

Aus der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Jens U. Marquardt

**Die Wirkung von transdermalem Östrogen und
intranasalem Insulin auf die kognitiven Leistungen
junger Männer**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
—aus der Sektion Medizin—

vorgelegt von

Laura Beier

aus Berlin

Lübeck 2019

Berichtersteller/Berichterstellerin: 1. Prof. Dr. Manfred Hallschmid

2. Priv-Doz. Dr. med. Matthias Nitschke

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.06.2020

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Der Wissenschaft gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	7
1.1	Die unterschiedlichen Formen des Gedächtnisses.....	9
1.1.1	Kognition.....	9
1.1.2	Gedächtnis.....	9
1.1.2.1	Das deklarative Gedächtnis.....	10
1.1.2.2	Das non-deklarative Gedächtnis.....	11
1.1.3	Kognitive Funktionen des mesiotemporalen Systems.....	12
1.1.4	Kognitive Funktionen des präfrontalen Kortex.....	13
1.2	Östrogene und ihre Wirkungsweise.....	13
1.2.1	Die Physiologie der Östrogene.....	13
1.2.1.1	Produktion und Wirkungsweise von Östrogenen im weiblichen Organismus.....	14
1.2.1.2	Östrogene im Verlauf des Menstruationszyklus.....	15
1.2.1.3	Östrogene während des Klimakteriums.....	16
1.2.1.4	Produktion von Östrogenen im männlichen Organismus.....	18
1.2.1.5	Zentralnervöse Östrogenrezeptoren.....	18
1.2.2	Östrogen und Kognition.....	19
1.2.2.1	Der Auf- und Abbau von Synapsen im Gehirn.....	19
1.2.2.2	Östrogen und Kognition bei Frauen.....	20
1.2.2.3	Östrogen und Kognition bei Männern.....	21
1.2.2.4	Testosteron und Kognition.....	22
1.3	Insulin und seine Wirkungsweise.....	23
1.3.1	Die Produktion von Insulin.....	23
1.3.2	Intranasale Insulinapplikation.....	24
1.3.3	Die Wirkung von Insulin auf das Gehirn.....	24
1.3.3.1	Die Verteilung der Insulinrezeptoren im Gehirn.....	24
1.3.3.2	Insulin und Gedächtnis.....	26
1.3.3.3	Geschlechtsabhängige Effekte von Insulin auf kognitive Leistungen.....	27
2	FRAGESTELLUNG.....	28
3	MATERIAL UND METHODEN.....	29
3.1	Probanden.....	29
3.2	Studienplan und -ablauf.....	30
3.3	Kognitive Tests.....	34
3.3.1	Kreativität.....	34
3.3.2	Mathematisches Denken.....	36
3.3.3	Gedächtnis.....	36
3.3.3.1	Räumliches deklaratives Gedächtnis (Memory).....	36
3.3.3.2	Verbales Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Wiedererkennen (VLMT).....	37

3.3.3.3	Arbeitsgedächtnis (Digit Span)	38
3.3.3.4	Selektive Aufmerksamkeit (Stroop)	38
3.4	Bestimmung von Östradiol und Testosteron	39
3.5	Statistische Analysen	39
4	ERGEBNISSE	41
4.1	Hormonkonzentrationen im Verlauf	41
4.2	Kreativität	43
4.3	Mathematisches Denken	46
4.4	Gedächtnis	48
4.4.1	Räumliches deklaratives Gedächtnis (Memory)	48
4.4.2	Verbales Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Wiedererkennen (VLMT)	49
4.4.3	Arbeitsgedächtnis (Digit Span)	54
4.4.4	Selektive Aufmerksamkeit (Stroop)	58
4.5	Stimmung (MDBF)	60
5	DISKUSSION	61
5.1	Wirkung von Insulin und Östrogen in den einzelnen kognitiven Tests	62
5.1.1	Kreativität und mathematisches Denken	62
5.1.2	Gedächtnis und selektive Aufmerksamkeit	64
5.2	Limitationen	66
5.2.1	Wechselwirkung der Hormone und zeitliche Aspekte	66
5.2.2	Methodisch-technische Aspekte	67
5.3	Fazit	68
6	ZUSAMMENFASSUNG	70
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
8	TABELLENVERZEICHNIS	74
9	LITERATURVERZEICHNIS	75
10	DANKSAGUNGEN	85
11	LEBENS LAUF	86
12	ANHANG	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µg	Mikrogramm
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
C°	Grad Celsius
CA	Cornu Ammonis
ca.	circa
df	Freiheitsgrad
DG	Deklaratives Gedächtnis
ER	Estrogen Receptor
ERT	Estrogen Replacement Therapy ?
et al.	et alii
EWL-K	Eigenschaftswörterliste, Kurzform
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GABA	Gamma-aminobutyric-acid (Gamma-Aminobuttersäure)
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HGH	Human Growth Hormone
IE	Internationale Einheiten
INR	International Normalised Ratio

I	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
IPCC	lateraler Präfrontaler Cortex
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n. s.	nicht signifikant
ng	Nanogramm
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p	Wahrscheinlichkeit
PFK	präfrontaler Kortex
pg	Pikogramm
PTT	Partial Thromboplastin Time (partielle Thromboplastinzeit)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SHBG	Sex hormone binding globuline
SPWM	Spatial Working Memory task
Tab.	Tabelle
TSH	Thyroidea-stimulating-hormone
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WMS	Wechsler Memory Scale
WMS-R	Wechsler Memory Scale-Revised
Y-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

Zwischen Männern und Frauen, also zwischen den traditionellen Geschlechtern, gibt es einige Unterschiede in Bezug auf die verschiedenen kognitiven Fähigkeiten. Dies ist eine Schlussfolgerung aus vielen Untersuchungen und Studien, in denen bestimmte Gedächtnisleistungen überprüft und dabei geschlechtsspezifische Unterschiede aufgedeckt worden sind. So neigen Frauen eher dazu, bei verbalen Aufgaben bessere Ergebnisse zu erzielen, wohingegen Männer bei visuell-räumlichen Fertigkeiten besser abschneiden (Weiss et al. 2003).

Ursächlich für diesen kognitiven Geschlechtsdimorphismus könnte die unterschiedliche Sekretion von Sexualhormonen in den beiden Geschlechtern sein. Vor allem dem Östrogen scheint hierbei eine besondere Bedeutung zuzukommen: Neben den Reproduktionsprozessen zeigen sich auch die kognitiven Abläufe durch dieses Hormon beeinflussbar. Insbesondere der Hippocampus als wichtiges Substrat des deklarativen Gedächtnisses (Squire 1992) sowie laut neueren Studien auch der präfrontale Kortex (PFC) als entscheidender Regulator des Arbeitsgedächtnisses sind von den regulierenden Funktionen des Östrogens betroffen (Kugaya et al. 2003; Krug et al. 2006). Es gibt einige Studien, die darauf hinweisen, dass Frauen in den verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus unterschiedliche kognitive Leistungen zeigen (Hampson 1990): Während der präovulatorischen Phase, welche sich durch ein hohes endogenes Östrogenniveau auszeichnet, sind dabei die verbalen Fähigkeiten besonders ausgeprägt. Diese verschlechtern sich wiederum während der späten Lutealphase, welche auch gleichzeitig mit einem erniedrigten Östrogenspiegel einhergeht. Mit Fertigkeiten, die das räumliche Gedächtnis abbilden, verhält es sich dahingegen genau umgekehrt. Es scheint also einen Zusammenhang zwischen dem endogenen Östrogenspiegel und den kognitiven Fähigkeiten zu geben. Bislang wurden bereits mehrere Tierstudien sowie Untersuchungen an Frauen, insbesondere postmenopausalen Frauen, durchgeführt, in denen durch externe Zufuhr von

Östrogen eine Veränderung des Östrogenspiegels erwirkt wurde (Hao et al. 2006; Sherwin und Gelfand 1985). Auch einige wenige Studien, die die kognitiven Fähigkeiten von Männern unter Östrogengabe untersuchten, sind zu finden (Friedman 2000; Sherwin et al. 2011).

Neben dem für Reproduktionsprozesse relevanten Östrogen hat sich das primär für seine metabolischen Effekte bekannte Peptidhormon Insulin als wichtiger Neuromodulator mit Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten herausgestellt. Studien haben gezeigt, dass Probanden nach Insulingabe deutliche Gedächtnisverbesserungen aufwiesen. Insbesondere Hippocampus-abhängige Gedächtnisfunktionen, also diejenigen, die dem deklarativen Gedächtnis zugeordnet werden, verbessern sich durch dieses Hormon (Kern et al. 2001). Gedächtnisverbesserungen fanden jedoch nicht nur nach intravenöser, sondern auch nach intranasaler Verabreichung statt (Benedict et al. 2004; Benedict et al. 2007a). Weiterhin konnten positive kognitive Veränderungen sowohl bei psychisch Gesunden als auch bei psychisch Erkrankten wie beispielsweise bei Probanden, die an einer Bipolaren Störung erkrankt waren, festgestellt werden (McIntyre et al. 2012). Einige Studien legten die Vermutung nahe, dass je nach Geschlecht andere Gedächtnisprozesse durch das Hormon beeinflusst werden: So zeigten Frauen Verbesserungen im Bereich des verbalen und des Arbeitsgedächtnisses, Männer hingegen nicht (Benedict et al. 2008).

In der vorliegenden Studie sollten die akuten Wirkungen von Östrogen und Insulin auf die kognitiven Leistungen von jungen, gesunden Männern untersucht werden, wobei insbesondere mögliche Interaktionen zwischen beiden Hormonen von Interesse waren. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Frage, ob Männer unter Östrogengabe eine Verbesserung im Bereich der verbalen Fertigkeiten aufweisen und ob sie somit ihre Ergebnisse unter Östrogeneinfluss den weiblichen Sprachfertigkeiten angleichen können.

1.1 Die unterschiedlichen Formen des Gedächtnisses

1.1.1 Kognition

Unter Kognition versteht man einen übergeordneten Sammelbegriff, welcher die Ganzheit der im Gehirn ablaufenden Informationsgewinnungs- und -verarbeitungsprozesse in sich vereint. Hierzu gehören Funktionen der unterschiedlichsten Art: Gedächtnisbildung, Lernen, Aufmerksamkeit, Sprachprozesse, Problemlösung, abstraktes Begründen, psychomotorische Fähigkeiten sowie höhergeordnete intellektuelle Leistungen (Sherwin 2012).

1.1.2 Gedächtnis

Unter Gedächtnis versteht man also einen Teilaspekt der Kognition. Er beinhaltet multiple Prozesse und Systeme, welche in der Lage sind, die unzähligen, auf den Menschen einwirkenden Informationen abzuspeichern, aufzubewahren und abzurufen. Diese Prozesse haben ihre Wurzeln in unterschiedlichen Hirnregionen (Shallice et al. 1994). Das Einspeichern von Informationen, also das Lernen, bezeichnet man als „Enkodierung“ und die Verfestigung als „Konsolidierung“. Die Informationen anschließend abzurufen ist das, was man gemeinhin als „Erinnern“ bezeichnet. Grundsätzlich versteht man unter dem Begriff „Informationen“ Reize aller Art. Sie können akustischer, visueller, olfaktorischer, gustatorischer oder haptischer Natur sein. Weiterhin gehören autobiografische Details wie auch perzeptive und motorische Fähigkeiten dazu.

Im Bereich Gedächtnis muss zwischen mehreren Systemen differenziert werden: Man unterscheidet zwischen dem sensorischen Gedächtnis mit einer visuellen und einer auditorischen Komponente, dem Kurzzeitgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis. Das sensorische Gedächtnis - oder auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt – speichert Informationen lediglich für ein paar Sekunden ab. Das Kurzzeitgedächtnis hat ebenfalls nur eine begrenzte Kapazität und speichert Informationen für wenige Sekunden bis Minuten ab. Das Langzeitgedächtnis hat eine unbegrenzte Kapazität und ist in der Lage,

Informationen über mehrere Jahre oder sogar Jahrzehnte hinweg abzuspeichern. Das Arbeitsgedächtnis als viertes Element ist dahingegen mehr als nur ein einfacher Speicher: Es stellt vor allem ein Bearbeitungssystem für die bereits aufgenommenen Informationen dar (Miyake und Shah 1997). Um Informationen aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis zu überführen („Gedächtniskonsolidierung“), ist die Aktivierung unterschiedlicher Hirnareale notwendig.

Die verschiedenen Gedächtnisprozesse können in folgende Phasen untergliedert werden:

1. Enkodierung: Ab- bzw. Einspeicherung von Informationen, „Lernen“
2. Konsolidierung: Verfestigung bzw. Retention der abgespeicherten Informationen
3. Abruf: Abruf der Informationen aus dem Speicher, wichtig für die Nutzung

Man differenziert im Allgemeinen zwischen dem deklarativen (expliziten) und dem non-deklarativen (impliziten) Gedächtnis. Beide Gedächtnistypen werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

1.1.2.1 Das deklarative Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis umfasst folgende Komponenten:

- episodisches Gedächtnis: Ketten von Ereignissen und Abläufe;
- semantisches Gedächtnis: allgemeines Wissen und Fakten;
- autobiographisches Gedächtnis: Fakten und Ereignisse im eigenen Leben; das autobiographische Gedächtnis enthält somit sowohl episodische als auch semantische Anteile.

Das deklarative Gedächtnis grenzt sich vom non-deklarativen Gedächtnis insofern ab, als dass das Aufnehmen und Sammeln von Informationen bewusst erfolgt. Eine zentrale Stellung bei der Verknüpfung bzw. Aneinanderkopplung von unterschiedlichen Informationen nimmt dabei der Hippocampus mit seinen angrenzenden Hirnstrukturen ein. Er zeigt eine starke Beteiligung an der

Enkodierung und der initialen Konsolidierung der Gedächtnisinhalte. Der Hippocampus selbst ist eng mit den ihm anatomisch anliegenden Hirnstrukturen, dem Cortex perirhinalis und dem Gyrus parahippocampalis verbunden. Alle zusammen bilden das sogenannte mesiotemporale System. Aber nicht nur das mesiotemporale System, sondern auch der laterale präfrontale Cortex (IPFC) beeinflusst die deklarativen Gedächtnisleistungen wesentlich: Sowohl an der Enkodierung als auch am Abruf ist er beteiligt. Darüberhinaus sind auch bestimmte Teile des Parietallappens sowie sensorische Areale in die Bildung des deklarativen Gedächtnisses involviert.

1.1.2.2 Das non-deklarative Gedächtnis

Das nondeklarative Gedächtnis umfasst Vorgänge der Informationsaufnahme und -wiedergabe, die unbewusst, automatisch und ohne Willensanstrengung ablaufen, also in der Regel „implizit“. Dessen Vorhandensein und Aktivität zeigen sich erst bei bestimmten Handlungsdurchführungen. Es ist daher nur indirekt nachweisbar (Squire und Zola 1996). Das mesiotemporale System nimmt hier anders als beim deklarativen Gedächtnis keinen zentralen Stellenwert ein. Allerdings wird dieser wissenschaftliche Standpunkt seit neuestem angezweifelt: Es gibt mittlerweile einige Studien, die auch bei den unbewusst ablaufenden Vorgängen eine deutliche Hippocampus-Beteiligung nachgewiesen haben (Henke 2010). Auch das implizite Gedächtnis kann in verschiedene Teilaspekte untergliedert werden:

- Priming: erleichterte Verarbeitung eines Zielreizes durch die vorherige Präsentation eines Bahnungsreizes
- Prozedurales Gedächtnis: Lernen von motorischen und perzeptuellen Fähigkeiten
- Klassische Konditionierung: ein zunächst neutraler Reiz wird durch assoziative Koppelung mit einer unbedingten Reaktion zu einem bedingten Reiz, der dann die konditionierte (bedingte) Reaktion auslöst (Stimulus-Response-Modell).
- Habituation: Abnahme der Reaktion auf einen oder mehrere Reize nach wiederholter Darbietung

1.1.3 Kognitive Funktionen des mesiotemporalen Systems

Das mesiotemporale System wird aus dem Hippocampus und seinen angrenzenden Strukturen gebildet. Zu diesen zählen der Cortex perirhinalis sowie der Gyrus parahippocampalis mit der Area entorhinalis. Der Hippocampus ist hauptsächlich im Temporallappen unterhalb des Balkens gelegen. Durch seine angrenzenden Strukturen erhält er die meisten Afferenzen. Er ist somit eng mit dem Riechhirn, dem Corpus amygdaloideum und dem Neocortex verbunden. Weitere Afferenzen erhält er aus dem Thalamus, dem Gyrus cinguli und aus dem Septum. Beinahe alle Efferenzen verlaufen im Fornix. Einige Fasern führen zum Hypothalamus und zum Septum; der Großteil jedoch mündet in die Corpora mamillaria. Dadurch entsteht der sogenannte Papez-Neuronenkreis. Für die Überführung von expliziten Gedächtnisinhalten in das Langzeitgedächtnis scheint eine Variation des Papez-Neuronenkreis eine herausragende Rolle zu spielen: Hierbei projiziert der Hippocampus über den Fornix in die Corpora mamillaria, welche ihrerseits über den Fasciculus mamillothalamicus in den Thalamus projizieren. Dieser projiziert dann schlussendlich über den Gyrus parahippocampalis zurück in den Hippocampus. Der Gyrus parahippocampalis liegt dem Hippocampus an. Dieser wird bei der Langzeitgedächtnisbildung stärker mit einbezogen als einige Fasern des Gyrus cinguli. Treten in diesem Kreislauf Hindernisse oder Störungen auf, ist mit gravierenden Beeinträchtigungen der Merkfähigkeit zu rechnen. Interessanterweise ist dabei weder das Kurz- noch das Langzeitgedächtnis beeinträchtigt – sofern sie Inhalte betreffen, die vor dem schädigenden Ereignis abgespeichert wurden, und auch die implizite Gedächtnisbildung kann ungehindert ablaufen. Der Hippocampus ist ferner eine wichtige Komponente des limbischen Systems, des sogenannten Emotionszentrums des Gehirns. Dazu gehören außerdem der Gyrus cinguli, der Gyrus parahippocampalis mit der Area entorhinalis, das Corpus amygdaloideum und das Corpus mamillare.

1.1.4 Kognitive Funktionen des präfrontalen Kortex

Der PFC bildet den vorderen Teil des Frontallappens. Er spielt eine besondere Rolle bei der Bildung des Kurzzeitgedächtnisses. Darüberhinaus reguliert er eine komplexe Gruppe aus höherwertigen geistigen, sozialen und psychischen Leistungen. Der PFC besteht aus den neocorticalen Anteilen des Frontallappens. Diese befinden sich rostral der prämotorischen Rinde und ziehen bis zum vorderen Teil des Frontallappens.

Aufgrund seiner zentral regulierenden Funktion ist der PFC gut verschaltet: Sowohl über Afferenzen als auch über Efferenzen ist er anatomisch und funktionell mit zahlreichen Großhirnarealen, dem Thalamus und dem Hirnstamm verbunden.

Bei zielorientiertem Verhalten hat er gleichzeitig eine organisierende und eine strukturierende Funktion inne. Bestimmte Impulse und Verhaltensweisen werden gehemmt; andere wiederum werden gefördert und auf die jeweilige Situation abgestimmt (Lee 2006). Auch Handlungsmotivation und -planung, aber auch kombinatorisches Denken wird vom PFC gesteuert. Dass der PFC auch für die Herausbildung des Charakters eine wichtige Rolle spielt, wird deutlich, wenn Menschen bilaterale Läsionen des PFC erfahren mussten. Drastische Persönlichkeitsveränderungen sind die Folge: Es kommt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der intellektuellen Leistungsfähigkeit, Motivation, Ausdauer, Konzentration und der ethischen Denkweise.

1.2 Östrogene und ihre Wirkungsweise

1.2.1 Die Physiologie der Östrogene

Östrogene (vom griechischen „οἶστρος“: Brunst, Leidenschaft) gehören zu den Sexualhormonen. Östrogene werden prinzipiell von beiden Geschlechtern produziert, bei Frauen erfolgt dies jedoch in viel größerem Ausmaß als bei Männern. Östrogene leiten sich vom Cholesterin ab und gehören damit zu den Steroidhormonen. Sie entstehen aus Androgenen durch enzymatische

Aromatisierung und weisen daher den charakteristischen aromatischen Ring A auf. Sie bestehen aus 18 Kohlenstoffatomen. Der wichtigste endogene Ligand ist das Östradiol. Es entsteht durch die katalytische Reaktion der Aromatase aus dem Testosteron (Vrtačnik et al. 2014). Es besitzt auch gleichzeitig die höchste biologische Aktivität. Weitere Östrogene sind das Östron und das Östriol. Östrogene werden im Blut hauptsächlich an das Sexualhormon-bindende Globulin (SBGH) sowie an Albumin gebunden. Sie sind nur zu ca. ein bis drei Prozent frei und damit biologisch aktiv.

1.2.1.1 Produktion und Wirkungsweise von Östrogenen im weiblichen Organismus

Östrogene werden hauptsächlich in den Granulosazellen der Ovarien sowie während der Schwangerschaft in der Plazenta gebildet. Weitere Nebenproduktionsstellen mit geringerem Anteil sind die Leber, das Fettgewebe und die Nebennierenrinde. Die Östradiolkonzentration im Plasma der Frau ist kurz vor der Ovulation am höchsten. Östrogene werden in der Leber anschließend durch Oxidation inaktiviert. Durch Sulfatierung oder Glucuronidierung werden wasserlösliche Abbauprodukte erstellt, die dann über die Niere ausgeschieden werden.

Östrogene beeinflussen die Reifung der Geschlechtsorgane und unterstützen gleichzeitig die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Sie schützen vor Osteoporose, indem sie das Knochengestüt festigen, führen den Schluss der Epiphysenfugen herbei und vermindern das Arterioskleroserisiko durch eine günstige Beeinflussung der Blutlipide. Andererseits erhöhen Östrogene jedoch die Thrombosegefahr durch eine Erhöhung der Gerinnungsneigung. Neben den Auswirkungen auf den gesamten Organismus fördern sie auch bestimmte Prozesse, die letztendlich die erfolgreiche Einnistung und Befruchtung der Eizelle herbeiführen. Sie sind für den Aufbau des Endometriums in der Proliferationsphase verantwortlich, begünstigen die Follikelreifung, erhöhen die Durchlässigkeit des Cervixschleims, steigern die Tubenmotilität und fördern die Epithelproliferation in der Vagina.

