 39: 502-506.
51. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, McEwen BS (1990). Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 10: 1286-1291.
52. Graham EA und Glasser M (1985). Relationship of pregnanediol level to cognitive behavior and mood. *Psychosom Med* 47: 26-34.
53. Grigorova M, Sherwin BB (2006). No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric* 9(3): 181-94.
54. Gross CG (1963). A comparison of the effects of partial and total lateral frontal lesions on test performance by monkeys. *J. Comp.Physiol.Psychol.* 56: 41-47.
55. Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Waclawiw M, Cannon RO 3rd (1997). The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* Nov 4;96(9): 2795-801.

56. Hampson E (1990). Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn* 14: 26-43.
57. Hao J, Rapp PR, Leffler AE, Janssen WG, Lou W, McKay H, Roberts JA, Wearne SL, Hof PR, Morrison JH (2006). Estrogen alters spine number and morphology in prefrontal cortex of aged female rhesus monkeys. *J Neurosci* 26: 2571-2578.
58. Hao J, Rapp PR, Janssen WG, Lou W, Lasley BL, Hof PR, Morrison JH (2007). Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104(27): 11465-70.
59. Harvey SM (1987). Female sexual behavior: fluctuations during the menstrual cycle. *J Psychosom Res* 31: 101-110.
60. Hausmann M, Slabbekoorn D, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Gunturkun O (2000). Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. *Behav Neurosci* 114: 1245-1250.
61. Henderson VW (2005). Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 138: 1031-1039.
62. Hogervorst E, Boshuisen M, Ridel W, Willeken C, Jolles J (1998). The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in elderly women. *Psychoneuroendocrinology* 24: 43-68.
63. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J (2000). The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in postmenopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 101: 485-512.
64. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F (2002). Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 3.
65. Hoppe CD, Muller UD, Werheid KD, Thone AD, von Cramon YD (2000). Digit Ordering Test: clinical, psychometric, and experimental evaluation of a verbal working memory test. *Clin. Neuropsychol.* 14: 38-55.
66. Hu Y, Zhang QY, Hou TT, Xin HL, Zheng HC, Rahman K, Qin LP (2007). Estrogen-like activities in *Vitex* species from China determined by a cell based proliferation assay. *Pharmazie*, 62(11): 872-5.
67. Islam F, Sparkes C, Roodenrys S, Astheimer L (2008). Short-term changes in endogenous estrogen levels and consumption of soy isoflavones affect working and verbal memory in young adult females. *Nutr Neurosci*. 2008 Dec;11(6): 251-62.
68. Janke W, Debus G. (1978). Die Eigenschaftswörterliste EWL. Eine mehrdimensionale Methode zur Beschreibung von Aspekten des Befindens. Hogrefe, Göttingen, Germany.

69. Janowsky JS, Chavez B, Orwoll E (2000). Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci* 12: 407-414.
70. Jeziersky MK, Sohrabji F (2001). Neurotrophin expression in the reproductively senescent forebrain is refractory to estrogen stimulation. *Neurobiol Aging* 22: 311-321.
71. Joffe H, Hall JE, Gruber S, Sarmiento IA, Cohen LS, Yurgelun-Todd D, Martin KA (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause* 13: 411-422.
72. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W (1979). Estrogen therapy for severe, persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry* 36: 550-554.
73. Keenan PA, Ezzat WH, Ginsburg K, Moore GJ (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology* 26: 577-590.
74. Keil K, Baldo J, Kaplan E, Kramer J, Delis DC (2005). Role of frontal cortex in inferential reasoning: evidence from the word context test. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 11: 426-433.
75. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y, Moriarty D (1972). Effects of estrogen therapy on plasma MAO activity and EEG driving responses of depressed women. *Am J Psychiatry* 128(12): 1492-8.
76. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y (1979). Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry* 36(5): 550-4.
77. Kolb B, Whishaw IQ (1996). *Neuropsychologie*. Berlin: Springer Verlag.
78. Krug R, Finn M, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J (1996). Jealousy, general creativity and coping with social frustration during the menstrual cycle. *Arch Sex Behav* 24: 181-199.
79. Krug R, Mölle M, Fehm HL, Born J (1999). Variations across the menstrual cycle 49 in EEG Activity during thinking and mental relaxation. *Journal of Psychophysiology JOP* 13 (3),1999: 163-172.
80. Krug R, Mölle M, Dodt C, Fehm HL, Born J (2003). Acute influences of estrogen and testosterone on divergent and convergent thinking in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology* 28: 1538-1545.
81. Kubota K, Niki H (1971). Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J. Neurophysiol.* 34: 337-347.
82. Langenecker SA, Nielson KA, Rao SM (2004). fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage* 21: 192-200.