1.2.1.2 Östrogene im Verlauf des Menstruationszyklus

Während des Menstruationszyklus variieren die Östrogenkonzentrationen. Er dauert im Durchschnitt 28 Tage und beginnt definitionsgemäß mit dem ersten Tag der monatlichen Blutung. Der Menstruationszyklus unterliegt einer hormonellen Regulation: Durch pulsatile Ausschüttungen des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus wird die Hypophyse zur Sezernierung von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) angeregt. Dadurch wird in den Follikeln der Eierstöcke die Produktion von Östrogenen sowie Progesteron angeregt. Solange die Östrogenkonzentration unter einem gewissen Schwellenwert bleibt, kommt es durch eine positive Rückkopplung zu einer fortlaufenden Ausschüttung von FSH und LH aus der Hypophyse und GnRH aus dem Hypothalamus. Die verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus werden als Follikelphase und Lutealphase bezeichnet. In der Mitte zwischen diesen beiden Phasen befindet sich die Ovulation, der sogenannte Eisprung. Die verschiedenen Phasen werden im Folgenden näher erläutert:

- Follikelphase:

Da durch das FSH die Proliferation und Reifung der Tertiärfollikel in den Ovarien stimuliert wird, bezeichnet man diese Phase als Follikelphase. Sie prägt den Beginn des Menstruationszyklus und endet kurz vor dem Eisprung. Geprägt ist sie durch einen hohen FSH-Spiegel und einen stetig ansteigenden Östrogenspiegel. Die Phase kurz vor dem Eisprung bezeichnet man als präovulatorische Phase.

- Ovulation:

Um den 14. Tag des Zyklus herum kommt es zu einem steilen LH- Anstieg („LH-Peak“), der die Ovulation induziert. Dies ist der zweite Abschnitt des Menstruationszyklus. Die Follikelproliferation wird durch das LH beendet und stattdessen die Bildung von Progesteron in den Granulosazellen aktiviert. Wird der Schwellenwert für die Östrogenkonzentration irgendwann überschritten, setzt der negative Rückkopplungsmechanismus ein, der die

weitere Ausschüttung der Gonadotropine und des Releasing-Hormons verhindert.

- Lutealphase:

Dies ist die dritte Phase des Menstruationszyklus. Sie ist vor allem durch einen hohen Progesteronspiegel und einen niedrigen, abnehmenden Östrogenspiegel gekennzeichnet. Aus dem einen dominanten Follikel entsteht der sogenannte Gelbkörper (Corpus luteum), welcher nun Progesteron und Östrogene produziert. Außerdem steigt die basale Körpertemperatur an.

Zu Beginn der Follikelphase ist die Östrogenkonzentration noch sehr niedrig. Sie steigt im Verlauf der Follikelphase zunächst zögerlich, dann ab dem siebten Tag immer schneller werdend an, bis sie schließlich kurz vor der Ovulation ihr Maximum erreicht. Nach dem präovulatorischen Anstieg der LH-Konzentration kommt auf Grund des verminderten Sezernierungsvermögens des gesprungenen Follikels zu einem schnellen Abfall der Östrogenkonzentration. Während der Lutealphase kommt es zu einem erneuten Anstieg der Konzentration. Die Ursache findet sich in der zunehmenden Sekretionsleistung des Corpus luteum.

Bei nichtschwangeren geschlechtsreifen Frauen liegt die Östradiolkonzentration in der Follikelphase bei bis zu 300 pg/ml pro sprungreifem Follikel, sinkt kurz nach der Ovulation ab und steigt in der Lutealphase bis zur ersten Woche nach der Ovulation wieder auf Werte bis zu 300 pg/ml an und sinkt gegen Ende des Zyklus wieder ab. Die Östrogensekretion ist also auf den Menstruationszyklus bezogen als biphasisch zu bezeichnen. In der ersten Hälfte des Zyklus ist die Konzentration im Plasma insgesamt niedriger als in der zweiten Hälfte. Bei postmenopausalen Frauen liegt die Konzentration durchgängig niedriger: unter 10 pg/ml (Thomas 2000).

1.2.1.3 Östrogene während des Klimakteriums

Im Laufe ihres Lebens durchläuft jede Frau Phasen, die mit Veränderungen sowohl auf metabolischer als auch endokriner Ebene einhergehen. Der

Zeitraum, der die Spanne von der reproduktiven zur nicht mehr produktiven Phase umfasst, wird als Klimakterium bezeichnet und unterteilt sich in folgende drei Abschnitte:

- Prämenopause:
Sie bezeichnet den Abschnitt vor der Menopause und beginnt etwa ab dem 36. Lebensjahr. Sie ist durch bereits dezent auftretende klimakterische Symptome gekennzeichnet. Dazu gehören Hitzewallungen, Schweißausbrüche, vaginale Trockenheit. Teilweise treten auch Schlafstörungen auf (Leidenberger et al. 2005).
- Menopause:
Sie wird auch als die letzte vom Ovar gesteuerte Regelblutung bezeichnet. Sie findet durchschnittlich in der sechsten Lebensdekade statt.
- Postmenopause:
Sie bezeichnet den Zeitraum ab ca. einem Jahr nach der Menopause und zieht sich bis zum Senium. Dies beginnt etwa ab dem 65. Lebensjahr (Feige 2005).

Zum Zeitpunkt der Geburt ist jede Frau mit ca. ein bis zwei Millionen Eizellen ausgestattet. Bei jedem Zyklus gehen mehrere Eizellen unter. Nach etwa vierhundert bis fünfhundert Ovulationen sind alle Primärfollikel verbraucht, woraufhin kein Östradiol mehr durch das Ovar produziert wird und die Frau in die sogenannte Menopause eintritt.

Endokrinologisch ist das Klimakterium durch die nachlassende Ovarialfunktion geprägt: Nach der Menopause ist das Ovar nicht mehr fähig, Östrogene zu synthetisieren. Somit bekommen die Nebenproduktionsstellen einen wichtigen Stellenwert bei der endogenen Östrogenproduktion. Diese produzieren das Östron, das nun zum vorherrschenden Östrogen wird. Weiterhin können noch für einen gewissen Zeitraum C19-Steroide – vor allem Androstendion – sezerniert werden. Das Ovar ist also durchaus noch endokrinologisch aktiv. Diese Steroide werden dann im peripheren Gewebe,

dem Unterhautfettgewebe und der Haut zu Östrogenen umgewandelt. Der chronische Östrogenmangel führt zu den unterschiedlichsten Veränderungen im Körper (beispielsweise osteoporotische Veränderungen der Knochensubstanz).

1.2.1.4 Produktion von Östrogenen im männlichen Organismus

Östrogen gilt als das „weibliche“ Hormon, doch auch Männer produzieren Östrogene. Interessanterweise zeigte sich, dass ein erhöhter endogener Testosteronspiegel bei Männern gleichzeitig auch mit einem höheren endogenen Östradiolspiegel assoziiert ist (Carlson und Sherwin 2000). Auf Grund der Aromatisierung von Testosteron zu Östrogen sind Männer also ebenfalls mit einem endogen induzierten Östrogenspiegel versorgt; auch wenn dieser vergleichsweise niedrig ist: etwa 0,2% des Testosterons werden in Östradiol umgewandelt.

Das Gesamtöstradiol bei Männern beträgt in der Regel unter 52 pg/ml (Gressner und Arndt 2013). Östradiol wird mit etwas geringerer Affinität an SBGH gebunden. Die männliche Östradiolkonzentration bleibt im Laufe des Lebens konstant (Muller et al. 2003) und nimmt nicht wie ab, wie es bei Frauen ab der Menopause der Fall ist. Der männliche Östrogenspiegel ist im Alter also sogar höher als bei gleichaltrigen Frauen. Direkt produziert wird Östrogen in den Leydigzellen des Hodens, in anderen Geweben wie Prostata, Knochen und Gehirn entsteht es durch Aromatisierung von Androgenen, vor allem Testosteron. Je mehr Körperfett produziert wird und je älter der Mann ist, desto mehr Östrogene werden aus den Androgenen umgewandelt (Vermeulen et al. 2002).

1.2.1.5 Zentralnervöse Östrogenrezeptoren

Nicht nur die Peripherie, sondern auch das Gehirn weist eine große Anzahl von Östrogenrezeptoren auf. Dabei korrelieren die Serumkonzentrationen in der Peripherie mit den Konzentrationen im Gehirn. Somit gehen niedrige Östrogenspiegel im peripheren Blut – wie es z.B. bei postmenopausalen Frauen der Fall ist – mit einer niedrigen Konzentration im Gehirn einher. In den 80er

Jahren des letzten Jahrhunderts wurden zum ersten Mal zentralnervöse Östrogenrezeptoren identifiziert und ihre unterschiedlichen Verteilungsmuster aufgedeckt (Pfaff 2011). Die höchste Dichte befindet sich im Hypothalamus bzw. in der Area präoptica des Hypothalamus und in der Substantia nigra (Bixo et al. 1995). Aber auch in der Hypophyse, dem Hippocampus, zerebralen Kortex, Mittelhirn und Hirnstamm konnten bereits Östrogenrezeptoren nachgewiesen werden.

Man unterscheidet dabei zwischen zwei intrazellulär gelegenen Subtypen: dem ER α - und dem ER β -Typ (Shughrue et al. 1997). Beide unterscheiden sich lediglich in der Bindungsstelle für das Östrogen. 2003 ergab eine Studie an Mäusen, dass im Hippocampus und Hypothalamus besonders der ER α -Typ vorherrschend ist, wohingegen man im cerebralen Cortex und dem basalen Vorderhirn eher den ER β -Subtypen vorfindet (Mitra et al. 2003). 2008 ergab eine Studie, in der der frontale Kortex von Menschen untersucht wurde, dass eine gleichmäßige Verteilung der ER α -Rezeptoren über den gesamten PFC vorliegt (Montague et al. 2008).

1.2.2 Östrogen und Kognition

1.2.2.1 Der Auf- und Abbau von Synapsen im Gehirn

Je mehr Synapsen im Hippocampus vorhanden sind, desto größer ist einerseits die Gedächtniskapazität und desto besser ist andererseits die Informationsverarbeitung. In einigen Tierstudien konnte gezeigt werden, dass sich die Dichte der Ausläuferzellen und Synapsen während des weiblichen Reproduktionszyklus ändert (Woolley et al. 1990). Daraufhin konnte man feststellen, dass durch eine Hormontherapie mit Östrogenen sowohl im Hypothalamus als auch im Hippocampus dendritische Ausläuferzellen sowie neue Synapsen über eine Aktivierung spezifischer NMDA-Rezeptoren generiert werden (Woolley und McEwen 1994). Der Auf- und Abbau der Synapsen während des Zyklus erfolgt ebenfalls sehr schnell. Diese beobachteten Abläufe und Veränderungen sprechen für die Theorie der östrogeninduzierten Synapsogenese. Doch nicht nur im Hippocampus, auch im PFC kann eine

Zunahme der dendritischen Zellausläufer durch Östrogengabe beobachtet werden; außerdem können altersabhängige kognitive Beeinträchtigungen bei ovariectomierten Rhesusaffen durch zyklische Gabe von Östradiol wieder rückgängig gemacht werden (Hao et al. 2006). Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten könnten durch die östrogeninduzierte Aktivität der synaptischen Plastizität in den dendritischen Fortsätzen erklärt werden (Hao et al. 2007).

Bei langfristiger Östradiolgabe werden NMDA-Rezeptorbindungsstellen in der CA1-Region des Hippocampus induziert (Weiland 1992). Mit anderen Worten kann man also zusammenfassen, dass der Hippocampus während des weiblichen Menstruationszyklus seine Fähigkeiten und die damit verbundenen kognitiven Fähigkeiten verändert (Desmond und Levy 1997).

1.2.2.2 Östrogen und Kognition bei Frauen

Einige Studien konnten bei Frauen positive Auswirkungen von Östrogen auf die Gedächtnisleistungen erkennen lassen. Besonders verbale Fähigkeiten zeigten sich nach Östrogengaben verbessert. Carlson und Sherwin demonstrierten in einer Studie, dass Östrogeneinnahmen sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu verbesserten Leistungen im Bereich des verbalen Arbeitsgedächtnisses führten (Carlson und Sherwin 1998). Eine 2013 an postmenopausalen Frauen durchgeführte Studie kam zu dem Schluss, dass sich eine einmonatige Hormongabe von Östrogen und Testosteron positiv auf die Sprachflüssigkeit auswirkte, solange das Verhältnis positiv zu Gunsten des Östrogens ausfiel (Kocoska-Maras et al. 2013). Eine ebenfalls 2013 durchgeführte Studie konnte zeigen, dass Frauen mit höheren Östrogenspiegeln verbesserte Fähigkeiten bei Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis abbilden, aufwiesen. Sie machten durchschnittlich weniger Fehler (Hampson und Morley 2013). Eine Studie an transsexuellen Männern, die Östrogen zur Geschlechtsumwandlung einnahmen, zeigten sich deutlich verbesserte Ergebnisse in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis (Friedman 2000).

1.2.2.3 Östrogen und Kognition bei Männern

Bislang gibt es nur wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Östrogen und Gedächtnisleistungen bei Männern untersucht haben; diese lieferten jedoch erste Hinweise auf die kognitive Beeinflussbarkeit durch das Östrogen bei den männlichen Probanden. Eine Studie konnte einen Zusammenhang zwischen niedrigen endogenen Östradiolleveln und schlechteren kognitiven Leistungen zeigen (Senanarong et al. 2002). Carlson und Sherwin zeigten 1998, dass Männer nach Östrogeneinnahme ein verbessertes verbales Arbeitsgedächtnis aufwiesen. Männer, die Östrogene einnahmen, wiesen einen höheren Östrogenspiegel auf als Frauen in einer Vergleichsgruppe, die keine Östrogene einnahmen (Carlson und Sherwin 1998). 2007 wurde in einer Studie der Nachweis erbracht, dass eine niedrige endogene Östrogenkonzentration bei Männern mit einer Verschlechterung der verbalen Leistungsfähigkeit und einer Reduktion der Gedächtnisleistung einherging (Yaffe et al. 2007). Hinweise auf einen positiven Zusammenhang lieferte eine andere Studie (Carlson und Sherwin 2000).

Ein weiterer Hinweis auf Östrogen-induzierte Gedächtnisverbesserungen wurde in einer im Rahmen einer Geschlechtsumwandlung von Transsexuellen durchgeführten Untersuchung erbracht: Die Probanden, welche sich einer Östrogenbehandlung unterzogen, erzielten bei bestimmten Tests, welche das episodische Gedächtnis und das Erlernen von neuen Informationen betrafen, bessere Ergebnisse als die Vergleichsgruppe, die bislang noch keine Östrogenbehandlung erhalten hatte (Miles et al. 1998). In einer anderen Studie erhielt eine Gruppe von Männern mit Mild Cognitive Impairment (MCI), einer Vorstufe der Demenz, über mehrere Wochen eine Östrogen- und anschließend eine ebensolang dauernde Placebobehandlung. Diese Gruppe zeigte Verbesserungen bei bestimmten Testabläufen, die dem verbalen Gedächtnis angehörten. Da jedoch nicht durchgängig in allen Tests Verbesserungen dargestellt werden konnten, liefert diese Studie lediglich einen Hinweis auf mögliche verbale Verbesserungen. Nach Überlegungen der Autoren könnte eine Wiederholung mit einer größeren Kohorte klarere Ergebnisse liefern (Sherwin et al. 2011).

Es existieren auch Studien, in denen Östradiolgaben gar keine kognitiven Effekte erzielen konnten (Taxel et al. 2004). Müller et al. zeigten in einer Studie sogar den oben genannten Aussagen entgegengesetzte Ergebnisse, insofern als dass ein erhöhtes endogenes Östrogenlevel mit einem erhöhten Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung assoziiert war (Muller et al. 2009). In einer weiteren Studie zeigte sich in Bezug auf ältere Männer sogar der Zusammenhang zwischen höheren Östradiolspiegeln und verschlechterter kognitiver Flexibilität, einem Indikator für das Arbeitsgedächtnis (Young et al. 2010).

1.2.2.4 Testosteron und Kognition

Da nach Testosterongabe auch der Östradiolspiegel ansteigt, ist es wichtig, auch Studien mit Testosterongaben Beachtung zu schenken. Verbesserungen im Bereich des verbalen und räumlichen Gedächtnisses nach Testosterongabe konnten in diversen Studien nachgewiesen werden (Cherrier et al. 2007; Cherrier et al. 2001). Bei zusätzlicher Gabe eines Aromatasehemmers konnte dieser leistungsverbessernde Effekt nicht mehr beobachtet werden. Der Inhibitor diente dazu, die Aromatisierung von Testosteron zu blockieren. Dies verhinderte möglicherweise die positiven Auswirkungen von Östradiol auf das Gehirn (Cherrier et al. 2005). Es gibt jedoch auch Studien, die einen negativen Effekt des Testosterons auf die verbalen Fähigkeiten andeuten (Wolf et al. 2000; Wolf und Kirschbaum 2002).

Allerdings zeigte sich, dass nicht alle Altersgruppen gleichermaßen auf die Testosterongabe reagierten. In einer Studie, in der die männlichen Teilnehmer von vierzig bis achtzig Jahren in vier verschiedene Altersgruppen aufgeteilt wurden, konnte in der ältesten Gruppe ein positiver Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und Testosteron nachgewiesen werden. Die anderen Altersklassen zeigten keine Wirkung (Muller et al. 2005).

Bei einer weiteren Studie konnte zwar die Veränderung des Testosteronlevels während der Versuchsdurchführung keine kognitiven Veränderungen verursachen; es fiel jedoch auf, dass bei den älteren Männern eine höhere endogene Testosteronkonzentration mit verbesserten Fähigkeiten

im Bereich des räumlichen Gedächtnisses assoziiert war (Young et al. 2010). Eine weitere Studie konnte keine konsistenten signifikanten Einflüsse von Testosterongaben auf die kognitiven Fertigkeiten nachweisen. Es handelte sich in diesem Falle um eine Kohorte älterer, gesunder Männer mit niedrigem endogenen Testosteronspiegel (Vaughan et al. 2007). Nicht alle Studienergebnisse sind also auf diesem Gebiet eindeutig.

1.3 Insulin und seine Wirkungsweise

1.3.1 Die Produktion von Insulin

Insulin ist ein Hormon des endokrinen Pankreas und einer der wichtigsten Regulatoren des Blutzuckerspiegels. Durch die B-Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas wird Insulin in mehreren Zwischenstufen synthetisiert: Zunächst entsteht Proinsulin durch Abspaltung der von Aminosäuren aus dem Prä-Proinsulin. Daraus entsteht nach Abspaltung des C-Peptids das eigentliche Insulin. Es besteht aus den zwei Peptid-Ketten A und B, welche über Disulfidketten miteinander verbunden sind. Somit zählt es zu den Polypeptiden. Der Hauptreiz, der zur Ausschüttung des Insulins führt, ist die Glucosesekretion; in geringerem Maße sind es auch Aminosäuren und Fettsäuren.

Das Insulin entfaltet verschiedenartige Wirkungen, die man als anabol, diabetogen und antilipolytisch zusammenfassen kann: In der Leber wird die Gluconeogenese gehemmt, die Muskel- und Fettzellen werden zur Glucoseaufnahme stimuliert und die Lipidsynthese wird intrazellulär gesteigert. Diese Mechanismen haben vor allem zur Folge, den Glucosespiegel im Blut schnellstmöglich zu senken.

1.3.2 Intranasale Insulinapplikation

Die intravenöse Verabreichung von Insulin ist auf Grund der systemischen Nebenwirkungen nicht die erste Wahl, um dessen Auswirkungen auf das Gehirn zu untersuchen. Zwar überwindet das Insulin über einen aktiven, sättigbaren Transportmechanismus die Blut-Hirn-Schranke und gelangt auf diesem Weg in das ZNS (Woods et al. 2003), doch gleichzeitig müssen dadurch die verschiedensten, in diesem Falle unerwünschten, systemischen Wirkungen wie Hypoglykämie und durch die Ausschüttung von Katecholaminen bedingten Erhöhungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Kauf genommen werden (Kern et al. 2000). Im Vergleich dazu konnte gezeigt werden, dass Insulin über den intranasalen Weg direkte Effekte auf das ZNS erzielen kann, ohne sich im Blutkreislauf anzureichern (Kern et al. 1999; Nedelcovych et al. 2018). Somit ist das Risiko von systemischen Nebenwirkungen vergleichsweise gering. Bereits nach weniger als fünfzig Minuten ist das Insulin im ZNS angelangt (Born et al. 2002). Da der intraneuronale Weg über die nasale Mukosa bis hin zum Bulbus olfaktorius mehrere Stunden dauert (Thorne et al. 1995), wird angenommen, dass auch ein schnellerer, extraneuronaler Weg existieren muss, über den der Großteil des Insulins in das ZNS gelangt. Hierfür werden ein parazellulärer Weg in den Subarachnoidalraum über das olfaktorische Epithel und ein interzellulärer Weg über die Lücken in den Stützgeweben und olfaktorischen Neuronen angenommen (Dhuria et al. 2010). Dass intranasal verabreichtes Insulin eine Reihe von funktionalen Effekten auf die zentralnervösen Prozesse ausübt, konnte inzwischen in einer Reihe von Studien nachgewiesen werden (z.B. Benedict et al. 2004; Hallschmid et al. 2004).

1.3.3 Die Wirkung von Insulin auf das Gehirn

1.3.3.1 Die Verteilung der Insulinrezeptoren im Gehirn

Bereits im Jahre 1978 zeigte eine Studie an Rattengehirnen, dass die Insulinkonzentration dort sehr hoch war – höher als im Vergleich zu den Plasmainsulinkonzentrationen. Gleichzeitig entdeckte man, dass die Konzentrationen in den unterschiedlichen Hirnregionen voneinander abwichen.

Die höchste Insulinkonzentration konnte dabei im Hypothalamus nachgewiesen werden, gefolgt vom Bulbus olfactorius und dem Cerebellum (Havrankova et al. 1978). Weitere Studien belegten, dass sich genauso wie in der Peripherie auch im Gehirn Insulinrezeptoren befinden. Ihr Auftreten ist jedoch nicht gleichmäßig über das ZNS verteilt. Hauptsächlich fokussieren sich die Rezeptoren auf den cerebralen Cortex, den Bulbus olfactorius, das Cerebellum, den Hippocampus und den Hypothalamus (Unger et al. 1991). Eine besonders hohe Rezeptordichte befindet sich im Hippocampus und dem PFC. Deshalb überrascht es nicht, dass Insulin über die Aktivierung bestimmter Signalwege Einfluss auf Gedächtnis- und Lernprozesse nehmen kann. Bestimmte Signalwege müssen hierzu durch das Insulin aktiviert werden, was auch auf molekularer Ebene nachweisbar ist. Insulin ist in der Lage, sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Rezeptoren wie beispielsweise NMDA- und GABA-Rezeptoren zu modulieren (Zhao und Alkon 2001).

Die angeführten Untersuchungen zu zentralnervösen Insulinrezeptoren widersprachen der traditionellen Auffassung, dass das Insulin keinerlei Auswirkungen auf das Gehirn hat. Entsprechend zeigen neuere Erkenntnisse, dass Insulin durchaus als wichtiger Neuromodulator fungiert (Unger et al. 1991; Schwartz et al. 1992). Insbesondere im Bereich des hypothalamisch regulierten Energiehaushaltes und der Nahrungsaufnahme spielt dieses Hormon eine herausragende Rolle (Schwartz et al. 2000). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Insulin direkt Veränderungen in der Gehirnaktivität bewirkt: Hierzu wurde beispielsweise 2004 eine Studie durchgeführt, welche intravenöse Insulininjektionen bei jungen Männern vornahm: sowohl unter eu- als auch unter hypoglykämischen Bedingungen konnten innerhalb kurzer Zeit Veränderungen im Gleichstrompotential detektiert werden.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz konnte eine kurzfristige Erhöhung des Insulinspiegels im Blut deutliche Gedächtnisverbesserungen erzeugen (Craft et al. 1996). Da dieser erhöhte Insulinspiegel gleichzeitig auch mit einem erhöhten Blutglukosespiegel einherging, konnte die Gedächtnisverbesserung nicht eindeutig dem Insulin zugeschrieben werden. Um dieser Frage auf den Grund zu gehen, wurde eine weitere Studie durchgeführt, in der der

Insulinspiegel während der Glucoseerhöhung supprimiert wurde. Doch hier zeigte sich klar, dass Gedächtnisverbesserungen lediglich in der Gruppe auftraten, in der Insulinspiegel erhöht war. Die Probanden mit lediglich erhöhtem Glukosespiegel zeigten keinerlei Verbesserungen (Craft et al. 1999). Diese und vergleichbare Studien stießen eine Reihe von Untersuchungen an, die sich genauer mit der Rolle, die Insulin im Gehirn spielt, beschäftigten; sie werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

1.3.3.2 Insulin und Gedächtnis

Um zu untersuchen, ob und inwieweit das Insulin positive Veränderungen bei kognitiven Prozessen hervorrufen kann, wurden bislang verschiedene Studien durchgeführt. So wurden durch die intranasale und zentralnervöse Verabreichung von Insulin bereits Verbesserungen des deklarativen, also Hippocampus-abhängigen, Gedächtnisses festgestellt (Benedict et al. 2004; Benedict et al. 2007a). Darüberhinaus konnten bei einer achtwöchigen intranasalen Insulingabe zusätzlich zur Steigerung der Gedächtnisleistungen auch Verbesserungen der Stimmung und des Selbstbewusstseins festgestellt werden (Benedict et al. 2004; Benedict et al. 2007a). In einer Studie von 2001 wurde Probanden mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten intravenös Insulin zugeführt, während ihre Blutzuckerspiegel durch Glucoseinfusionen konstant gehalten wurden. Es zeigten sich in der Gruppe mit den höheren Insulinkonzentrationen gegenüber derjenigen mit den niedrigeren Spiegeln signifikante Verbesserungen im Bereich der Aufmerksamkeit und des Lernens (Kern et al. 2001). Doch nicht nur bei gesunden, sondern auch bei psychisch erkrankten Menschen zeigten sich vergleichbare Ergebnisse. Eine Studie an Patienten mit Bipolarer Störung wies ebenfalls nach, dass eine intranasale Insulinapplikation im Vergleich zur Placebogruppe zu kognitiven Verbesserungen führte (McIntyre et al. 2012).

Weitere Studien konnten zeigen, dass auch bei bereits eingeschränkten Gedächtnisleistungen, wie beispielsweise der Alzheimer-Krankheit, mehrmonatige intranasale Insulingaben in bestimmten Dosen von je 20 IE Gedächtnisleistungen verbessern können. Sowohl die Dosen von 20 als auch

von 40 IE konnten langfristig kognitive Leistungsfähigkeiten bei den jüngeren Studienteilnehmern bewahren (Craft et al. 2012). Auch in frühen Stadien dieser Erkrankung konnten gesteigerte Fähigkeiten wie beispielsweise eine verbesserte Aufmerksamkeit erreicht werden (Reger et al. 2008). In einer weiteren Studie wurden adipöse mit normalgewichtigen Männern unter einer mehrwöchigen Insulinadministration unter anderem im Hinblick auf ihre Gedächtnisleistungen miteinander verglichen. Bei beiden wurden Verbesserungen sowohl der Gedächtnisleistungen als auch der Stimmungslage festgestellt. Die adipösen Männer zeigten darüberhinaus sogar eine Reduktion ihres endogenen Cortisol- und damit eigenen Stresslevels (Hallschmid et al. 2008).

1.3.3.3 Geschlechtsabhängige Effekte von Insulin auf kognitive Leistungen

Viele Studien liefern also Hinweise auf Insulin-induzierte Gedächtnisverbesserungen, befassten sich jedoch nicht explizit mit der Frage, inwiefern diese Wirkungen bei Männern und Frauen unterschiedlich ausfallen. Inwieweit Frauen von Insulingaben profitieren oder nicht profitieren, überprüfte eine Studie mit dem Ziel, die Auswirkungen von einmaligen, akuten Insulinapplikationen festzuhalten (Benedict et al. 2008). Hierzu erhielten 18 Männer und 14 Frauen jeweils Insulin über den intranasalen Weg. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den Ergebnissen der Männer im Vergleich zu denen der Frauen. Bei ersteren zeigten sich nämlich weder Verbesserungen im Hinblick auf das Arbeitsgedächtnis noch der verbalen Fähigkeiten. Im Unterschied dazu schnitten die Frauen bei den Hippocampus-abhängigen und das Arbeitsgedächtnis-betreffenden Aufgabenstellungen nach den Insulingaben insgesamt deutlich besser ab. Diese Studie führt nun zu der Annahme, dass die Verabreichung von Insulin in Abhängigkeit vom jeweiligen Geschlecht unterschiedliche ZNS-Wirkungen induziert. Dies führt unmittelbar zu der Frage, ob Insulin und Östrogen in ihren kognitiven Wirkungen miteinander interagieren.

2 FRAGESTELLUNG

Die in der Einleitung beschriebenen Befunde zur Wirkung von Östrogen und Insulin auf die kognitiven Funktionen legen nahe, dass beide Hormone einen in der Regel förderlichen Einfluss auf zentralnervöse Prozesse haben. Allerdings wird der direkte Vergleich ihrer Wirkungen sowie die Untersuchung möglicher Interaktionen durch variierende Studiendesigns und Applikationsformen erschwert. Während eine Reihe von Untersuchungen den Einfluss von intravenösen oder intranasalen Insulinapplikationen auf die Gedächtnisleistungen von jungen, gesunden Männern und Frauen beleuchteten, widmeten sich andere Studien den Auswirkungen von Östrogenbehandlungen. Häufig standen dabei postmenopausale oder ovariectomierte Frauen im Zentrum der Untersuchungen. Dabei ergaben sich vielfache Hinweise auf einen deutlich verbessernden Einfluss auf bestimmte Gedächtnisbereiche; doch die Studienergebnisse sind inkonsistent. Insbesondere wurde noch nicht untersucht, wie sich die Kombination von Östrogen und Insulin auf die Gedächtnisleistungen junger, gesunder Männer auswirkt. Hinweise auf eine Interaktion beider Hormone ergaben sich in einer Studie, in der die akute intranasale Insulingabe die Gedächtnisleistungen junger Frauen, nicht jedoch junger Männer verbesserte (Benedict et al. 2008); zudem weisen Männer im Vergleich zu Frauen einen niedrigeren Östrogenspiegel auf. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie an jungen, gesunden Männern die Wechselwirkung einer dreitägigen transdermalen Gabe von 50 µg Östrogen pro Tag mit einer anschließenden intranasalen Gabe von 160 IE Insulin mit Bezug auf kognitive Parameter untersucht.

Wir nahmen an, dass die

- transdermale Östrogengabe Gedächtnisleistungen verbessert,
- akute zentralnervöse Insulingabe Gedächtnisleistungen steigert und
- die kombinierte Gabe beider Hormone einen kumulativen förderlichen Effekt auf die Gedächtnisleistungen hat, der die Wirkung der einzelnen Komponenten übersteigt.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Probanden

An der Studie nahmen 32 gesunde, normalgewichtige Männer teil, deren Alter zwischen 18 und 31 Jahren lag. Das durchschnittliche Alter betrug 23.94 ± 0.52 Jahre; der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug 22.80 ± 0.36 kg/m². Rekrutiert wurden die Probanden über Aushänge sowohl in der Innenstadt als auch an der Universität sowie über E-Mails über den E-Mail-Verteiler der Universität zu Lübeck. Um festzustellen, ob die potentiellen Probanden den Einschlusskriterien entsprachen und keine Ausschlusskriterien erfüllten, wurden sie zunächst durch ein standardisiertes Screening am Telefon selektiert und zu einem späteren Zeitpunkt einer körperlichen Untersuchung unterzogen.

Diese Voruntersuchung beinhaltete die Angabe einiger persönlicher Daten sowie der aktuellen Beschwerden und eine spezielle Anamnese mit der Abfragung wichtiger Organsysteme. Es wurde auch sichergestellt, dass den Probanden die psychologischen Tests, die in dieser Studie durchgeführt werden sollten, unbekannt waren. Daraufhin folgten eine körperliche Untersuchung und am Ende eine venöse Blutentnahme.

Die Versuchspersonen durften an keinerlei Erkrankungen des Herzens, der Lunge, des endokrinen Systems oder des Magen-Darm-Traktes leiden; psychiatrische oder neurologische Erkrankungen durften ebenfalls nicht vorliegen und Allergien sollten ausgeschlossen sein. Die Schlaf- und Essgewohnheiten wurden ebenfalls abgefragt und sollten im gesunden ausgewogenen und regelmäßigen Bereich liegen (bspw. wurden Schichtdienstleistende und Vegetarier von der Studie ausgeschlossen). In der körperlichen Untersuchung wurden Blutdruck, Puls und Body-Mass-Index (BMI) erhoben. Überdies erfolgte eine visuelle, auskultatorische, palpative und perkussive Untersuchung von Herz, Lunge und Abdomen. Die in der Blutentnahme untersuchten Parameter bestanden aus dem kleinem Blutbild,

Gerinnungswerten (Quick-Wert, INR, PTT), Elektrolyten (Natrium, Kalium und Kalzium), Blutzucker, Nierenwerten (Creatinin), Leberwerten (Cholesterin, Triglyceride, AST/GOT, ALT/GPT, γ -GT), Schilddrüsenwerten (TSH) und Östrogen.

Alle Probanden waren Nichtraucher und nahmen keinerlei regelmäßige Medikation zu sich. Alle Teilnehmer hatten Abitur oder Fachhochschulreife. Vor Studienbeginn wurden die Probanden mündlich sowie in aller Ausführlichkeit schriftlich über mögliche Risiken in Kenntnis gesetzt, es wurde verdeutlicht, dass sie an einer wissenschaftlichen Studie teilnehmen würden. Nach dem zweiten Versuchstermin erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 150 Euro. Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck äußerte zu dieser Studie, welche mit den Kriterien der Deklaration von Helsinki übereinstimmte, keine Bedenken (Aktenzeichen 10-169, Votum vom 8. Oktober 2010, siehe Anhang).

3.2 Studienplan und -ablauf

Der Versuch erfolgte doppelblind im 2×2-Design, wobei zwei Gruppen (Östrogen und Placebo), die jeweils zwei Bedingungen (Insulin und Placebo-Spray) unterlagen, miteinander verglichen wurden. Angesetzt waren pro Proband zwei Versuchsvormittage mit einem Mindestabstand von drei Wochen. Die Probanden wurden vorher zufällig zwei gleich großen Gruppen ($n = 16$) zugewiesen. Die Versuchsteilnehmer der einen Gruppe erhielten in den drei Tagen vor jedem Versuch jeweils zwei Östrogenpflaster („Östrogen-Pflaster-Gruppe“; $24,38 \pm 0,93$ Jahre; $22,62 \pm 0,50$ kg/m²). Die Dosis betrug pro Pflaster 50 μ g Östradiol (Estradot 50 μ g, Novartis Pharma Nürnberg, Deutschland). Die Teilnehmer der anderen Gruppe erhielt nach gleichem Schema jeweils zwei Placebo-Pflaster („Placebo-Pflaster-Gruppe“; $23,50 \pm 0,49$ Jahre, $P > 0,41$; $22,98 \pm 0,54$ kg/m², $P > 0,61$). Diese Pflaster ähnelten äußerlich den Östrogenpflastern, enthielten jedoch keinerlei Wirkstoff. An einem der beiden Versuchstage erhielt der Proband Insulin per Nasenspray, an dem anderen Tag

ein Placebo-Spray mit Trägerlösung. Die Reihenfolge der Versuchstage mit bzw. ohne Insulin variierte und wurde ebenfalls vorher zufällig festgelegt. Welcher der Probanden Östrogen und an welchem der Versuchstage der Proband das Insulin erhielt, war weder den Probanden noch den Versuchsbetreuern bekannt.

Die Applikation der Östrogen- oder Placebopflaster auf den Abdominalbereich erfolgte am dritten, am zweiten und am Vortag des Versuches jeweils um 17 Uhr, sodass die Probanden der „Östrogen-Pflaster-Gruppe“ regelmäßig eine Dosis von je 100 µg 17β-Östradiol pro 24 Stunden (laut Angaben des Herstellers) erhielten. Das alte Pflaster wurde jedes Mal entfernt und die Seite des Bauches wurde gewechselt, sodass keines der Pflaster auf dieselbe Stelle des Bauches geklebt wurde, wo vorher die Pflaster vom Vortag geklebt hatten. Nach jedem Versuchsende wurde das abdominale Pflaster entfernt.

Der Ablauf der Versuchstage glich den Abläufen in vorhergehenden Experimenten, in denen die akuten Auswirkungen von intranasalem Insulin auf die Nahrungsaufnahme untersucht worden sind (Benedict et al. 2008; Krug et al. 2010). Die Ergebnisse der Messung des Essverhaltens in der vorliegenden Studie werden in der Dissertation von Linda Mohwinkel vorgestellt. Die Versuche fanden zwischen acht und zwölf Uhr vormittags statt und dauerten ungefähr dreieinhalb Stunden. Die Probanden mussten nüchtern erscheinen: die letzte Aufnahme von Nahrung oder kalorischen Lebensmitteln durfte somit spätestens um 22 Uhr des Vorabends erfolgt sein. Die Reihenfolge der Tests war für jeden Teilnehmer gleich. Bei Erscheinen im Versuchslabor wurde dem Probanden eine intravenöse Kanüle in den nicht-dominanten Arm eingelegt. Dies diente während des Versuches zur regelmäßigen Gewinnung von venösem Blut. Die Gesamtmenge dessen betrug pro Versuchstag 200 ml. Unter anderem wurde der Blutzuckerspiegel regelmäßig mittels „HemoCue B-Glucose-Analyzer“ bestimmt (HemoCue AB, Angelholm, Schweden). Quantitativ sollten folgende Werte ermittelt werden: Cortisol, Insulin, C-Peptid, Testosteron, LH, FSH, HGH, Östradiol, Leptin, Katecholamine, ACTH, Ghrelin und Glucose.

Die Sitzung begann für jeden Probanden mit einer „Körperreise“. Dies ist eine Übung, die Achtsamkeitsübungen unter Anleitung beinhaltet. Sie diente der Stärkung der eigenen Körperwahrnehmung und der Entspannung. Im Anschluss wurde der Proband aufgefordert, mittels Eigenschaftswörterliste (EWL-K) seine Stimmung einzuschätzen. Die Grundlinienphase der Sitzung betrug 60 Minuten. In dieser wurden die Blutproben um 08:15 Uhr, 08:30 Uhr und 08:45 Uhr gewonnen. Um 09:00 Uhr erhielten die Probanden sechzehn 0,1-ml Insulin- oder Placebo-Sprühstöße (8 pro Nasenloch). Der Abstand zwischen jedem Sprühstoß betrug 30 Sekunden. Insgesamt erhielt somit jeder Proband eine Dosis von 1,6 ml Insulin (160 IE; Insulin Actrapid; Novo Nordisk, Mainz, Germany) oder Placebo. Keiner der Probanden wies systemische Nebenwirkungen auf. Insgesamt fünf Mal wurde im Verlauf der Sitzung anhand des Essen-Symptom-Befindlichkeitsbogens das Hungergefühl und die körperliche Befindlichkeit auf einer 9-Punkte-Skala abgefragt: vor Beginn des Versuchs, kurz vor und kurz nach der Insulin- bzw. Placebo-Gabe, 45 Minuten nach der Applikation und am Ende des Versuches, vor den Intelligenz- und Kreativitätstests. (Diese Ergebnisse werden hier nicht vorgestellt). Gleichzeitig wurde die Stimmung mittels 5-Punkte-Skala eingeschätzt: MDBF, Kurzform A (Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M 1997). Die Unterkategorien beinhalteten gute/schlechte Stimmung, Wachheit/Müdigkeit und Ruhe/Unruhe. Vor der Insulin- bzw. Placebo-Gabe wurde das Aggressivitätspotential durch den Aggressivitätsfragebogen beurteilt. (Diese Daten werden hier nicht präsentiert).

Der Blutdruck und die Herzfrequenz wurden vor kurz vor und etwa zehn Minuten nach der Nasenspraygabe gemessen. Die Blutentnahmen wurden unverzüglich zentrifugiert. Im Anschluss wurde das Serum bei -80 °C aufbewahrt. Die Hormonkonzentrationen (Östradiol, Testosteron, Insulin, C-Peptid, LH und FSH) wurden durch Immulite (DPC, Los Angeles, CA) bestimmt.

Im Überblick gestaltete sich das Protokoll des Versuchstages wie folgt:

6:30 Uhr	Telefonisches Wecken
7:45 Uhr	Ankunft im Labor und Legen des i.v.-Zuganges
8:05 Uhr	„Körperreise“; Blutdruck und Puls
8:15 Uhr	1. Blutentnahme (BE) mit Bestimmung des Blutzuckerwertes EWL-K Essen-Symptom-Befindlichkeitsbogen
8:30 Uhr	2. BE Aggressivitätsfragebogen
8:45 Uhr	3. BE
8:55 Uhr	Essen-Symptom-Befindlichkeitsbogen MDBF
9:00 Uhr	Insulingabe per Nasenspray: 16 Sprühstöße innerhalb von 8 Minuten, d.h. alle 30 Sekunden 1 Sprühstoß (wechselndes Nasenloch)
9:08 Uhr	4. BE Essen-Symptom-Befindlichkeitsbogen MDBF
9:16 Uhr	Blutdruck und Puls
9:18 Uhr	5. BE
9:20 Uhr	Digit Span, 1. Durchgang
9:26 Uhr	6. BE
9:29 Uhr	VLMT, 1. Durchgang
9:39 Uhr	MDBF
9:40 Uhr	7. BE Essen-Symptom-Befindlichkeitsbogen
9:45 Uhr	„Memory“ (Deklaratives Gedächtnis)
9:56 Uhr	8. BE
9:59 Uhr	Stroop-Test
10:04 Uhr	MDBF VLMT, 2. Durchgang (inkl. Wiedererkennen)
10:19 Uhr	Digit Span, 2. Durchgang
10:22 Uhr	9. BE MDBF
10:25 Uhr	Frühstück

- 10:55 Uhr** Essen-Symptom-Befindlichkeitsbogen
EWL-K
MDBF
10. BE
Kreativität
Mathematisches Denken
- 11:05 Uhr** Der Patient wird gefragt, welche Substanz er glaubt bekommen zu haben (Östrogen oder Placebo): Frage nach Nebenwirkungen bzw. Auffälligkeiten.

BE, Blutentnahme;EWL-K, Eigenschaftswörterliste (Kurzform);MDBF, Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen;VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; die Messung von Blutdruck und Puls sowie der Aggressivität erfolgte zu Kontrollzwecken, weshalb die entsprechenden Ergebnisse nicht dargestellt werden.

3.3 Kognitive Tests

3.3.1 Kreativität

Um die Kreativität bzw. die Fähigkeit zu unterschiedlichen Denkansätzen zu untersuchen, wurden insgesamt sechs verschiedene Tests durchgeführt (Divergentes Denken, angepasst durch Guilford, 1967, und Wallach & Kogan, 1969). Kreativität nimmt einen zentralen Stellenwert in unterschiedlichen Lebensbereichen wie der Wissenschaft und der Kunst ein; gleichzeitig spielt sie eine große Rolle bei der Gestaltung des Alltags. Die Reihenfolge der Tests wurde während der Sitzungen nicht verändert. Die Tests untersuchen die Wortflüssigkeit und die Flexibilität als unterschiedliche Teilaspekte und Dimensionen der Kreativität. Weitere verbale Fähigkeiten wurden dadurch ebenfalls getestet. Die jeweiligen Tests werden im Folgenden beschrieben:

- „Verrückte Geschichten“:

In diesem Test wurden die Probanden gebeten, innerhalb von drei Minuten so viele ungewöhnliche Konsequenzen wie möglich auf eine angenommene Situation zu nennen. Eine solche Hypothese lautet zum Beispiel folgendermaßen: „Nehmen Sie an, Sie könnten nicht nur stehen, gehen, sitzen und liegen, sondern auch frei in der Luft schweben. Was könnte dann alles geschehen?“

- „Ähnlichkeiten“:

Dies ist ein ein Test, in dem die Probanden dazu aufgefordert wurden, innerhalb von zwei Minuten so viele Synonyme wie möglich für ein bestimmtes Wort, beispielsweise „schön“, zu nennen.