83. Lauersen NH (1985). Recognition and treatment of premenstrual syndrome. *Nurse Pract* 10: 11-20.
84. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD (2001). Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and metaanalysis. *JAMA* 285: 1489-1499.
85. LeBlanc ES, Neiss MB, Carello PE, Samuels MH, Janowsky JS. Hot flashes and estrogen therapy do not influence cognition in early menopausal women. *Menopause*. 2007 Mar-Apr;14(2): 191-202.
86. Lee SJ, McEwen BS (2001). Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogens and their therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 569-591.
87. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K (2008). Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 23(1): CD003122.
88. Limosin F, Ades J (2001). Psychiatric and psychological aspects of premenstrual syndrome. *Encephale* 27: 501-508.
89. Low LF, Anstey KJ (2006). Hormone replacement therapy and cognitive performance in postmenopausal women--a review by cognitive domain. *Neurosci Biobehav Rev* 30(1): 66-84.
90. Loy R, Gerlach JL, McEwen BS (1988). Autoradiographic localization of estradiol-binding neurons in the rat hippocampal formation and entorhinal cortex. *Brain Res* 467: 245-251.
91. Luine VN, Khylichevskaya RI, McEwen BS (1975). Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and cholin acetylase in rat brain. *Brain Res* 86: 293-306.
92. Luine VN, McEwen BS (1977). Effect of oestradiol on turnover of type A monoamine oxidase in brain. *J Neurochem*. 28(6): 1221-7.
93. MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, Mathias J, Ramsay EN, Ryan P, Stocks NP, Taylor AW (2006). Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years. *Menopause* 13: 28-36.
94. Maki PM (2006). Hormone therapy and cognitive function: is there a critical period for benefit? *Neuroscience*.
95. Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR (2003). Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron* 37: 171-180.
96. Matteo S und Rissman EF (1984). Increased sexual activity during the midcycle portion of the human menstrual cycle. *Horm Behav* 18: 249-255.
97. McCormick CM und Teillon SM (2001). Menstrual cycle variation in spatial ability: relation to salivary cortisol levels. *Horm Behav* 39: 29-38.

98. McEwen BS, Luine V, Fischette C (1987). Developmental actions of hormones: From receptors to function. *From Message to Mind*: 272-287. Sinauer Associates, Sutherland, MA.
99. McEwen BS, Woolley CS (1994). Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain. *Exp Gerontol* 29: 431-436.
100. McEwen BS, Gould E, Orchinik M, Weiland NG, Woolley CS (1995). Oestrogens and the structural and functional plasticity of neurons: implications for memory, ageing and neurodegenerative processes. *Ciba Found Symp* 195; 191: 52-66.
101. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG (1997). Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging. *Neurology* 48: S8-S15.
102. McEwen BS, Alves S (1999). Estrogen action in the central nervous system. *Endocr. Rev.* 20: 279-307.
103. McEwen BS (2002). Estrogen action throughout the brain. *Recent Prog Horm Res* 57: 357-384.
104. Mc Kinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG (1992). The normal menopause transition. *Maturitas* 14: 103-115.
105. McNair DM, Lorr M, Doppleman LF (1971). EITS – manual for Profile of Mood States. San Diego, California: Educational and Industrial Testing Service.
106. Meuwissen I und Over R (1992). Sexual arousal across phases of the human menstrual cycle. *Arch Sex Behav* 21: 101-119.
107. Miller BL, Cummings JL (1999). *The human frontal lobes – Function and Disorders*. Guilford New York: 321-344.
108. Miller KJ (2003). The other side of estrogen replacement therapy: outcome study results of mood improvement in estrogen users and nonusers. *Curr. Psychiatry Rep.* 5: 439-444.
109. Milner (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br. Med Bull* 27: 272-277.
110. Milner B, Squire LR, Kandel ER (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20: 445-468.
111. Miskin M, Manning FJ (1978). Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Research* 143: 313-323.
112. Mitchell JL, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Palta M, Nondahl DM (2003). Postmenopausal hormone therapy and its association with cognitive impairment. *Arch Intern Med* 163: 2485-2490.