- „Wörter“:

Hierbei wurde ein bestimmter Buchstabe, z.B. „H“ vorgegeben. Um die Aufgabenstellung zu erfüllen, musste der Proband innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich niederschreiben, die mit diesem Buchstaben begannen.

- „Bilderraten“:

In diesem Test wurde der Proband dazu aufgefordert, einem vorgegebenen abstrakten Muster, welches aus geraden und/oder gebogenen Linien bestand, so viele verschiedene Bedeutungen wie möglich zu geben. Er bekam zwei Minuten Zeit, um all die Dinge niederzuschreiben, die ihm als Möglichkeit durch den Kopf gingen.

- „Gleiche Eigenschaften“:

Hier lautete die Aufgabe, innerhalb von zwei Minuten Ähnlichkeiten zwischen Dingen zu erkennen und niederzuschreiben. Beispielsweise wurde der Proband dazu aufgefordert, alle Beispiele aufzuschreiben, die er mit dem Adjektiv „rund“ assoziierte.

- „Außergewöhnliche Verwendungsarten“:

In diesem Test wurde der Proband gebeten, innerhalb von drei Minuten so viele ungewöhnliche Verwendungsweisen wie möglich für gewöhnliche Gegenstände, beispielsweise für eine „leere Konservendose“, zu nennen.

Diese Tests wurden nach Standardkriterien von Mainberger ausgewertet (Mainberger 1977). Antworten, die offensichtlich nicht der Fragestellung entsprachen oder Antworten, die in allen Verwendungsarten die gleiche Bedeutung innehatten, also synonym waren, wurden nicht zur Auswertung herangezogen. Es wurde die Anzahl der unterschiedlichen Antworten für jeden

einzelnen Test sowie die durchschnittlich erreichte Punktzahl in allen sechs Tests ausgewertet.

3.3.2 Mathematisches Denken

Die Aufgabenstellungen wurden in Anlehnung an den Untertest "Arithmetisches Denken" des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene von 1991 (Tewes 2001) ausgesucht. Bei diesem Test, der aus vier verschiedenen Fragestellungen bestand, sollte das Vermögen zum logischen Denken abgebildet werden. Eine Aufgabenstellung lautete beispielsweise: "Vater und Mutter sind zusammen 58 Jahre alt, Mutter und Tochter zusammen 36, alle zusammen 66 Jahre. Wie alt ist jeder?". Der Proband hatte für die Lösung der Aufgabenstellungen jeweils drei Minuten Zeit. Für die Auswertung wurde die erreichte Gesamtpunktzahl herangezogen.

3.3.3 Gedächtnis

3.3.3.1 Räumliches deklaratives Gedächtnis (Memory)

Dieser computergestützte Test zum deklarativen 2D-Objekt-Ort-Gedächtnis lehnt sich an das bekannte „Memory“-Spiel an (Rasch et al. 2007). Damit wurden die hippocampalen Funktionen der Probanden untersucht. Auf einem 15-inch-Bildschirm waren 30 Karten bestehend aus 15 Kartenpaaren in einer 5 x 6 - Matrix angeordnet. Von ihnen sah der Proband nur die graue „Rückseite“. Nun wurden dem Versuchsteilnehmer nacheinander alle Karten einzeln präsentiert. Die jeweils erste Karte des Kartenpaars wurde eine Sekunde lang gezeigt, die dazugehörige Karte drei Sekunden lang. Das komplette Kartenset wurde zweimal hintereinander gezeigt, wobei die Reihenfolge der Kartenpaare variierte. Anschließend wurde dem Probanden jeweils die erste Karte des Paares präsentiert, woraufhin er per Mausklick die graue „Kartenrückseite“ anklicken sollte, hinter der er das korrekte dazugehörige Pendant vermutete. Der Test fand gemäß Ablaufplan siebenunddreißig Minuten nach dem letzten Insulin- bzw.

Placebo-Sprühstoß statt. Am Ende wurde die errechnete Prozentzahl der korrekt angegebenen Kartenpaare angegeben.

3.3.3.2 Verbales Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Wiedererkennen (VLMT)

Im Verbalen Lern- und Merkfähigkeits-Test (VLMT) (Helmstaedter et al. 2001) werden das Kurzzeitgedächtnis, das Arbeitsgedächtnis und die Wiedererkennungsfähigkeiten überprüft. Der Proband sollte sich eine Liste aus 15 unzusammenhängenden Substantiven merken und diese nach vollständiger Vorlesung wiedergeben. Die Worte wurden im Zwei-Sekunden-Rhythmus vorgetragen. Die Anzahl der richtig genannten Worte wurde ohne Kommentar notiert. Dabei kam es nicht auf die richtige Reihenfolge an. Dieser Vorgang wurde mit derselben Liste in der gleichen Reihenfolge noch zweimal wiederholt. Anschließend wurde eine Interferenzliste vorgetragen. Diese bestand ebenfalls aus 15 unzusammenhängenden Substantiven, welche sich aber von der ursprünglichen Wortliste unterschieden. Daraufhin sollte der Proband die erste Wortliste noch einmal vortragen. Diese wurde noch zwei Mal vorgelesen, woraufhin der Teilnehmer die richtigen Worte wiederholen sollte. Die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Worte wurde jedes Mal notiert. Insgesamt wurde dem Probanden somit fünf Mal eine wiederzugebende Wortliste und einmal eine Interferenzliste, die nicht wiedergegeben werden sollte, präsentiert. Der Proband sollte nach jeder Liste die korrekten Worte wiedergeben. Damit wurde das verbale Gedächtnis überprüft. Hierbei wurde das sofortige Wiedergeben der erinnerten Worte durchgeführt.

Anschließend wurden dem Versuchsteilnehmer 50 unzusammenhängende Substantive vorgelesen, in denen die 15 Substantive aus der zuvor wiederzugebenden Wortliste zufällig verteilt waren. Darunter befanden sich auch Worte aus der Interferenzliste und Worte, die semantisch und phonetisch sehr ähnlich waren. Nach jedem Wort sollte der Proband angeben, ob das Wort in der Wortliste enthalten gewesen war. Die Anzahl der richtig erkannten Worte wurde notiert („Richtige“), ebenso die Anzahl der falsch Positiven, also die vermeintlich als richtig erkannten Worte („Fehler“). In diesem

Abschnitt wurden die Wiedererkennungsfunktionen des Probanden überprüft, indem er korrigierte Angaben machen musste (also korrekt erinnerte Worte minus falsche Worte).

3.3.3.3 Arbeitsgedächtnis (Digit Span)

In diesem Test musste der Proband sich eine bestimmte Zahlenreihenfolge (z.B. 9 – 5 – 7), die ihm vorgelesen wurde, merken und diese in gleicher Reihenfolge wiedergeben (Benedict et al. 2008). Die Wörter wurden mit einer Geschwindigkeit von einem Wort pro Sekunde vorgelesen. Die Anzahl der Ziffern nahm nach jeder fehlerfreien Wiedergabe kontinuierlich zu: beginnend bei drei bis hin zu maximal neun Ziffern. Bei einem Fehler musste eine alternative Zahlenreihenfolge mit gleicher Anzahl an Ziffern wiedergegeben werden. Geschah dies fehlerlos, wurde der Test fortgesetzt, bei einem erneuten Fehler wurde er beendet.

Im ersten Teil des Tests musste der Proband die Zahlen in gleicher Reihenfolge (forward test) wiedergeben, im zweiten Teil in umgekehrter Reihenfolge (backward test). Für jede richtige Wiedergabe erhielt der Proband zwei Punkte, für die richtige Wiedergabe beim zweiten Ansatz gab es einen Punkt. Bei zweimaligem Versagen gab es keinen Punkt. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug 28 Punkte. Es handelt sich bei diesem Test um einen Untertest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene HAWIE-R (Tewes und Wechsler 1991) sowie der Wechsler-Memory-Scale – revidierte Version WMS-R (Wechsler 1987). Der Test wurde nach Ablaufplan zwölf bzw. 71 Minuten nach dem letzten Sprühstoß des Insulin- bzw. Placebo-Nasensprays durchgeführt.

3.3.3.4 Selektive Aufmerksamkeit (Stroop)

Der Proband hatte in diesem Test (Stroop 1935) die Aufgabe, eine DIN-A4-Seite bestehend aus schwarzen Farbwörtern („blau“, „rot“, „grün“ und „gelb“) laut und so schnell wie möglich, von links nach rechts und von oben nach unten vorzulesen. Er hatte dafür 45 Sekunden Zeit. In jeder Zeile befanden sich fünf

Farbwörter. Die Anzahl der vorgelesenen Worte sowie die Anzahl der Fehler wurde im Anschluss notiert. Daraufhin wurde eine neue Liste vorgelegt, dieses Mal bestehend aus farbigen „xxx“, welche entweder rot, blau, grün oder gelb gefärbt waren. Wieder befanden sich fünf „xxx“ in einer Zeile. Die Aufgabenstellung war die gleiche.

Anschließend bekam der Proband abermals eine Liste, welche aus den gleichen Farbwörtern bestand wie in der ersten Liste. Dieses Mal waren sie jedoch farbig geschrieben, entweder blau, rot grün oder gelb. Die Farbe stimmte jedoch nicht mit der Aussage des Farbwortes überein, so dass sich eine Interferenz zwischen Druckfarbe und Wortbedeutung ergab. Beispielsweise war das Wort „rot“ gelb geschrieben. Die Aufgabenstellung war wiederum die gleiche. Der Stroop-Test basiert auf dem 1935 von John Ridley Stroop entwickelten Farbwörter-Test, um die selektive Aufmerksamkeit, bei der die Hemmung interferierender Informationen eine zentrale Rolle spielt, zu überprüfen. Um diese Aufgabenstellungen zu bewältigen, sind Bereiche des frontalen Kortex involviert (Langenecker et al. 2004). Der Test wurde nach Ablaufplan 51 Minuten nach dem letzten Nasenspray-Sprühstoß absolviert.

3.4 Bestimmung von Östradiol und Testosteron

Die Blutproben wurden nach der Abnahme zentrifugiert und das Plasma bei -80° C gelagert. Die Plasma-Konzentrationen von Östradiol und Testosteron wurden mittels Immunoassay bestimmt (Immulite; DPC, Los Angeles, USA).

3.5 Statistische Analysen

Die Analysen fußen auf Varianzanalysen (ANOVA) mit dem Zwischen-Subjekt-Faktor „Gruppe“ (Östrogenpflaster versus Placebo-Pflaster) und dem Zwischen-Bedingungs-Faktor „Behandlung“ (Insulin versus Placebo-Nasenspray) sowie, je nach Erfordernis, dem Faktor „Test“. Signifikante Unterschiede wurden durch den *t*-Test von Student ermittelt. Die im Folgenden dargestellten

Behandlungseffekte beziehen sich – falls nicht anders angegeben – auf die Vergleiche zwischen Insulin versus Placebo, kumuliert über die Östrogen- und Placebo-Pflaster-Gruppen. Die Gruppeneffekte hingegen beziehen sich auf die Vergleiche zwischen Östrogen versus Placebo, kumuliert über die Insulin- und Placebospray-Bedingungen. Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dargestellt. Ein p-Wert unterhalb von 0,05 wurde als signifikant angesehen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Hormonkonzentrationen im Verlauf

Die Vorbehandlung mit Östrogenpflastern erbrachte den erwarteten Anstieg der Plasma-Östradiolkonzentrationen. Abbildung 1 zeigt die zeitliche Entwicklung der Östradiolkonzentrationen während des Versuchs.

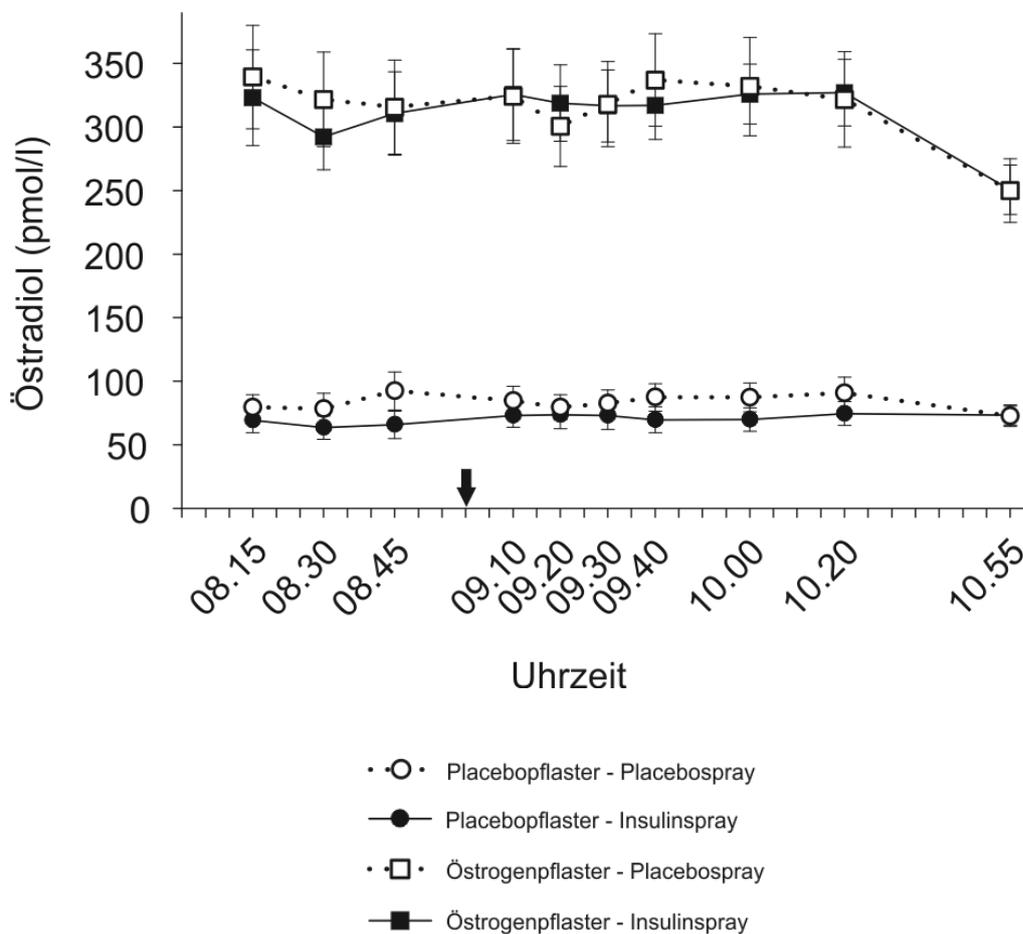


Abbildung 1. Durchschnittliche Östradiolkonzentrationen (\pm SEM) im Plasma während des Versuchsablaufs. Der Pfeil markiert die Gabe des Insulin- bzw. Placebonasenssprays um 9.00 Uhr.

Die Östradiolkonzentration zeigte bei den Probanden mit einer transdermalen Östrogenbehandlung im Vergleich zu den Probanden mit Placebopflaster

deutlich höhere Ausgangswerte. Gegen Ende des Experiments fielen die Konzentrationen auf ein etwas niedrigeres Niveau ab; dieser Abfall war auch in den mit Placebopflastern vorbehandelten Probanden zu beobachten ($p < 0,0001$ für den Faktor Zeit), er war jedoch bei den mit Östrogen vorbehandelten Probanden stärker ausgeprägt ($p < 0,002$ für Gruppe \times Zeit). Insgesamt induzierte die Vorbehandlung mit Östrogenpflastern eine 3,5-fache Erhöhung der Plasma-Östradiolkonzentration ($F(1,30) = 75,38$, $p < 0,0001$ für den Faktor Gruppe).

Auf die Plasma-Testosteronkonzentrationen übte die Vorbehandlung mit Östrogen erwartungsgemäß einen zum Plasma-Östradiol spiegelbildlichen Effekt aus. Abbildung 2 zeigt die zeitliche Entwicklung der Testosteronkonzentrationen während des Versuchsdurchlaufes.

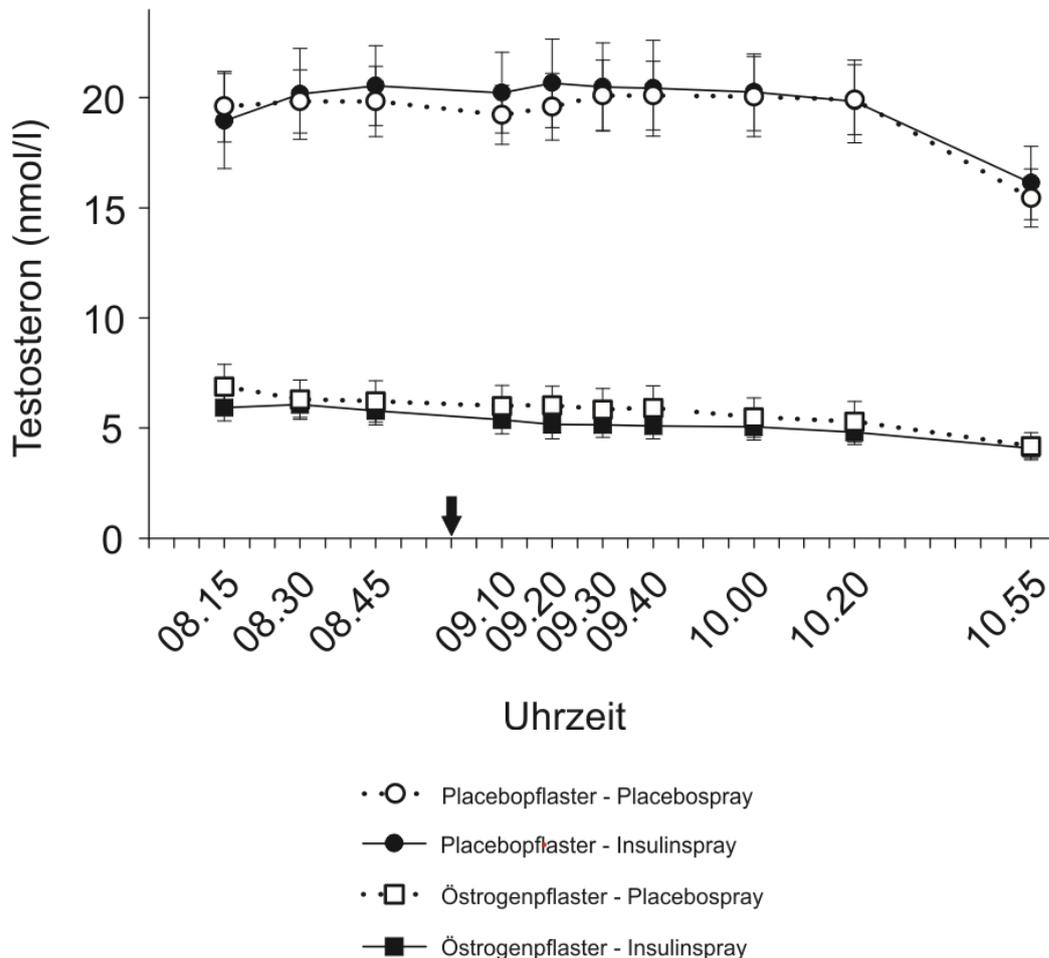


Abbildung 2. Durchschnittliche Testosteronkonzentrationen (\pm SEM) im Plasma während des Versuchsablaufes. Der Pfeil markiert die Gabe des Insulin- bzw. Placebonasenssprays um 9.00 Uhr.

Die Testosteron-Konzentrationen zeigten höhere Ausgangswerte bei den Probanden, welche mit Placebopflaster behandelt wurden, im Vergleich zu den Probanden mit einer transdermalen Östrogenbehandlung. Nach etwa anderthalb Stunden fielen die Testosteronwerte in beiden Gruppen ab ($p < 0,0001$ für den Faktor Zeit); diese Verminderung fiel in den mit Placebopflastern vorbehandelten Probanden stärker als in den mit Östrogenpflastern Probanden aus ($p < 0,002$ für Gruppe \times Zeit). Insgesamt bewirkte transdermales Östrogen verglichen mit Placebo eine Erniedrigung der Testosteron-Werte um 70% ($F(1,30)=88,19$, $p < 0,0001$ für den Faktor Gruppe).

4.2 Kreativität

Es wurden insgesamt sechs verschiedene Tests zur Messung der Fähigkeit zu unterschiedlichen Denkweisen bzw. der kreativen verbalen Flüssigkeit verwendet. Verbesserte Ergebnisse im Vergleich zu der entsprechenden Placebogruppe wiesen in einer Analyse der Gesamtergebnisse aller kreativen Tests die Gruppenteilnehmer auf, welche unmittelbar zuvor an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils ein Östrogenpflaster erhalten hatten ($F(1,30)=4,15$; $p=0,05$; Tabelle 1).

Tabelle 1. Ergebnisse der übergeordneten ANOVA der Leistungen in den Kreativitätstests ($df=1,30$).

Faktor	F- und p-Wert
Behandlung	2,35, $p = 0,13$
Behandlung \times Gruppe	0,49, $p = 0,48$
Test	106, $p < 0,001$
Test \times Gruppe	1,66, $p = 0,17$
Behandlung \times Test	0,51, $p = 0,76$
Behandlung \times Test \times Gruppe	0,89, $p = 0,50$
Gruppe	4,15, $p < 0,05$

In den individuellen Aufgabenstellungen zeigte sich folgendes Bild: In den Tests „Ähnlichkeiten“ ($F(1,30)=5,43$, $p=0,03$), „Gleiche Eigenschaften“ ($F(1,30)=3,21$, $p=0,08$) und „Außergewöhnliche Verwendungsarten“ ($F(1,30)=5,15$, $p=0,03$) schnitten die Probanden nach Vorbehandlung mit Östrogenpflaster im Vergleich zur Placebogruppe besser ab (Tabelle 2; vgl. Abbildungen 3 und 4).

Tabelle 2. Ergebnisse der ANOVA der Leistungen in den einzelnen Kreativitätstests.

Test	Dimension	Behandlung: F- und p-Wert	Behandlung × Gruppe: F- und p-Wert	Gruppe: F- und p-Wert
Verrückte Geschichten	Flexibilität	1,03, $p = 0,32$	0,32, $p = 0,57$	0,11, $p = 0,74$
Ähnlichkeiten	Wortflüssigkeit	0,80, $p = 0,38$	0,03, $p = 0,86$	5,43, $p = 0,03$
Wörter	Wortflüssigkeit	0,06, $p = 0,80$	0,21, $p = 0,65$	1,67, $p = 0,20$
Bilderraten	Flexibilität	0,08, $p = 0,77$	3,97, $p = 0,06$	0,42, $p = 0,52$
Gleiche Eigenschaften	Wortflüssigkeit	2,80, $p = 0,104$	0,09, $p = 0,77$	3,21, $p = 0,08$
Außergewöhnliche Verwendungsarten	Flexibilität	0,00, $p = 0,99$	0,04, $p = 0,85$	5,15, $p = 0,03$

Die entsprechenden Mittelwerte inklusive Standardfehler des Mittelwerts der Testergebnisse für die Östrogen- und Placebopflastergruppen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3. Mittelwerte \pm SEM der Leistungen in den Untertests zur Kreativität
(Unterschiedliche Denkweisen).

Test	Dimension	Placebo	Östrogen	p-Wert
Verrückte Geschichten	Flexibilität	3,44 \pm 0,35	3,38 \pm 0,37	n.s.
Ähnlichkeiten	Wortflüssigkeit	4,81 \pm 0,55	6,69 \pm 0,55	0,03
Wörter	Wortflüssigkeit	6,50 \pm 0,66	8,06 \pm 0,96	n.s.
Bilderraten	Flexibilität	5,69 \pm 0,69	5,50 \pm 0,62	n.s.
Gleiche Eigenschaften	Wortflüssigkeit	12,94 \pm 0,90	14,56 \pm 0,85	0,08
Außergewöhnliche Verwendungsarten	Flexibilität	4,69 \pm 0,44	6,44 \pm 0,37	0,03

Abbildung 3 zeigt die durchschnittlich erreichten Punktzahlen im Kreativitätstest „Ähnlichkeiten“.

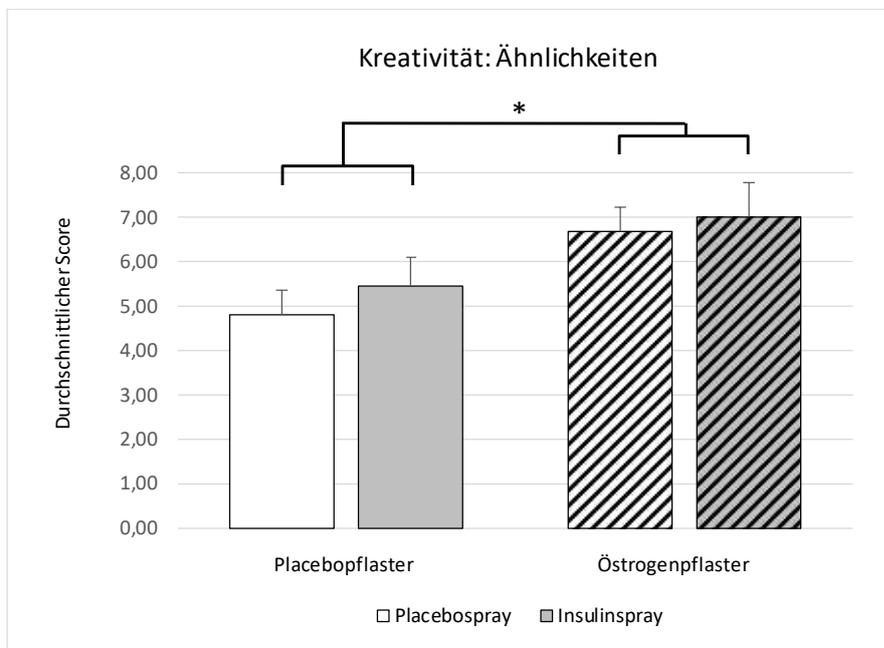


Abbildung 3. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im Kreativitätstest „Ähnlichkeiten“, aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe; * p < 0,05.

Abbildung 4 zeigt die durchschnittlich erreichten Punktzahlen im Kreativitätstest „Außergewöhnliche Verwendungsarten“.

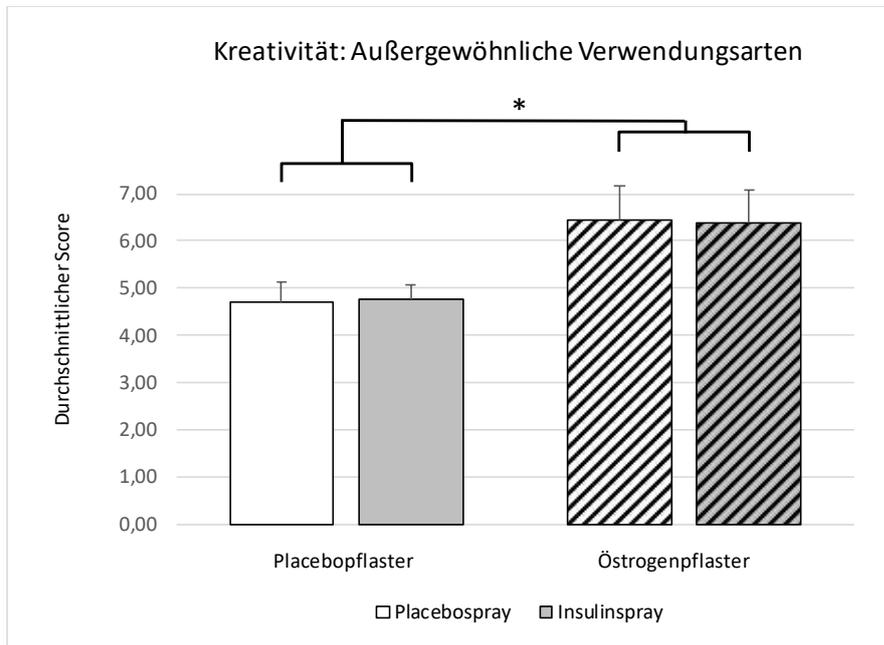


Abbildung 4. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im Kreativitätstest „Außergewöhnliche Verwendungsarten“, aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe; * $p < 0,05$.

Es ergab sich in Bezug auf die Kreativität im Allgemeinen keine Interaktion zwischen den Effekten der Östrogen- und denjenigen der Insulingabe (Behandlung \times Gruppe, $p=0,48$; Tabelle 1). Bei der Untersuchung der Wirkung der intranasalen Insulinapplikation zeigte sich im Vergleich zu der entsprechenden Placebobedingung kein signifikanter Unterschied ($F(1,30) = 2,35$, $p=0,13$; Tabelle 1). Auch in den individuellen Aufgabenstellungen konnte kein Unterschied zwischen Insulin- und Placebobedingung nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 2).

4.3 Mathematisches Denken

In den mathematischen Aufgaben, in denen maximal 16 Punkte zu erreichen waren, konnte kein Unterschied in der Östrogengruppe im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden ($F(1,30)=0,67$, n.s.). Auch in der Insulingruppe zeigte sich kein signifikanter Effekt im Vergleich zur

Placebogruppe ($F(1,30)=0,38$, n.s). Es wurden darüberhinaus auch keine Wechselwirkungen zwischen der Östrogen- und der Insulingruppe nachgewiesen (Behandlung x Gruppe, $p=0,85$; Tabelle 4).

Tabelle 4. Ergebnisse der ANOVA der Leistungen in den Tests zum Mathematischen Denken.

	Behandlung: F- und p-Wert	Behandlung × Gruppe: F- und p-Wert	Gruppe: F- und p-Wert
Mathematisches Denken	0,67, $p = 0,79$	0,03, $p = 0,85$	0,38, $p = 0,53$

Die entsprechenden Mittelwerte inkl. Standardfehler des Mittelwerts der Testergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

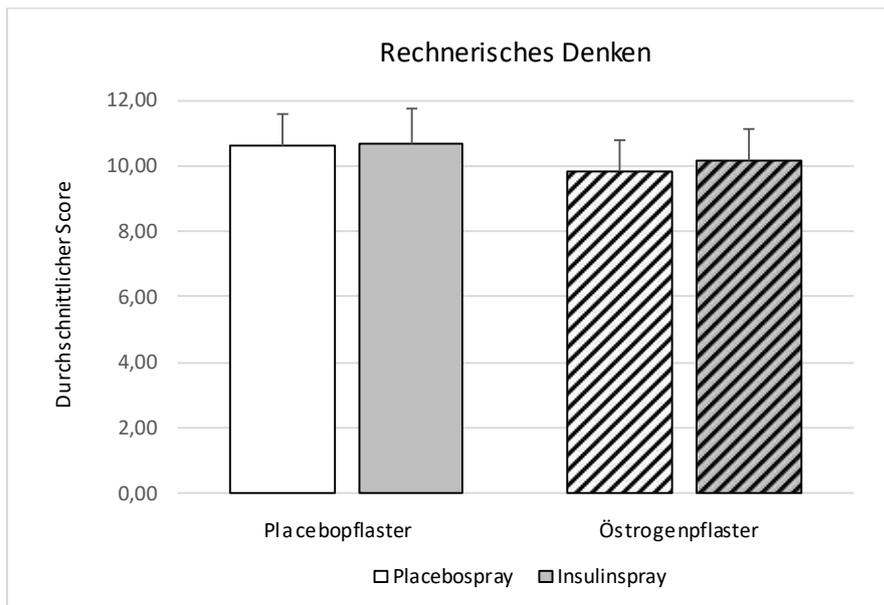


Abbildung 5. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im Test zum Rechnerischen Denken, aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placeboflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe.

4.4 Gedächtnis

4.4.1 Räumliches deklaratives Gedächtnis (Memory)

Im deklarativen Gedächtnis-Test gab es weder zwischen Östrogen- und Placebopflaster-Gruppe ($F(1,30)=0,51$, $p = 0,47$) noch zwischen Insulin- und Placebospraybedingung ($F(1,30)=0,91$, $p = 0,76$) einen statistisch signifikanten Effekt. Auch die Wechselwirkung zwischen den Faktoren Behandlung und Gruppe zeigte keine statistische Signifikanz ($F(1,30)=0,08$, $p = 0,93$).

Die entsprechenden Mittelwerte inkl. Standardfehler des Mittelwerts der Testergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt.

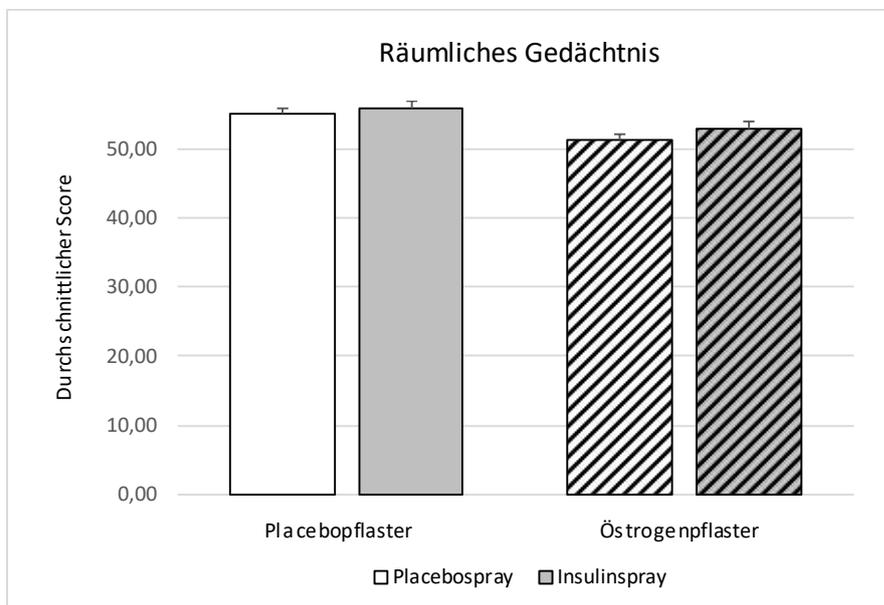


Abbildung 6. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im Test zum räumlichen deklarativen Gedächtnis („Memory“), aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe.

4.4.2 Verbales Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Wiedererkennen (VLMT)

Im VLMT-Test zeigten sich bei der unmittelbaren Wiedergabe der Liste A bessere Ergebnisse in der Östrogengruppe im Vergleich zur Placebogruppe ($F(1,30)$, $p < 0,04$; Tabelle 5). Die Leistungen in der Insulinbedingung unterschieden sich verglichen mit der Placebobedingung hingegen nicht ($F(1,30) = 0,06$, n.s.). Es gab keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen der Östrogen- und der Insulinintervention ($F(1,30) = 0,34$, n.s.). Tabelle 4 gibt einen Überblick über die varianzanalytischen Ergebnisse.

Tabelle 5. Ergebnisse der übergeordneten ANOVA der Leistungen in der unmittelbaren Wiedergabe im VLMT.

Faktor	F- und p-Wert
Behandlung	0,06, $p = 0,94$
Behandlung x Gruppe	0,34, $p = 0,56$
Test	61, $p = 0,00$
Test x Gruppe	0,89, $p = 0,47$
Behandlung x Test	2,81, $p = \mathbf{0,04}$
Behandlung x Test x Gruppe	0,18, $p = 0,9$
Gruppe	4,58, $p = \mathbf{0,04}$

Tabelle 6 zeigt die varianzanalytischen Ergebnisse der Untertests des VLMT, was die jeweilige Leistung bei der Wiedergabe der Listen betrifft. Die Vorbehandlung mit Östrogen bewirkte eine insulinunabhängige Verbesserung der Leistung in der dritten Wiedergabe (vgl. Abbildung 8).

Tabelle 6. Ergebnisse der ANOVA der Leistungen in den einzelnen Wiedergaben im VLMT.

	Behandlung: F- und p-Wert	Behandlung × Gruppe: F- und p-Wert	Gruppe: F- und p-Wert
DG3	0,42, p = 0,52	0,42, p = 0,52	2,17, p = 0,15
DG6	1,26, p = 0,26	0,31, p = 0,57	3,92, p = 0,06
DG7	1,86, p = 0,18	0,66, p = 0,42	4,37, p = 0,04
DG1	0,00, p = 0,94	0,52, p = 0,83	4,28, p = 0,05
DG2	0,57, p = 0,45	0,57, p = 0,45	3,62, p = 0,06

DG, deklaratives Gedächtnis.

Abbildung 7 zeigt die Ergebnisse der ersten Wiedergabe im VLMT (DG3).

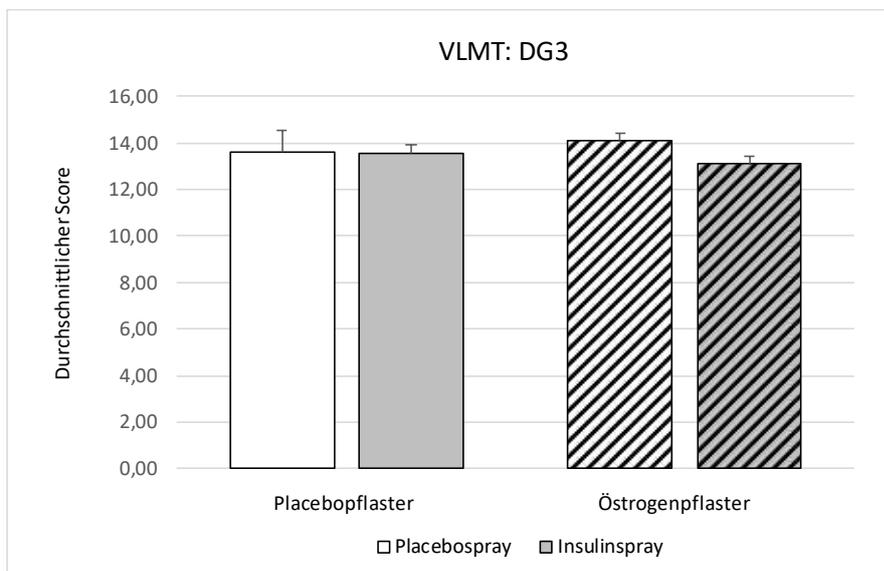


Abbildung 7. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im VLMT (erste Wiedergabe), aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe.

Abbildung 8 zeigt die Ergebnisse der zweiten Wiedergabe im VLMT (DG6).

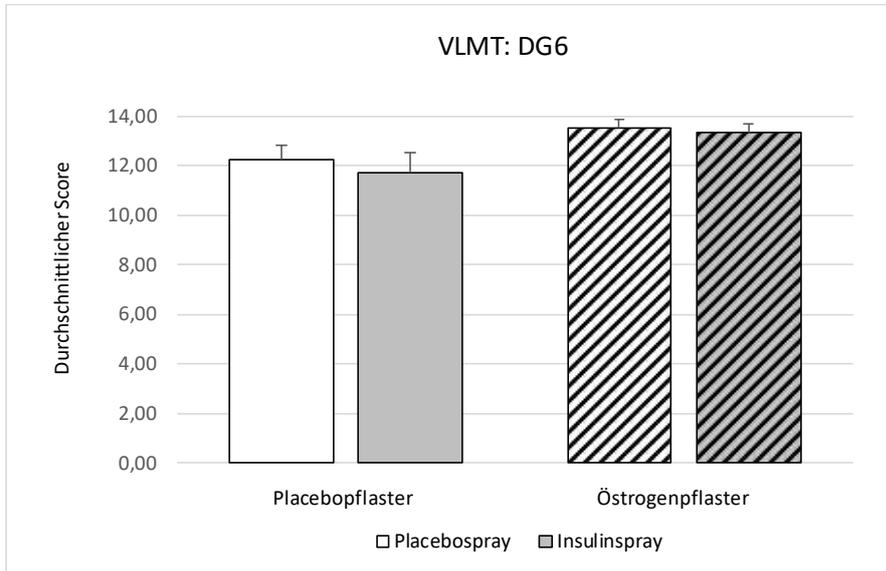


Abbildung 8. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im VLMT (zweite Wiedergabe), aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe.

Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse der dritten Wiedergabe im VLMT (DG7).

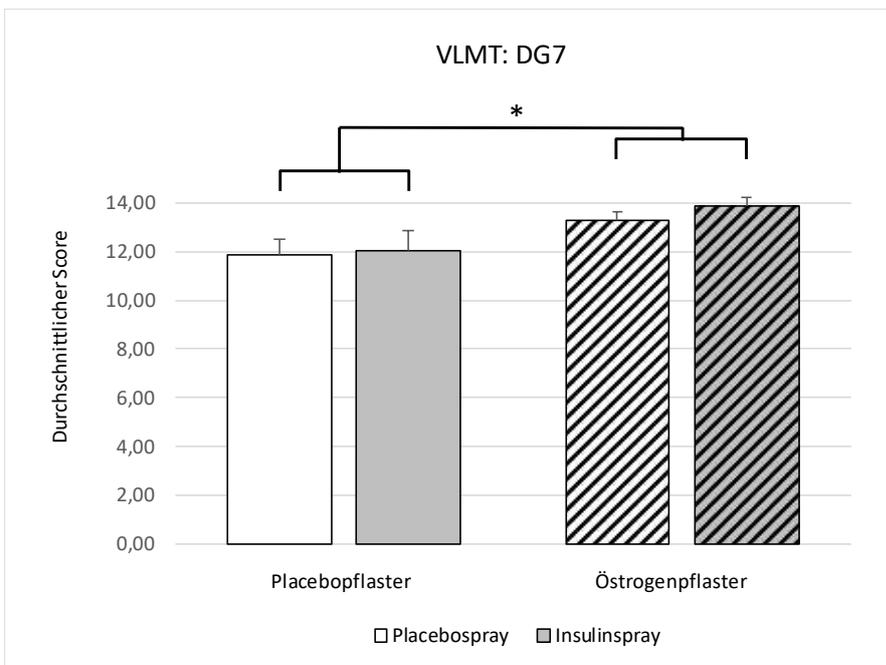


Abbildung 9. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im VLMT (dritte Wiedergabe), aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe; * $p < 0,05$.

Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse der Wiedergabe im Anschluss an die Vorgabe der Interferenzliste (DG1).

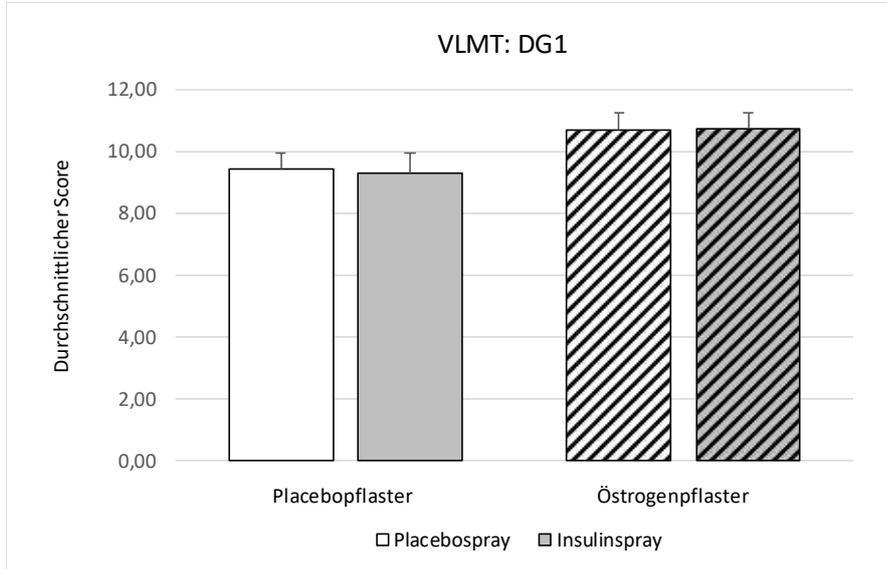


Abbildung 10. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im VLMT (Wiedergabe im Anschluss an die Vorgabe der Interferenzliste), aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe.

Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse der zweiten Wiedergabe nach der Interferenzliste (DG2).