113. Mölle M, Marshall L, Wolf B, Fehm HL, Born J (1999). EEG complexity and performance measures of creative thinking. *Psychophysiology* 36: 95-104.
114. Moscovitch M, Craik FI, McDowd JM (1994). Contributions of surface and conceptual information to performance on implicit and explicit memory tasks. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 20(4): 864-75.
115. Murphy DD, Segal M (1996). Regulation of dendritic spine density in cultured rat hippocampal neurons by steroid hormones. *Neurosci* 16: 4059-4068.
116. O'Neal MF, Means LW, Poole MC, Hamm RJ (1996). Estrogen affects performance of ovariectomized rats in a two-choice water-escape working memory task. *Psychoneuroendocrinology* 21(1): 51-65.
117. Osterlund MK, Hurd YL (2001). Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 64: 251-267.
118. Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 28: 1021-1034.
119. Owen AM, Sahakian BJ, Semple J, Polkey CE, Robbins TW (1995). Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia* 33: 1-24.
120. Owen AM, Morris RG, Shakian BJ, Polkey CE, Robbins TW (1996). Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain* 119: 1597-1615.
121. Owen AM, Herrod NJ, Menon DK, Clark JC, Downey SP, Carpenter TA, Minhas PS, Turkheimer FE, Williams EJ, Robbins TW, Sahakian BJ, Petrides M, Pickard JD (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 11: 567-574.
122. Parlee MB (1983). Menstrual rhythms in sensory processes: a review of fluctuations in vision, olfaction, audition, taste, and touch. *Psychol Bull* 93: 539-548.
123. Passingham R (1975). Delayed matching after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res.* 92: 89-102.
124. Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC (1993b). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci* 90: 878-882.
125. Petrides M (1995a). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 769: 85-96.

126. Petrides M (1995b). Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J. Neurosci.* 15: 359-375.
127. Phillips S, Sherwin BB (1992). Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 17: 485-495.
128. Phillips SM, Sherwin BB (1992). Variations in memory function and sex steroid hormones across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 17: 497-506.
129. Pigott S, Milner B (1993). Memory for different aspects of complex visual scenes after unilateral temporal- or frontal-lobe resection. *Neuropsychologia* 31(1): 1-15.
130. Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, Helenius H, Irjala K, Erkkola R (1998). The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: a randomized, double-blind, cross-over trial in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 91: 459-466.
131. Postle BR, Berger JS, D'Esposito (1999). Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 12959-12964.
132. Rapp PR, Morrison JH, Roberts JA (2003). Cyclic estrogen replacement improves cognitive function in aged ovariectomized rhesus monkeys. *J Neurosci* 23: 5708-5714.
133. Resnick SM, Coker LH, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA (2003). The Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline. *Clin Trials* 1(5): 440-50.
134. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, Granek IA, Hogan P, Ockene JK, Shumaker SA, Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators (2006). Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May; 91(5): 1802-10.
135. Roberts C, Boyd DF, Middlemiss DN, Routledge C (1999). Enhancement of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor antagonist effects on extracellular 5-HT levels in the guinea-pig brain following concurrent 5-HT_{1A} or 5-HT re-uptake site blockade. *Neuropharmacology* 38(9): 1409-19.
136. Rogers JL, Kesner RP (2003). Cholinergic modulation of the hippocampus during encoding and retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.* 80: 332-342.
137. Romine CB, Reynolds CR (2004). Sequential memory: a developmental perspective on its relation to frontal lobe functioning. *Neuropsychol. Rev.* 14: 43-64.
138. Rosenberg L und Park S (2002). Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 27: 835-841.
139. Rudick CN, Woolley CS (2001). Estrogen regulates functional inhibition of hippocampal CA1 pyramidal cells in the adult female rat. *J Neurosci* 21: 6532-6543.

140. Schiff R, Bulpitt CJ, Wesnes KA, Rajkumar C (2005). Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 30: 309-315.
141. Schneider MA, Brotherton PL, Hailes J (1977). The effect of exogenous estrogens on depression in menopausal women. *Med J Austr* 2: 162-253.
142. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, et al. (1997). Estrogen replacement and the response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *AM J Geriatr Psychiatry* 5: 97-106.
143. Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Smith H, White D (1981). Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychosom Med* 43: 199-214.
144. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE, Constable RT, Naftolin F, Palter SF, Marchione KE, Katz L, Shankweiler DP, Fletcher JM, Lacadie C, Keltz M, Gore JC (1999). Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *J. Am. Med. Assoc.* 281: 1197-1202.
145. Sherwin BB, Gelfant MM (1987). The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med* 49: 397-409.
146. Sherwin BB (1988a). Estrogen and cognitive functioning in women. *Soc Exp Biol Med* 217: 17-22.
147. Sherwin BB (1988b). Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 10: 325-335.
148. Sherwin BB, Phillips S (1990). Estrogen and cognitive functioning in surgically postmenopausal women. *Ann N Y Acad Sci* 592: 474-475.
149. Sherwin BB (1994). Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women. *Exp Gerontol* 29: 423-430.
150. Sherwin BB (1996). Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 87: 20S-26S.
151. Sherwin BB, Tulandi T (1996). „Add-back“ estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin releasing-hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2545-2549.
152. Sherwin BS (2003). Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev* 24: 133-51.
153. Sherwin BB (2005). Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Horm. Behav.* 47: 371-375.