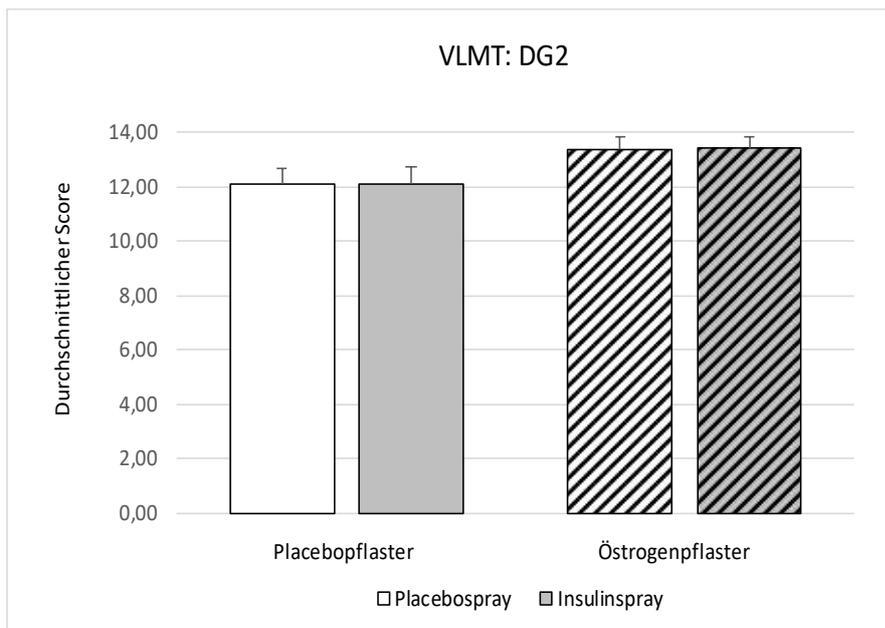


Abbildung 11. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im VLMT (zweite Wiedergabe im Anschluss an die Vorgabe der Interferenzliste), aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe.

In Bezug auf die Wiedererkennungsfähigkeit zeigten sich signifikante Interaktionen zwischen der Östrogen- und der Insulinbehandlung (Behandlung \times Gruppe, $F(1,30)=4,32$, $p < 0,03$). So verbesserte sich in der Gruppe von Probanden, die sowohl Östrogen als auch Insulin erhielten, die korrigierte Wiedererkennungsfähigkeit, also die Wiedererkennung der korrekt erinnerten abzüglich der falsch erinnerten Worte, im Vergleich zu den Probanden, die lediglich Östrogen erhielten ($F(1,30)=4,32$, $p < 0,05$). Analog ergab sich eine Tendenz zu einer entsprechend verbesserten Leistung bei den Östrogen-Probanden, welche mit Insulin behandelt wurden, im Vergleich zu den mit Insulin behandelten Placebopflaster-Probanden ($F(1,30)=3,17$, $p < 0,10$; Abbildung 12).

Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse der korrigierten Wiedererkennungsfähigkeit.

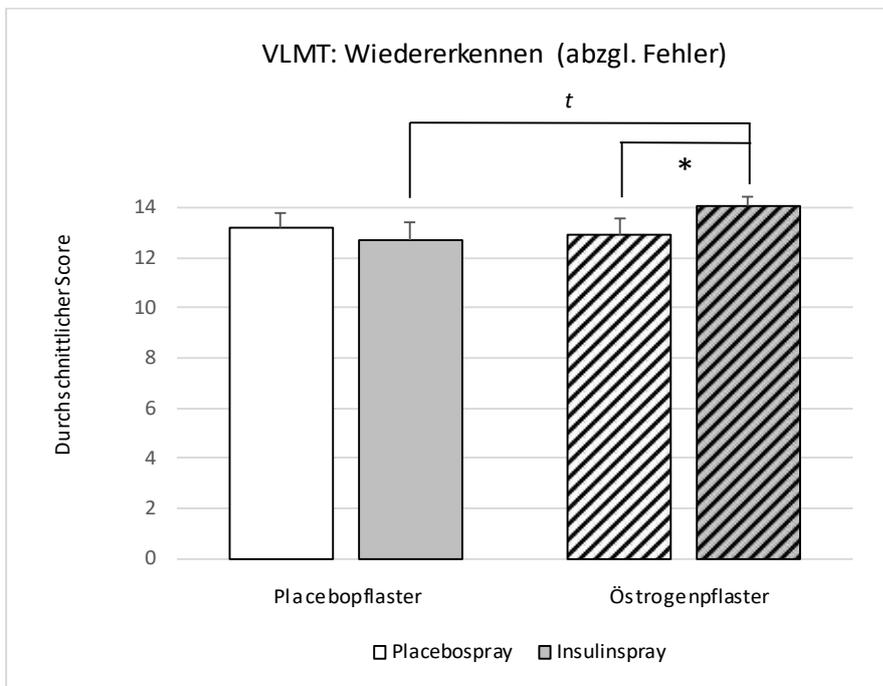


Abbildung 12. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im VLMT (fehlerkorrigiertes Wiedererkennen), aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe; t $p < 0,10$; * $p < 0,05$.

4.4.3 Arbeitsgedächtnis (Digit Span)

Der “Digit-Span”-Test dient zur Testung des Arbeitsgedächtnisses. Über beide Durchgänge gerechnet zeigte sich kein signifikanter Einfluss von Östrogen oder Insulin. Beim ersten Durchgang zeigten sich bei den Probanden der Östrogengruppe tendenziell bessere Ergebnisse in der Rückwärts-Wiedergabe ($F(1,30)=3,27$, $p < 0,089$; Tabelle 7) im Vergleich zu der entsprechenden Placebogruppe. Im zweiten Durchlauf war eine entsprechende tendenzielle Verbesserung für die Vorwärts-Wiedergabe zu sehen ($F(1,30) = 3,04$, $p = 0,09$; vgl. Tabelle 8). Die Insulingabe zeigte weder im ersten ($F(1,30)=2,27$, n.s.) noch im zweiten Durchlauf ($F(1,30)=0,07$, n.s.) signifikante Veränderungen. Die Interaktionen zwischen der Östrogen- und der Insulinbehandlung waren ebenfalls nicht statistisch signifikant ($F(1,30)=1,82$, n.s., $F(1,30)=0,07$, n.s.).

Tabelle 7. Ergebnisse der ANOVA der Leistungen im Digit-Span-Test (1. Durchgang).

Digit span 1	Behandlung: F- und p-Wert	Behandlung × Gruppe: F- und p-Wert	Gruppe: F- und p-Wert
Vorwärts	0,05, $p = 0,82$	0,19, $p = 0,66$	0,01, $p = 0,94$
Rückwärts	2,27, $p = 0,14$	1,82, $p = 0,18$	3,27, $p = 0,09$
Summe	0,90, $p = 0,35$	0,30, $p = 0,58$	1,41, $p = 0,24$

Abbildung 13 zeigt die Gesamtergebnisse im ersten Durchgang des Digit-Span-Tests.

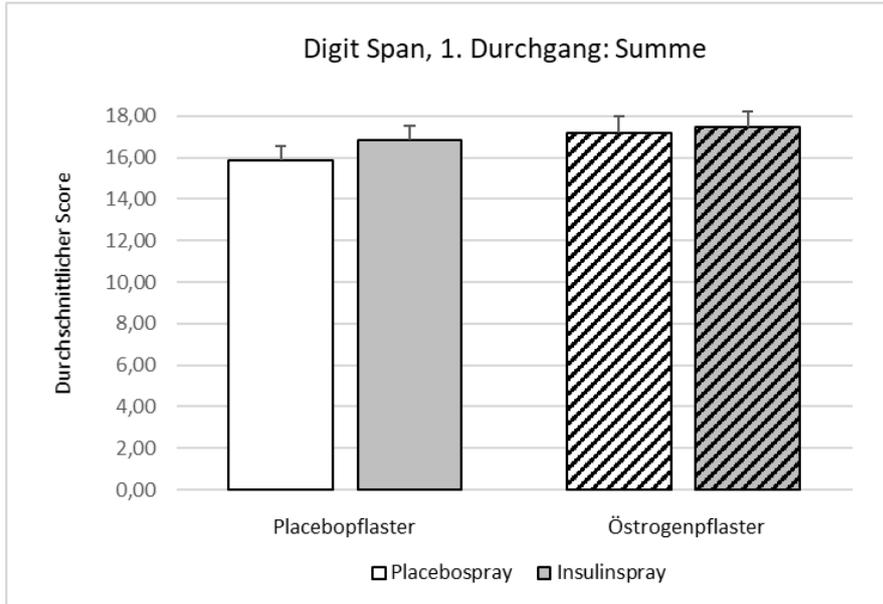


Abbildung 13. Durchschnittliche Leistungen (+ SEM) im ersten Durchgang des Digit-Span-Tests, inklusive Vorwärts- und Rückwärts-wiedergabe, aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe.

Abbildung 14 zeigt die Ergebnisse der Vorwärts-wiedergabe im ersten Durchlauf der Digit Span-Testung.

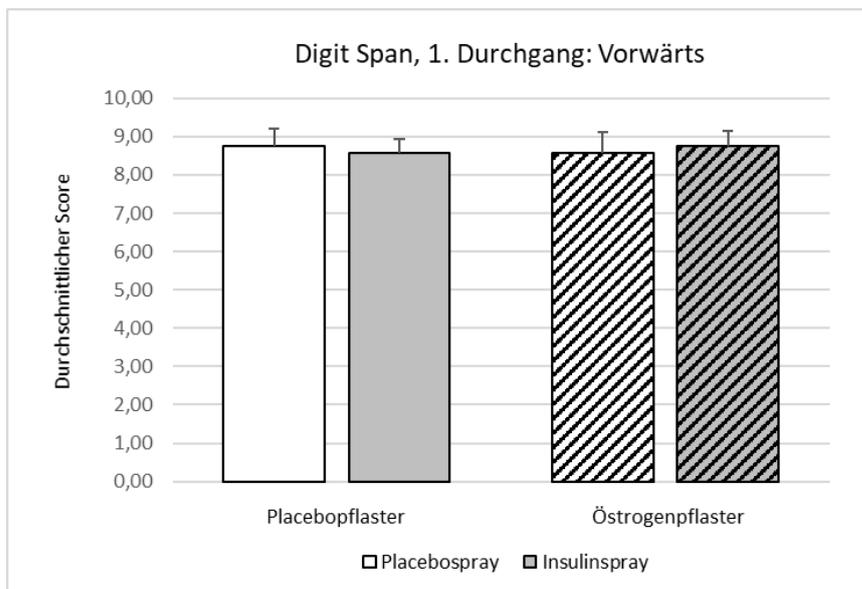


Abbildung 14. Durchschnittliche Ergebnisse (+ SEM) des ersten Durchlaufs der Digit Span-Testung, aufgeschlüsselt nach Östrogen-, Insulin- bzw. Placebo-behandlung. Es handelt sich hierbei um die Vorwärts-wiedergabe der Zahlen.

Abbildung 15 zeigt die Ergebnisse des ersten Durchlaufs der Rückwärtsabfragung der Digit Span-Testung.

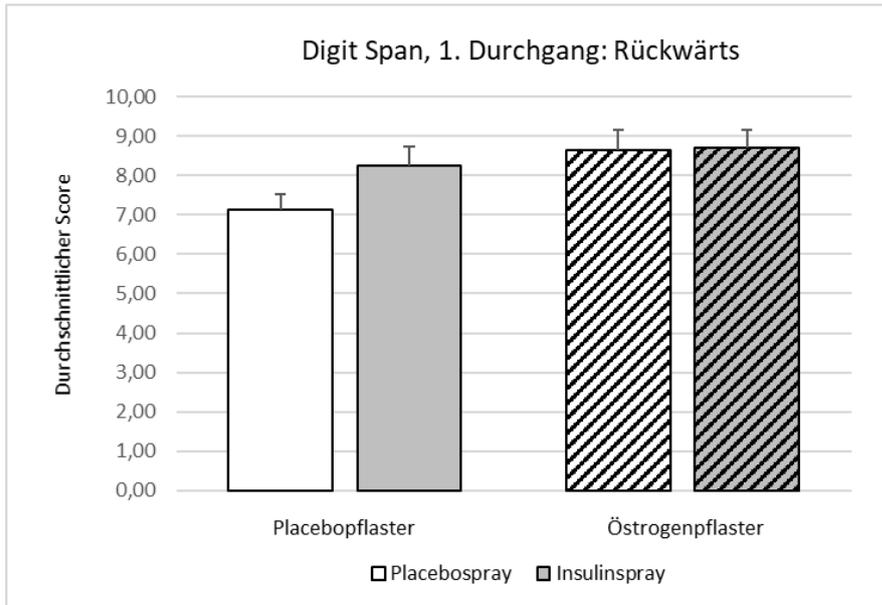


Abbildung 15. Durchschnittliche Ergebnisse (+ SEM) des ersten Durchlaufs der Digit Span-Testung, aufgeschlüsselt nach Östrogen-, Insulin- bzw. Placebo-behandlung. Es handelt sich hierbei um die Rückwärts-wiedergabe der Zahlen.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse des zweiten Durchgangs.

Tabelle 8. Ergebnisse der ANOVA der Leistungen im Digit-Span-Test (2. Durchgang).

Digit span 2	Behandlung: F- und p-Wert	Behandlung × Gruppe: F- und p-Wert	Gruppe: F- und p-Wert
Vorwärts	0,53, p = 0,47	0,00, p = 0,99	3,04, p = 0,09
Rückwärts	0,07, p = 0,94	0,07, p = 0,93	0,46, p = 0,50
Summe	0,28, p = 0,59	0,03, p = 0,95	0,18, p = 0,67

Abbildung 16 zeigt die durchschnittlichen Ergebnisse des zweiten Durchgangs im Digit-Span-Test.

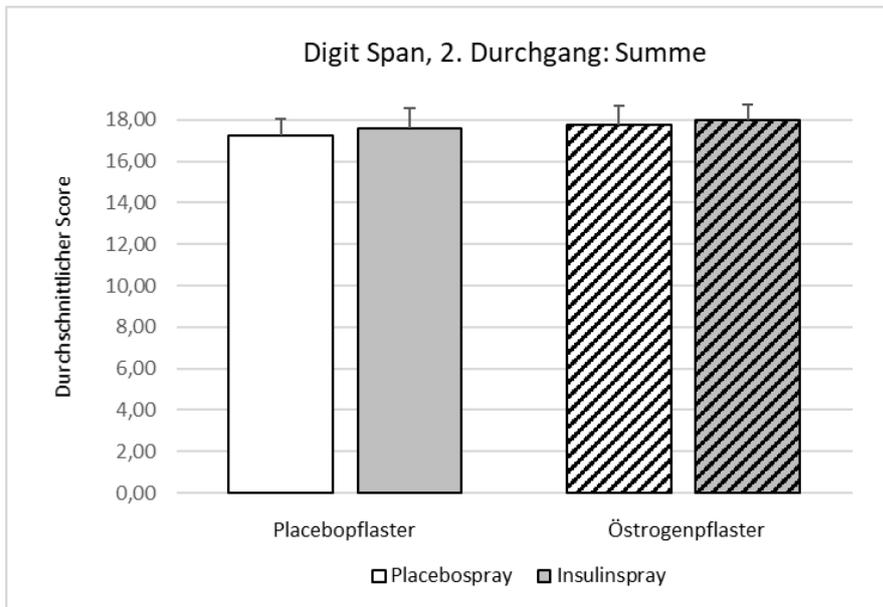


Abbildung 16. Durchschnittliche Ergebnisse (+ SEM) des zweiten Durchgangs im Digit-Span-Test, inklusive Vorwärts- und Rückwärts-wiedergabe, aufgeschlüsselt nach Östrogen- bzw. Placebopflaster-Vorbehandlung sowie Insulin- bzw. Placebospraygabe.

Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse der Vorwärts-wiedergabe des zweiten Durchlaufs in der Digit Span-Testung.

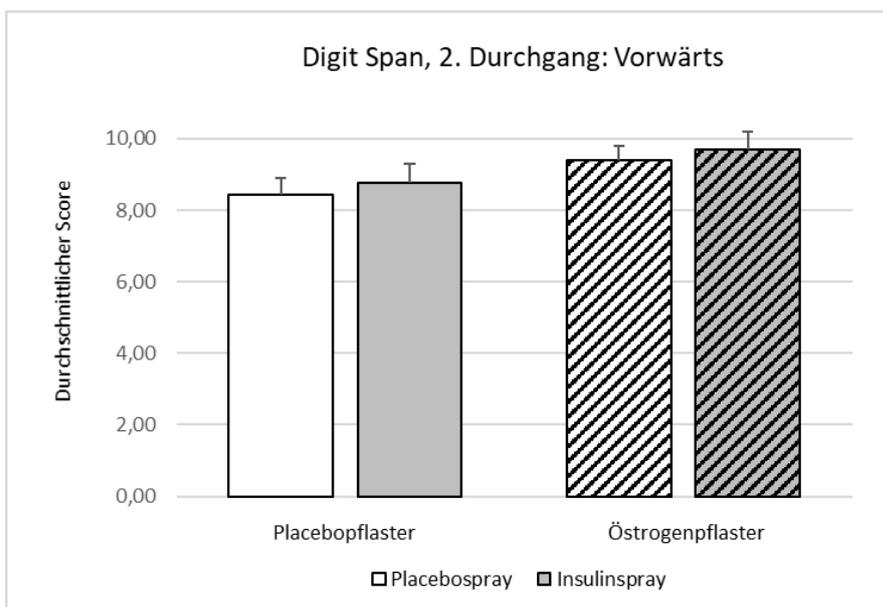


Abbildung 17. Durchschnittliche Ergebnisse (+ SEM) des zweiten Durchlaufs der Digit Span-Testung, aufgeschlüsselt nach Östrogen-, Insulin- bzw. Placebo-behandlung. Es handelt sich hierbei um die Vorwärts-wiedergabe der Zahlen.

Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse der Rückwärtswiedergabe im zweiten Durchlauf der Digit-Span-Testung.

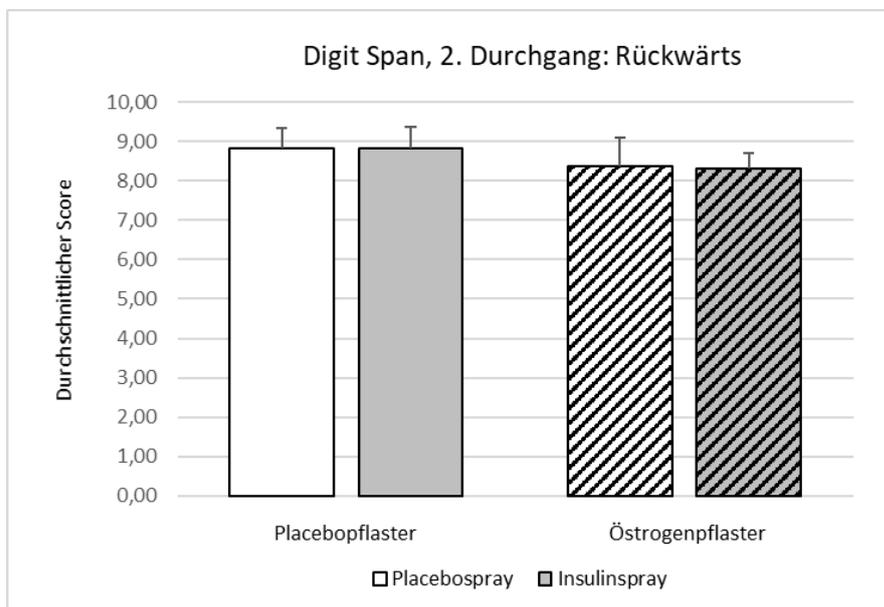


Abbildung 18. Durchschnittliche Ergebnisse (+ SEM) des zweiten Durchlaufs der Digit Span-Testung, aufgeschlüsselt nach Östrogen-, Insulin- bzw. Placebo-behandlung. Es handelt sich hierbei um die Rückwärts-wiedergabe der Zahlen.

4.4.4 Selektive Aufmerksamkeit (Stroop)

Die Leistungen im Stroop-Test unterschieden sich im Vergleich zu ihren entsprechenden Placebogruppen weder in Abhängigkeit von der Östrogen- noch der Insulingabe (Tabelle 9).

Tabelle 9. Ergebnisse der ANOVA der Leistungen im Stroop-Test.

Faktor	F- und p-Wert
Behandlung	1,16, p = 0,28
Behandlung x Gruppe	0,10, p = 0,75
Test	36, p = 0,00
Test x Gruppe	2,73, p = 0,09
Behandlung x Test	2,69, p = 0,09
Behandlung x Test x Gruppe	1,37, p = 0,69
Gruppe	0,26, p = 0,61

Abbildung 19 zeigt die entsprechenden Leistungen im Stroop-Test in Bezug auf die richtige Wiedergabe der Farben.

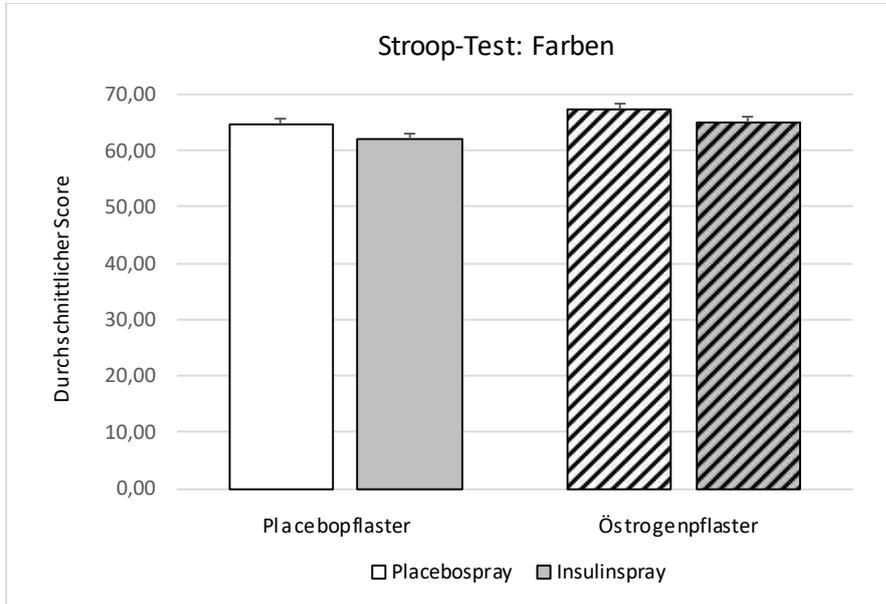


Abbildung 19. Durchschnittliche Ergebnisse (+ SEM) der Stroop-Testung, aufgeschlüsselt nach Östrogen-, Insulin- bzw. Placebobehandlung. Es handelt sich um die korrekte Benennung der entsprechenden Farben.

Abbildung 20 zeigt die entsprechenden Leistungen im Stroop-Test in Bezug auf die richtige Wiedergabe der Farbwörter.

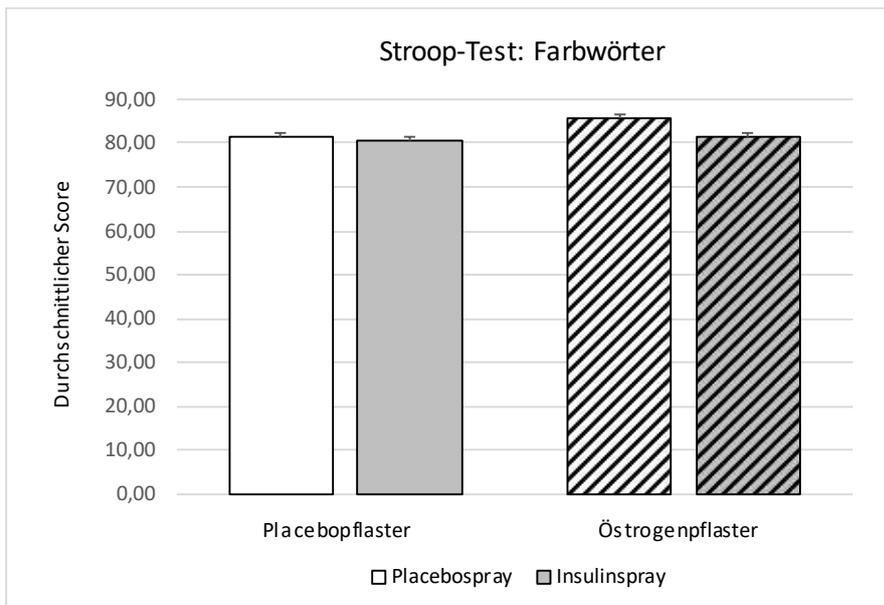


Abbildung 20. Durchschnittliche Ergebnisse (+ SEM) der Stroop-Testung, aufgeschlüsselt nach Östrogen-, Insulin- bzw. Placebobehandlung. Es handelt sich um das korrekte Vorlesen der Farbwörter.

Abbildung 21 zeigt die entsprechenden Leistungen im Stroop-Test in Bezug auf die richtige Wiedergabe der Interferenz-Farbwörter.

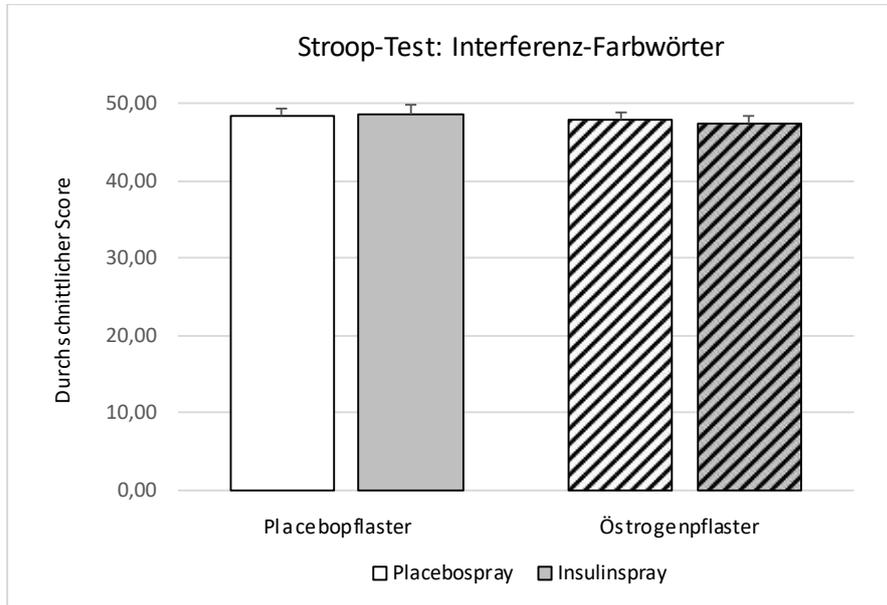


Abbildung 21. Durchschnittliche Ergebnisse (+ SEM) der Stroop-Testung, aufgeschlüsselt nach Östrogen-, Insulin- bzw. Placebo-behandlung. Es handelt sich um die korrekte Benennung der Druckfarbe der Interferenz-Farbwörter.

4.5 Stimmung (MDBF)

Die von den Probanden selbst eingeschätzte Stimmung und ihr entsprechendes Aktivierungsniveau, wie sie sich in den MDBF-Kategorien gute/schlechte Stimmung, Wachheit/Müdigkeit und Ruhe/Unruhe widerspiegeln, wurden weder von der Östrogen- noch von der Insulin-Behandlung beeinflusst ($p > 0,11$ für alle Vergleiche). Die Stimmung und die Wachheit verbesserten sich im Allgemeinen über den Versuch hinweg (jeweils $p < 0,002$ für den Faktor Zeit).

5 DISKUSSION

In dieser Studie wurde untersucht, ob die Gabe von Östrogen und Insulin sowie deren Kombination die kognitiven Leistungen junger Männer verbessert. In der Gruppe von Probanden, welche eine dreitägige transdermale Östrogenapplikation erhalten hatte, zeigten sich im Vergleich zu der Gruppe, welche Placebopflaster erhalten hatte, signifikant bessere Leistungen in Tests der Kreativität. Auch das Kurzzeit- und das Arbeitsgedächtnis konnten durch eine transdermale Östrogenbehandlung verbessert werden. Die akute Behandlung mit intranasalem Insulin blieb dagegen ohne Effekte auf die gemessenen Parameter. Im Bereich des mathematischen Denkens, des deklarativen Gedächtnisses und der selektiven Aufmerksamkeit zeigten sich in unserer Studie weder nach Gabe von Östrogen noch von Insulin signifikante Effekte. Die kombinierte Gabe der beiden Hormone, also von Insulin und Östrogen, zeigte in unserer Studie keine Auswirkungen, die systematisch über die Verbesserungen hinausgegangen wären, die bei alleiniger Östrogenbehandlung beobachtet wurden. Lediglich die Wiedererkennungsleistung im Test zum verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis zeigte nach kombinierter Gabe der Hormone eine signifikante Verbesserung. Diese Ergebnisse untermauern die Annahme, dass Östrogen kognitive Leistungen akut verbessern kann, deuten jedoch nicht auf ähnliche akute Effekte von intranasalem Insulin hin. Sie widersprechen darüber hinaus unserer Hypothese, dass Östrogen-Vorbehandlung bei jungen Männern kognitive Leistungssteigerungen durch intranasales Insulin ermöglicht.

Vorgänger-Studien hatten unterschiedliche Effekte in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit je nach Hormonbehandlung mit Insulin oder Östrogen herausgearbeitet. Darüberhinaus ergaben sich weitere Unterschiede je nach Geschlecht. So hatte sich beispielsweise in einer vorherigen Studie ergeben, dass nach einer intranasalen Insulinapplikation die Männer im Vergleich zu den Frauen andere Ergebnisse erzielten: die weiblichen Probanden profitierten in Hippocampus-abhängigen und das Arbeitsgedächtnis

betreffenden Aufgaben im Gegensatz zu den männlichen Probanden von der intranasalen Insulingabe. Letztere schienen offenbar durch die akute Insulingabe in diesen kognitiven Bereichen nicht zu profitieren (Benedict et al. 2008). Andere Studien wiederum, die sich ausschließlich mit männlichen Probanden nach *subchronischer* intranasaler Insulinapplikation befassten, hatten Verbesserungen im Bereich des deklarativen Gedächtnisses (Benedict et al. 2004; Benedict et al. 2007b), der Aufmerksamkeit und des Lernens (Kern et al. 2001) gezeigt. Wieder andere Studien, in denen weiblichen Probanden Östrogene verabreicht bzw. bei diesen höhere endogene Östrogenlevel nachgewiesen werden konnten, zeigten Verbesserungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und der verbalen Fertigkeiten (Carlson und Sherwin 1998; Kocoska-Maras et al. 2013; Hampson und Morley 2013). In Anlehnung an vorhergehende Studien, die jeweils nach Insulin- oder Östrogengabe Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit festgestellt hatten und in Anlehnung an die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die sich in den vorhergehenden Studien herausgezeichnet hatten, gestalteten wir die vorliegende Studie, um eine mögliche Interaktion dieser beiden Hormone gezielt zu untersuchen. Zu diesem Zweck „verweiblichten“ wir die männlichen Probanden kurzzeitig, hoben also ihre Östrogenspiegel mittels Östrogenpflaster über einen kurzen Zeitraum an, und verabreichten ihnen am Versuchstag Insulin. Somit sollten mögliche zusätzliche Verbesserungen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit erfasst werden; auch die Teilbereiche, in denen laut vorhergehenden Studien die Frauen besser abgeschnitten hatten, wie beispielsweise verbale Fertigkeiten, wollten wir gezielt untersuchen.

5.1 Wirkung von Insulin und Östrogen in den einzelnen kognitiven Tests

5.1.1 Kreativität und mathematisches Denken

Unsere Studienergebnisse, welche speziell die Auswirkungen der einzelnen Hormone betreffen und eine Kombination beider Hormone nicht weiter

berücksichtigen, passen zu vorhergehenden Studien, die in Bezug auf einzelne Gaben dieser Hormone zu vergleichbaren Ergebnissen kamen. Einige dieser Studien zeigten beispielsweise, dass sich eine Verabreichung von Östrogen verbessernd auf die sprachlichen Fähigkeiten von Probanden auswirkt (Wolf und Kirschbaum 2002). Des Weiteren demonstrierte eine andere Studie, welche direkt die kreativen Fähigkeiten in den unterschiedlichen Phasen während des Menstruationszyklus untersuchte, dass sich die Kreativität besonders in den Phasen verbesserte, in denen die Östrogenlevel besonders hoch waren (Krug et al. 1994). Eine fMRT-Studie, welche eine Hormonbehandlung mittels Östrogen an transsexuellen Männern und Frauen durchführte, konnte zeigen, wie diese Östrogenbehandlung die sprachliche Aktivität im Gehirn stimuliert (Sommer et al. 2008). In unserer Studie zeigten die Ergebnisse in den Kreativitätstests diesen vorherigen Studien entsprechend nach der Östrogenbehandlung signifikante Verbesserungen. Durch die kombinierte Gabe von Östrogen und Insulin ergaben sich jedoch keine signifikanten Verbesserungen. Der Teil unserer Probandengruppe, welcher während eines Versuchstages Insulin per Nasenspray und während eines anderen Versuchstages Placebo erhalten hatte, erzielte im Bereich der Kreativität an beiden Versuchstagen vergleichbare Ergebnisse. Die akute Einzelgabe von intranasalem Insulin scheint also nach diesen Daten keine Auswirkungen auf die kreativen Fähigkeiten zu haben.

Zwei der kreativen Tests, welche in der Östrogengruppe bessere Ergebnisse erbrachten, betrafen die Wortflüssigkeit („Ähnlichkeiten“, „Gleiche Eigenschaften“). Ein weiterer Test bildete die Fähigkeit zum flexiblen Denken ab („Ungewöhnliche Verwendungsarten“). Anhand dieser Untersuchungsergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass die Leistungen in diesen Bereichen der Kreativität durch die Verabreichung des Hormons Östrogen positiv beeinflusst worden sind. In Bezug auf die zusätzliche Gabe von Insulin ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt, weshalb anhand unserer Daten zunächst davon ausgegangen werden muss, dass eine Kombination dieser beiden Hormone keine Steigerung der kreativen Fertigkeiten zur Folge hat. Allerdings war der zeitliche Abstand zwischen Insulingabe und Test recht groß.

Möglicherweise ließe sich also ein Insulineffekt finden, wenn die kreativen Aufgabenstellungen zeitlich kürzer nach der Insulinverabreichung durchgeführt würden.

Bei den mathematischen Aufgaben zeigten sich in keiner der Gruppen signifikante Wirkungen der Hormongaben. Unsere Ergebnisse ergaben somit keinen Hinweis darauf, dass Östrogen oder Insulin mittels kurzzeitiger Verabreichung Auswirkungen auf die mathematischen Fähigkeiten haben könnten. Wir beobachteten zu diesem Zeitpunkt allerdings bereits ein leichtes Absinken der Östrogenspiegel. Zudem waren dies die Tests, die zeitlich den größten Abstand zu der Insulinverabreichung hatten. Möglicherweise ist daher das Fehlen eines statistischen Effekts durch diese Umstände zu erklären.

5.1.2 Gedächtnis und selektive Aufmerksamkeit

Um das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen, führten wir mehrere Tests durch. Der VLMT-Test, in dem der Proband 15 unzusammenhängende Substantive erinnern sollte, zeigte signifikant bessere Leistungen in der Östrogengruppe im Vergleich zur Placebogruppe. In der Insulinbedingung konnten keine Verbesserungen nachgewiesen werden. Ebenso gab es keine signifikant auffälligen Interaktionen zwischen Östrogen und Insulin. Im Bereich der Wiedererkennung zeigte sich eine signifikante Verbesserung nach Insulingabe und einer Vorbehandlung mit Östrogen. Dieser kombinierte Effekt ließ sich jedoch in keinem der anderen Tests wiederfinden, so dass dieser dezente Hinweis auf eine Potenzierung der Östrogenwirkung durch Insulingabe eindeutig einer Bestätigung in weiteren Untersuchungen bedarf. Im „Zahlennachsprechen-Test“ zeigten die Probanden der Östrogengruppe im Vergleich zur Placebogruppe tendenziell bessere Ergebnisse im ersten Durchgang, wenn sie die Zahlen in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben sollten, und im zweiten Durchgang, wenn sie die Zahlen in derselben Reihenfolge wiedergaben. Da die Leistung über beide Durchgänge gerechnet allerdings keine signifikante Verbesserung durch Östrogen anzeigte, ist es unwahrscheinlich, dass dieser Befund ein genuines differenzielles Muster widerspiegelt. Dass Östrogen an sich positiv auf das Arbeitsgedächtnis wirkte,

fügt sich jedoch stimmig in die bisherige Studienlage ein. So wies eine Studie an älteren Männern, postmenopausalen Frauen mit Östrogen- und postmenopausalen Frauen ohne Östrogeneinnahme bessere Leistungen in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis nach. Die ersten beiden Gruppen erzielten signifikant bessere Ergebnisse im Bereich des Zahlennachsprechens (Carlson und Sherwin 1998). In einer weiteren Studie an 31 transsexuellen Männern, welche Östrogene einnahmen, um ihr Geschlecht in ein weibliches umzuwandeln, wurden deutlich bessere Leistungen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses im Vergleich zu der Hormon-unbehandelten Gruppe von Männern gezeigt. Auch dort wurde unter anderem der Digit-Span-Test aus dem Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene durchgeführt. Die Ergebnisse besserten sich deutlich nach der Östrogengabe (Friedman 2000).

Vorhergehende Studien, die die kognitiven Auswirkungen von Insulin untersuchten, zeigten nach subchronischer Gabe positive Auswirkungen auf den Bereich des Kurzzeitgedächtnisses: so konnte beispielsweise eine Studie von 2004 entsprechende Verbesserung bei jungen, gesunden Männern nach Insulingabe zeigen. Als Testverfahren wurde dort jedoch das direkte und verzögerte Abrufen von Wortlisten eingesetzt und im Unterschied zu unserer Studie wurde Insulin dort über mehrere Wochen verabreicht (Benedict et al. 2004). Dies könnte bedeuten, dass bei Männern speziell langfristige Insulinbehandlungen notwendig sind, um Gedächtnisverbesserungen zu erzielen. Somit könnten Kurzzeitgaben, wie sie in unserer Studie vorgenommen wurden, möglicherweise schlichtweg nicht ausreichend sein, um solche Effekte zu produzieren. Obwohl sowohl Östrogen als auch Insulin laut früherer Studien in der Lage sind, positive Auswirkungen auf das Kurzzeitgedächtnis zu erwirken, konnten wir in dieser Studie in der Gruppe, in der beide Hormone verabreicht worden sind, keine systematischen additiven Verbesserungen feststellen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass wie bereits oben erwähnt, möglicherweise nur eine längerfristige Behandlung mit Insulin in der Kombination mit Östrogen einen solchen Effekt erzielt. Einige Studien haben Hinweise auf kognitive Verbesserungen bei milden kognitiven Störungen und

Alzheimer-Erkrankungen unter Insulin-Langzeitgaben erbracht (Craft et al. 2017).

Im Stroop-Test, welcher die selektive Aufmerksamkeit misst, zeigten sich in keiner der Gruppen signifikante Unterschiede. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu anderen Studien, beispielsweise der Studie von Wolf und Kirschbaum, welche bei Frauen mit höheren östrogenen Konzentrationen durchaus bessere Leistungen bei diesem Test feststellen konnten (Wolf und Kirschbaum 2002). Diese Effekte ließen sich trotz der im Vergleich zu unserer Studie vorliegenden niedrigen Östrogenspiegel finden. In der Studie von Wolf und Kirschbaum waren es jedoch Frauen, die bessere Ergebnisse erzielten. Möglicherweise spielten neben dem Östrogen also auch andere geschlechtsspezifische Faktoren, welche wir bei unseren männlichen Probanden durch die Hormongabe nicht manipulieren konnten, eine wichtige Rolle.

5.2 Limitationen

5.2.1 Wechselwirkung der Hormone und zeitliche Aspekte

Insgesamt konnten wir in unseren Tests keine systematischen signifikanten Ergebnisse finden, die unsere Hypothese, dass die Kombination von Östrogen und Insulin die Gedächtnisleistungen bei jungen Männern stärker verbessert als Östrogen allein, stützen. In der Gesamtschau stimmten unsere Untersuchungsergebnisse in Bezug auf die Wirkung der einzelnen Hormone jedoch durchaus mit vorherigen Studienergebnissen überein. Dazu zählt vor allem die Verbesserung der kreativen Fähigkeiten und von Aspekten der Gedächtnisleistung durch das Hormon Östrogen.

Ursächlich für unsere Ergebnisse könnten unterschiedliche Umstände sein. Daher ist es aus unserer Sicht sinnvoll, diese Hypothese weiterhin mittels Studien zu untersuchen. Dass fast keines unserer Ergebnisse in Bezug auf die Hormonkombination signifikant geworden ist, könnte möglicherweise damit zusammenhängen, dass unsere Stichprobenmenge für diese Studie zu klein

gewesen ist. Möglicherweise würden sich signifikante Ergebnisse darstellen, wenn die Stichprobenmenge stark erhöht würde.

Weiterhin ist es sinnvoll darüber nachzudenken, ob eine Kurzzeitgabe ausreichend ist, um verbesserte Gedächtnisleistungen darzustellen. Dies gilt in unseren Untersuchungsergebnissen insbesondere für das Insulin, welches die Probanden lediglich am Morgen des Versuchstages erhielten. Unsere Studie konnte keinerlei Hinweise auf Gedächtnisverbesserungen unter der Insulingabe liefern. Vorhergehende Studien hatten insbesondere Gedächtnisverbesserungen gezeigt, wenn die Gabe über einen längeren Zeitraum erfolgte (Benedict et al. 2004). Ein solcher Studienaufbau wäre allerdings wesentlich aufwändiger in der Durchführung. Da es jedoch durchaus auch Studien gibt, die Verbesserungen bei akuter Insulingabe berichteten (Kern et al. 2001), entschieden wir uns hier für die kurzzeitige Gabe des Insulins. In der oben genannten Studie erfolgte die Verabreichung jedoch mittels Infusion unter kontinuierlicher Gegensteuerung durch Glukoseinfusionen. Gegebenenfalls könnte auch dies ein entscheidender Unterschied in dem Abschneiden bei den kognitiven Tests sein. Doch auch unter intranasalen Kurzzeitgaben konnten in Studien bislang Verbesserungen der Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden (Benedict et al. 2008). Diese waren jedoch bei den weiblichen Probandinnen deutlich stärker ausgeprägt als bei den männlichen Probanden. In unserer Studie wurden durch die dreitägige Östrogenverabreichung die Östrogenspiegel deutlich angehoben. Dennoch konnten wir die Hypothese, dass durch eine kurzzeitige „Verweiblichung“ der Männer mittels dreitägiger Östrogenbehandlung in Kombination mit kurzzeitiger Insulinverabreichung ähnliche Gedächtnisverbesserungen wie bei Frauen erzielt werden könnten, nicht bestätigen, obwohl beide Hormone laut vorangegangenen Studien jeweils bestimmte Gedächtnisverbesserungen hatten auslösen können.

5.2.2 Methodisch-technische Aspekte

An dieser Stelle sollten mögliche Fehlerquellen diskutiert werden: Durch die Art der Applikation der einzelnen Hormone können Fehler auftreten. So können

sich beispielsweise die Pflaster während der drei Tage bei bestimmten alltäglichen Bedingungen (wie beispielsweise Duschen, Sport, Schwitzen, Schlaf) leicht gelöst oder ihren festen Sitz verloren haben. Unsere Messungen zeigen jedoch, dass die Hormonspiegel während des Versuchstages weitestgehend konstant gehalten worden sind; lediglich ab 10 Uhr ergab sich ein leichtes Absinken der Östrogenspiegel. Bei der Applikation der Insulindosis ergeben sich etwas weniger Fehlerquellen, da die Applikation während des Versuchstages und somit unter der Aufsicht des Untersuchungsbetreuers durchgeführt worden ist. Denkbar wäre allerdings das Herauslaufen des Nasensprays aus der Nase. Damit würde sich gegebenenfalls nicht ganz die maximale Hormonkonzentration ergeben. Allerdings ist auf Grund der großen Anzahl an Sprühstößen nicht sehr wahrscheinlich, dass das Insulin das Gehirn gar nicht erreicht hat. Somit ist also weiterhin davon auszugehen, dass sowohl das Östrogen (wie auch in den Laboruntersuchungen gezeigt) als auch das Insulin jeweils im Organismus angekommen ist und somit Wirkungen entfalten konnte. Darüber hinaus muss bedacht werden, dass diese möglichen Fehlerquellen nicht systematischer Natur sind und ihr potenzielles Auftreten sich deshalb gleichmäßig über die Gruppen und Bedingungen verteilt hätte.