154. Sherwin BB (2006). Estrogen and cognitive aging women. *Neuroscience* 138: 1021-1026.
155. Sherwin BB (2007). The critical period hypothesis: can it explain discrepancies in the oestrogen-cognition literature? *J Neuroendocrinol* 19: 77-81.
156. Sherwin BB, Henry JF (2008). Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front Neuroendocrinol* 29(1): 88-113.
157. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I (1997). Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 388: 507-525.
158. Shughrue PJ, Scrimo PJ, Merchenthaler I (2000). Estrogen binding and estrogen receptor characterization (ER and ER) in the cholinergic neurons of the rat basal forebrain. *Neuroscience* 96: 41-49.
159. Shumaker EH, Lauber E, Awh E, Jonides J, Smith EE, Koeppe RA (1996). PET evidence for an amodal verbal working memory system. *Neuroimage* 3: 79-88.
160. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators (2003). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 28; 289(20): 2651-62.
161. Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW (1990): Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: An in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 294: 76-95.
162. Simpkins JW, Singh M (2004). Consortium for the assessment of research on progestins and estrogens (CARPE) Fort Worth, Texas August 1–3, 2003. *J. Womens Health (Larchmt.)* 13: 1165-1168.
163. Simpson ER (2002). Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 77 Suppl 4: 6-10.
164. Singh M, Meyer EM, Simpkins JW (1993). Ovariectomy reduces ChAT activity and NGF mRNA levels in the frontal cortex and hippocampus of the female Sprague-Dawley rats. *Neurosci Abstr* 14: 254.
165. Singh M, Meyer EM, Millard WJ, Simpkins JW (1994). Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 644: 305-312.
166. Sinopoli KJ, Floresco SB, Galea LA (2006). Systemic and local administration of estradiol into the prefrontal cortex or hippocampus differentially alters working memory. *Neurobiol Learn Mem.* 86: 293-304.

167. Smith ML, Milner B (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia* 19(6): 781-93.
168. Smith EE, Jonides J, Koeppe RA (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb. Cortex* 6: 205-214.
169. Smith EE, Jonides J (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283: 1657-1661.
170. Solis-Ortiz S, Ramos J, Arce C, Guevara MA, Corsi-Cabrera M (1994). EEG oscillations during menstrual cycle. *Int J Neurosci* 76: 279-292.
171. Spiers HJ, Maguire EA, Burgess N (2001). Hippocampal amnesia. *Neurocase* 7: 357-382.
172. Squire LR (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev.* 99: 195-231.
173. Squire LR, Knowlton B, Musen G (1993). The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol.* 44: 453-95.
174. Squire LR, Stark CE, Clark RE (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 279-306.
175. Stangl-Taller W (2006). Neuropsychologische Gedächtnisstudien. (On-line). Available: <http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at/GEDAECHTNIS/Gedaechtnisstudien.shtml>
176. Stanislaw H und Rice FJ (1988). Correlation between sexual desire and menstrual cycle characteristics. *Arch Sex Behav* 17: 499-508.
177. Strauß B, Appelt H (1988). Der Menstruationszyklus der Frau – physische Begleiterscheinungen und deren Determinanten. *Psychoendokrinologische Gynäkologie*, edited by G.Martius. Stuttgart: Enke Verlag: 66-67.
178. Stroop JR (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*: 18, 643-662.
179. Swain SA, Polkey CE, Bullock P, Morris RG (1998). Recognition memory and memory for order in script-based stories following frontal lobe excisions. *Cortex* 34: 25-45.
180. Tang Y, Janssen WG, Hao J, Roberts JA, McKay H, Lasley B, Allen PB, Greengard P, Rapp PR, Kordower JH, Hof PR, Morrison JH (2004). Estrogen replacement increases spinophilin-immunoreactive spine number in the prefrontal cortex of female rhesus monkeys. *Cereb. Cortex* 14: 215-223.
181. Terasawn E, Timiras P (1968). Electrical activity during the estrous cycle of the rat: cyclic changes in limbic structures. *Endocrinology* 83: 201-216.

182. Thiels E, Barrionuevo G, Berger TW (1994). Excitatory stimulation during postsynaptic inhibition induces long-term depression in hippocampus in vivo. *J Neurophysiol* 72: 3009-16.
183. Toran-Allerand CD (1996). Mechanisms of estrogen action during neural development: mediation by interactions with the neurotrophins and their receptors? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 56(1-6 Spec No): 169-78.
184. Toran-Allerand CD, Singh M, Sétáló G (1999). Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players in an old story. *Front Neuroendocrinol* 20: 97-121.
185. Tulving E, Habib R, Nyberg L, Lepage M, McIntosh AR (1999). Positron emission tomography correlations in and beyond medial temporal lobes. *Hippocampus.* 9(1): 71-82.
186. Wechsler D (1981). *The Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual.* Psychological Corp., New York.
187. Weiland NG (1992). Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus. *Endocrinology* 131: 662-668.
188. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, Meredith SK, Martin J, Meadde TW; WISDOM team (2008). Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008 Aug 21; 337:a1190.doi: 10.1136/bmj.a1190.
189. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (2003). *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, PA.
190. Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Torber S, McEwen BS, Kirschbaum C (1999). Two weeks of transdermal estradiol treatment in postmenopausal elderly women and its effects on memory and mood: verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol levels. *Psychoneuroendocrinology*, 24(7): 727-741.
191. Wolf OT, Heinrich AB, Hanstein B, Kirschbaum C (2005). Estradiol or estradiol/progesterone treatment in older women: no strong effects on cognition. *Neurobiol. Aging* 26: 1029-1033.
192. Woolley CS, Gould E, Frankfurt M, McEwen BS (1990). Naturally occurring fluctuation in dendritic spine density on adult hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 10: 4035-4039.
193. Woolley CS, McEwen BS (1992). Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci* 1992 Jul; 12(7): 2549-54.
194. Woolley C, McEwen BS (1994). Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor dependent mechanism. *J Neurosci* 14: 7680-7687.

195. Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA (1997). Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci* 17(1): 1848-1859.

7 DANKSAGUNG

Danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Jan Born für die Bereitstellung des Themas und des Arbeitsplatzes und für die Hilfestellung und Unterstützung während der Durchführung der Studie.

Des weiteren gilt mein Dank vor allem Dr. Rosemarie Krug für die gute Betreuung und die Anleitung zur praktischen Durchführung sowie für die Unterstützung und die hilfreichen Korrekturen bei der Entstehung dieser Arbeit.

Dr. Björn Rasch danke ich ebenfalls für konstruktive Unterstützung bei der Entstehung der Arbeit.

Christiane Otten danke ich für die Auswertung der Blutproben.

Bei Anja Otterbein bedanke ich mich für die organisatorische Unterstützung sowie ihre kompetente und hilfreiche Art.

Dem gesamten Team der Klinischen Forschergruppe Neuroendokrinologie schulde ich Dank für die tatkräftige Unterstützung und das angenehme Arbeitsklima.

Ich danke Markus für seine allumfassende Unterstützung und Hilfe.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern Ulrike und Michael Schnabel für die Ermöglichung des Studiums und dafür, dass ich mich immer hundertprozentig auf sie verlassen konnte und kann.

8 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Geburtsdatum 29.10.1979
Geburtsort Hannover
Familienstand ledig

Schulbildung

1986 - 1990 Grundschole Niedernwöhren
1990 - 1992 Orientierungsstufe Helpsen
1992 – 1999 Ratsgymnasium Stadthagen
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/1999 - 03/2002 Studium der Humanmedizin, Philippsuniversität zu Marburg
03/2002 Ärztliche Vorprüfung
04/2002 - 12/2006 Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
03/2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Dissertation

2003 Beginn der Dissertationsarbeit „Eine dreitägige Östrogenbehandlung verbessert präfrontal-kortikal abhängige kognitive Funktionen – eine Studie mit postmenopausalen Frauen“
Betreuerin: Dr. Rosemarie Krug
Doktorvater: Prof. Dr. J. Born, Direktor des Instituts für Neuroendokrinologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Berufsausbildung

09/2002 Abschluss der Ausbildung zur Rettungssanitäterin an der DRK-
Rettungsschule Niedersachsen

Berufliche Laufbahn

03/2007 – 10/2008 Assistenzärztin in der Weiterbildung der Fachabteilung Gynäkologie
und Geburtshilfe des Gemeinschaftskrankenhauses Herdecke unter
der Leitung von Chefarzt Dr. med. A. Ast

seit 11/2008 Assistenzärztin in der Weiterbildung der Fachabteilung für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Ev. Krankenhauses Hamm
gGmbH unter der Leitung von Dr. med. G. Meyer und Dr. med. S.
Fix