Bei der Absolvierung der Tests können sich ebenfalls Unterschiede in Abhängigkeit von der „Tagesform“ ergeben. Allerdings ergab die Untersuchung von Stimmung und Wachheit während des Versuchs keinen Hinweis darauf, dass sich diese Parameter zwischen den Gruppen oder Bedingungen deutlich unterschieden haben könnten. Dasselbe gilt wie oben beschrieben für die Aufmerksamkeit unserer Probanden.

5.3 Fazit

Insgesamt konnte sich in in unserer Studie ein deutlicher Östrogeneffekt abzeichnen: so profitierten die Probanden, die mit Östrogenen behandelt wurden, sowohl in den kreativen Aufgabenstellungen als auch in den Bereichen, die das Kurzzeitgedächtnis und das verbale Arbeitsgedächtnis

abbildeten. In den anderen Tests hingegen, die das mathematische Denken, das deklarative Gedächtnis und die selektive Aufmerksamkeit abbildeten, profitierten unsere Probanden nach einzelner oder kombinierter Hormonbehandlung nicht. Die Untersuchung der Gedächtnisleistungen nach ausschließlicher Insulingabe ergab keine signifikanten Verbesserungen in den Ergebnissen. Durch die Kombination beider Hormone konnten in unserer Studie keine systematischen kognitiven Leistungssteigerungen bewirkt werden. Diese Ergebnisse belegen, dass Östrogen auch bei jungen, gesunden Männern die kognitive Leistungsfähigkeit steigern kann, während die Akutwirkung von Insulin (im Vergleich zu bei jungen Frauen gemessenen Effekten) sehr schwach ausgeprägt zu sein scheint und eine relevante Wechselwirkung zwischen beiden Hormonen nicht beobachtet werden konnte.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie wurde die kombinierte Wirkung von intranasaler Insulin- und transdormaler Östrogengabe auf die kognitiven Leistungen gesunder junger Männer untersucht. Vorherige Studien hatten gezeigt, dass der akute gedächtnisfördernde Effekt von intranasalem Insulin bei jungen Frauen stärker ausgeprägt ist als bei Männern. Die vorliegende Studie testete deshalb die kognitiven Effekte von transdermalein Östrogen und intranasalem Insulin und untersuchte insbesondere, ob die Vorbehandlung mit Östrogen zu einer gesteigerten Sensitivität für die vermutete Insulinwirkung führt.

Zweiunddreißig junge, gesunde, normalgewichtige Männer nahmen an der doppelblind und randomisiert sowie balanciert durchgeführten Studie im 2x2-Design teil. Eine Gruppe (n=16) wurde zweimal über drei Tage mit östrogenhaltigen Pflastern (50 µg/d), die andere Gruppe jeweils mit Placebopflastern vorbehandelt. Am anschließenden Versuchstag erhielten die Teilnehmer intranasales Insulinspray (160 IE), am anderen Versuchstag Placebospray. Im Anschluss wurden sie kognitiven Tests zur Untersuchung der Kreativität, der mathematischen Fähigkeiten, des Gedächtnisses sowie der selektiven Aufmerksamkeit unterzogen. Die Teilnehmer der Östrogengruppe, welche am Versuchstag im Vergleich zu der mit Placebopflastern vorbehandelten Gruppe eine starke Erhöhung der Estradiol- und eine Absenkung der Testosteronkonzentrationen aufwiesen, zeigten Verbesserungen in ihrer kreativen Leistung sowie in Aspekten des Arbeitsgedächtnisses. Es ergaben sich jedoch keine systematischen Hinweise auf einen förderlichen Effekt von intranasalem Insulin oder eine Wechselwirkung zwischen beiden Hormonen im Sinne eines leistungssteigerenden Effekts durch die additive Gabe von Insulin.

Die Ergebnisse bestätigen die in Vorläuferstudien beobachtete kognitiv förderliche Wirkung von Östrogen und zeigen, dass erhöhte Östrogenkonzentrationen bei jungen Männern nicht zu einer verstärkten Ansprechbarkeit auf kognitive Insulinwirkungen führen. Während weitere

– ZUSAMMENFASSUNG –

Studien nötig sind, um die Ursache von Geschlechtsunterschieden in der kognitiven Insulinwirkung aufzuklären, illustrieren die erbrachten Befunde das Potenzial von Östrogen als kognitivem „Enhancer“, das in klinischen Untersuchungen, z.B. in Patienten mit Demenz, weiter umfassend beleuchtet werden sollte.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Östradiolkonzentrationen während des Versuchsablaufs	41
Abbildung 2: Testosteronkonzentration während des Versuchsablaufs	42
Abbildung 3: Durchschnittliche Leistungen im Kreativitätstest „Ähnlichkeiten“	45
Abbildung 4: Durchschnittliche Leistungen im Kreativitätstest „Außergewöhnliche Verwendungsarten“	46
Abbildung 5: Durchschnittliche Leistungen im Test zum Rechnerischen Denken	47
Abbildung 6: Durchschnittliche Leistungen im Test zum Räumlichen Denken (Memory)	48
Abbildung 7: Durchschnittliche Leistungen im VLMT, 1. Wiedergabe	50
Abbildung 8: Durchschnittliche Leistungen im VLMT, 2. Wiedergabe	51
Abbildung 9: Durchschnittliche Leistungen im VLMT, 3. Wiedergabe	51
Abbildung 10: Durchschnittliche Leistungen im VLMT, im Anschluss an die Interferenzliste	52
Abbildung 11: Durchschnittliche Leistungen im VLMT (2. Wiedergabe im Anschluss an die Interferenzliste)	52
Abbildung 12: Durchschnittliche Leistungen im VLMT (fehlerkorrigiertes Wiedererkennen)	53
Abbildung 13: Durchschnittliche Leistungen im Digit-Span, 1. Durchgang Vorwärts- und Rückwärtswiedergabe	55
Abbildung 14: Durchschnittliche Leistungen im Digit-Span-Test, 1. Durchgang, Vorwärts	55
Abbildung 15: Durchschnittliche Leistungen im Digit-Span-Test, 1. Durchgang, Rückwärts	56
Abbildung 16: Durchschnittliche Leistungen im Digit-Span-Test, 2. Durchgang, Vorwärts- und Rückwärtswiedergabe	57
Abbildung 17: Durchschnittliche Leistungen im Digit-Span-Test, 2. Durchgang, Vorwärts	57

– ABBILDUNGSVERZEICHNIS –

Abbildung 18: Durchschnittliche Leistungen im Digit-Span-Test, 2. Durchgang, Rückwärts	58
Abbildung 19: Durchschnittliche Leistungen im Stroop-Test, Farben	59
Abbildung 20: Durchschnittliche Leistungen im Stroop-Test, Farbwörter	59
Abbildung 21: Durchschnittliche Leistungen im Stroop-Test, Interferenz- Farbwörter	60

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ergebnisse der übergeordneten ANOVA der Leistungen in den Kreativitätstests.....	43
Tabelle 2: Ergebnisse der ANOVA der Leistungen in den einzelnen Kreativitätstests	44
Tabelle 3: Mittelwerte \pm SEM der Leistungen in den Untertests zur Kreativität (Unterschiedliche Denkweisen).....	45
Tabelle 4: Ergebnisse der ANOVA der Leistungen in den Tests zum Mathematischen Denken.....	47
Tabelle 5: Ergebnisse der übergeordneten ANOVA der Leistungen in der unmittelbaren Wiedergabe im VLMT	49
Tabelle 6: Ergebnisse der ANOVA der Leistungen in den einzelnen Wiedergaben im VLMT.....	50
Tabelle 7: Ergebnisse der ANOVA der Leistungen im Digit-Span-Test (1. Durchgang)	54
Tabelle 8: Ergebnisse der ANOVA der Leistungen im Digit-Span-Test (2. Durchgang)	56
Tabelle 9: Ergebnisse der ANOVA der Leistungen im Stroop-Test	58

9 LITERATURVERZEICHNIS

Benedict, C.; Hallschmid, M.; Hatke, A.; Schultes, B.; Fehm, H.L.; Born, J.; Kern, W. (2004): Intranasal insulin improves memory in humans. In: *Psychoneuroendocrinology* 29 (10), S. 1326–1334. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2004.04.003.

Benedict, C.; Hallschmid, M.; Schmitz, K.; Schultes, B.; Ratter, F.; Fehm, H.L. et al. (2007a): Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 32 (1), S. 239–243. DOI: 10.1038/sj.npp.1301193.

Benedict, C.; Hallschmid, M.; Schultes, B.; Born, J.; Kern, W. (2007b): Intranasal insulin to improve memory function in humans. In: *Neuroendocrinology* 86 (2), S. 136–142. DOI: 10.1159/000106378.

Benedict, C.; Kern, W.; Schultes, B.; Born, J.; Hallschmid, M. (2008): Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. In: *J Clin Endocrinol Metab* 93 (4), S. 1339–1344. DOI: 10.1210/jc.2007-2606.

Bixo, M.; Backstrom, T.; Winblad, B.; Andersson, A. (1995): Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. In: *J Steroid Biochem Mol Biol* 55 (3-4), S. 297–303.

Born, J.; Lange, T.; Kern, W.; McGregor, G.P.; Bickel, U.; Fehm, H.L. (2002): Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. In: *Nat Neurosci* 5 (6), S. 514–516. DOI: 10.1038/nn849.

Carlson, L.E.; Sherwin, B.B. (1998): Steroid hormones, memory and mood in a healthy elderly population. In: *Psychoneuroendocrinology* 23 (6), S. 583–603.

Carlson, L.E.; Sherwin, B.B. (2000): Higher levels of plasma estradiol and testosterone in healthy elderly men compared with age-matched women may

protect aspects of explicit memory. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 7 (3), S. 168–177.

Cherrier, M.M.; Asthana, S.; Plymate, S.; Baker, L.; Matsumoto, A.M.; Peskind, E. et al. (2001): Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. In: *Neurology* 57 (1), S. 80–88.

Cherrier, M.M.; Matsumoto, A.M.; Amory, J.K.; Ahmed, S.; Bremner, W.; Peskind, E.R. et al. (2005): The role of aromatization in testosterone supplementation: effects on cognition in older men. In: *Neurology* 64 (2), S. 290–296. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149639.25136.CA.

Cherrier, M.M.; Matsumoto, A.M.; Amory, J.K.; Johnson, M.; Craft, S.; Peskind, E.R.; Raskind, M.A. (2007): Characterization of Verbal and Spatial Memory Changes from Moderate to Supraphysiological increases in Serum Testosterone in Healthy Older Men. In: *Psychoneuroendocrinology* 32 (1), S. 72–79. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2006.10.008.

Craft, S.; Asthana, S.; Newcomer, J.W.; Wilkinson, C.W.; Matos, I.T.; Baker, L.D. et al. (1999): Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. In: *Archives of general psychiatry* 56 (12), S. 1135–1140.

Craft, S.; Baker, L.D.; Montine, T.J.; Minoshima, S.; Watson, G.S.; Claxton, A. et al. (2012): Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. In: *Arch Neurol* 69 (1), S. 29–38. DOI: 10.1001/archneurol.2011.233.

Craft, S.; Claxton, A.; Baker, L.D.; Hanson, A.J.; Cholerton, B.; Trittschuh, E.H. et al. (2017): Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 57 (4), S. 1325–1334. DOI: 10.3233/JAD-161256.

Craft, S.; Newcomer, J.; Kanne, S.; Dagogo-Jack, S.; Cryer, P.; Sheline, Y. et al. (1996): Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. In: *Neurobiology of aging* 17 (1), S. 123–130.

- Desmond, N.L.; Levy, W.B. (1997): Ovarian steroidal control of connectivity in the female hippocampus: an overview of recent experimental findings and speculations on its functional consequences. In: *Hippocampus* 7 (2), S. 239–245. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:2<239::AID-HIPO10>3.0.CO;2-1.
- Dhuria, S.V.; Hanson, L.R.; Frey, W.H. (2010): Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. In: *Journal of pharmaceutical sciences* 99 (4), S. 1654–1673. DOI: 10.1002/jps.21924.
- Feige, A. (2005): Frauenheilkunde. Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik. 3., völlig überarb. Aufl. Munich: Elsevier; Urban & Fischer.
- Friedman, G. (2000): The effects of estrogen on short-term memory in genetic men. In: *Journal of the American Medical Directors Association* 1 (1), S. 4–7.
- Gressner, A.M.; Arndt, T. (2013): Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2nd ed. Dordrecht: Springer.
- Hallschmid, M.; Benedict, C.; Schultes, B.; Born, J.; Kern, W. (2008): Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. In: *Int J Obes (Lond)* 32 (2), S. 275–282. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803722.
- Hampson, E. (1990): Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. In: *Brain Cogn* 14 (1), S. 26–43.
- Hampson, E.; Morley, E.E. (2013): Estradiol concentrations and working memory performance in women of reproductive age. In: *Psychoneuroendocrinology* 38 (12), S. 2897–2904. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.07.020.
- Hao, J.; Rapp, P.R.; Janssen, William G M; Lou, W.; Lasley, B.L.; Hof, P.R.; Morrison, J.H. (2007): Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 (27), S. 11465–11470. DOI: 10.1073/pnas.0704757104.
- Hao, J.; Rapp, P.R.; Leffler, A.E.; Leffler, S.R.; Janssen, William G M; Lou, W. et al. (2006): Estrogen alters spine number and morphology in prefrontal cortex

- of aged female rhesus monkeys. In: *J Neurosci* 26 (9), S. 2571–2578. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3440-05.2006.
- Havrankova, J.; Schmechel, D.; Roth, J.; Brownstein, M. (1978): Identification of insulin in rat brain. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 75 (11), S. 5737–5741.
- Helmstaedter, C.; Lendt, M.; Lux, S. (2001): Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Göttingen: Beltz Test.
- Henke, K. (2010): A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. In: *Nat Rev Neurosci* 11 (7), S. 523–532. DOI: 10.1038/nrn2850.
- Kern, W.; Born, J.; Schreiber, H.; Fehm, H.L. (1999): Central nervous system effects of intranasally administered insulin during euglycemia in men. In: *Diabetes* 48 (3), S. 557–563.
- Kern, W.; Fittje, A.; Fohr, W.; Kerner, W.; Born, J.; Fehm, H.L. (2000): Increase in systolic blood pressure and catecholamine level during hyperinsulinemia in a placebo-controlled euglycemic clamp in healthy subjects. In: *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108 (8), S. 498–505. DOI: 10.1055/s-2000-11003.
- Kern, W.; Peters, A.; Fruehwald-Schultes, B.; Deininger, E.; Born, J.; Fehm, H.L. (2001): Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. In: *Neuroendocrinology* 74 (4), S. 270–280.
- Kocoska-Maras, L.; Radestad, A.F.; Carlstrom, K.; Backstrom, T.; Schoultz, B. von; Hirschberg, A.L. (2013): Cognitive function in association with sex hormones in postmenopausal women. In: *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 29 (1), S. 59–62. DOI: 10.3109/09513590.2012.705385.
- Krug, R.; Benedict, C.; Born, J.; Hallschmid, M. (2010): Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. In: *J Clin Endocrinol Metab* 95 (12), E468-72. DOI: 10.1210/jc.2010-0744.
- Krug, R.; Born, J.; Rasch, B. (2006): A 3-day estrogen treatment improves prefrontal cortex-dependent cognitive function in postmenopausal women. In:

Psychoneuroendocrinology 31 (8), S. 965–975. DOI:
10.1016/j.psyneuen.2006.05.007.

Krug, R.; Stamm, U.; Pietrowsky, R.; Fehm, H.L.; Born, J. (1994): Effects of menstrual cycle on creativity. In: *Psychoneuroendocrinology* 19 (1), S. 21–31.

Kugaya, A.; Epperson, C.N.; Zoghbi, S.; van Dyck, Christopher H; Hou, Y.; Fujita, M. et al. (2003): Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. In: *Am J Psychiatry* 160 (8), S. 1522–1524.

Langenecker, S.A.; Nielson, K.A.; Rao, S.M. (2004): fMRI of healthy older adults during Stroop interference. In: *NeuroImage* 21 (1), S. 192–200.

Lee, D. (2006): Neural basis of quasi-rational decision making. In: *Current opinion in neurobiology* 16 (2), S. 191–198. DOI: 10.1016/j.conb.2006.02.001.

Leidenberger, F.; Strowitzki, T.; Ortmann, O. (2005): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 3. vollständig überarbeitete und erw. Aufl. Berlin: Springer.

Mainberger, U. (1977): Test zum divergenten Denken (Kreativitaet) fuer 4. - 6. Klassen. Im Landauer Bildungs-Beratungs-System. Weinheim: Beltz (Deutsche Schultests).

McIntyre, R.S.; Soczynska, J.K.; Woldeyohannes, H.O.; Miranda, A.; Vaccarino, A.; Macqueen, G. et al. (2012): A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder. In: *Bipolar Disord* 14 (7), S. 697–706. DOI: 10.1111/bdi.12006.

Miles, C.; Green, R.; Sanders, G.; Hines, M. (1998): Estrogen and memory in a transsexual population. In: *Horm Behav* 34 (2), S. 199–208. DOI: 10.1006/hbeh.1998.1478.

Mitra, S.W.; Hoskin, E.; Yudkovitz, J.; Pear, L.; Wilkinson, H.A.; Hayashi, S. et al. (2003): Immunolocalization of estrogen receptor beta in the mouse brain: comparison with estrogen receptor alpha. In: *Endocrinology* 144 (5), S. 2055–2067. DOI: 10.1210/en.2002-221069.

Miyake, A.; Shah, P. (1997): ONR final report, "Models of working memory".
Springfield, VA: NTIS.

Montague, D.; Weickert, C.S.; Tomaskovic-Crook, E.; Rothmond, D.A.;
Kleinman, J.E.; Rubinow, D.R. (2008): Oestrogen receptor alpha localisation in
the prefrontal cortex of three mammalian species. In: *Journal of
neuroendocrinology* 20 (7), S. 893–903. DOI: 10.1111/j.1365-
2826.2008.01743.x.

Muller, M.; Aleman, A.; Grobbee, D.E.; de Haan, E H F; van der Schouw, Y T
(2005): Endogenous sex hormone levels and cognitive function in aging men: is
there an optimal level? In: *Neurology* 64 (5), S. 866–871. DOI:
10.1212/01.WNL.0000153072.54068.E3.

Muller, M.; den Tonkelaar, I.; Thijssen, Jos H H; Grobbee, D.E.; van der
Schouw, Yvonne T (2003): Endogenous sex hormones in men aged 40-80
years. In: *European journal of endocrinology / European Federation of
Endocrine Societies* 149 (6), S. 583–589.

Muller, M.; van den Beld, Annewieke W; Grobbee, D.E.; de Jong, Frank H;
Lamberts, Steven W J (2009): Sex hormones and cognitive decline in elderly
men. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (1), S. 27–31. DOI:
10.1016/j.psyneuen.2008.08.008.

Nedelcovych, M.T.; Gadiano, A.J.; Wu, Y.; Manning, A.A.; Thomas, A.G.;
Khuder, S.S. et al. (2018): Pharmacokinetics of Intranasal versus Subcutaneous
Insulin in the Mouse. In: *ACS chemical neuroscience*. DOI:
10.1021/acscchemneuro.7b00434.

Pfaff, D.W. (2011): Estrogens and brain function. Neural analysis of a hormone-
controlled mammalian reproductive behavior. [Place of publication not
identified]: Springer.

Rasch, B.; Büchel, C.; Gais, S.; Born, J. (2007): Odor cues during slow-wave
sleep prompt declarative memory consolidation. In: *Science (New York, N.Y.)*
315 (5817), S. 1426–1429. DOI: 10.1126/science.1138581.

- Reger, M.A.; Watson, G.S.; Green, P.S.; Wilkinson, C.W.; Baker, L.D.; Cholerton, B. et al. (2008): Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. In: *Neurology* 70 (6), S. 440–448. DOI: 10.1212/01.WNL.0000265401.62434.36.
- Schwartz, M.W.; Figlewicz, D.P.; Baskin, D.G.; Woods, S.C.; Porte, D. (1992): Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. In: *Endocrine reviews* 13 (3), S. 387–414. DOI: 10.1210/edrv-13-3-387.
- Schwartz, M.W.; Woods, S.C.; Porte, D.; Seeley, R.J.; Baskin, D.G. (2000): Central nervous system control of food intake. In: *Nature* 404 (6778), S. 661–671. DOI: 10.1038/35007534.
- Senanarong, V.; Vannasaeng, S.; Pongvarin, N.; Ploybutr, S.; Udompuntharak, S.; Jamjumras, P. et al. (2002): Endogenous estradiol in elderly individuals: cognitive and noncognitive associations. In: *Archives of neurology* 59 (3), S. 385–389.
- Shallice, T.; Fletcher, P.; Frith, C.D.; Grasby, P.; Frackowiak, R.S.; Dolan, R.J. (1994): Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. In: *Nature* 368 (6472), S. 633–635. DOI: 10.1038/368633a0.
- Sherwin, B.B. (2012): Estrogen and Cognitive Aging in Women. In: *Handbook of Neuroendocrinology*: Elsevier, S. 535–550.
- Sherwin, B.B.; Chertkow, H.; Schipper, H.; Nasreddine, Z. (2011): A randomized controlled trial of estrogen treatment in men with mild cognitive impairment. In: *Neurobiol Aging* 32 (10), S. 1808–1817. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.002.
- Sherwin, B.B.; Gelfand, M.M. (1985): Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. In: *Psychoneuroendocrinology* 10 (3), S. 325–335.
- Shughrue, P.J.; Lane, M.V.; Merchenthaler, I. (1997): Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. In: *J Comp Neurol* 388 (4), S. 507–525.

Sommer; Cohen-Kettenis, P.T.; van Raalten, T.; Vd Veer, A J; Ramsey, L.E.; Gooren, L J G et al. (2008): Effects of cross-sex hormones on cerebral activation during language and mental rotation: An fMRI study in transsexuals. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 18 (3), S. 215–221. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.10.002.

Squire, L.R. (1992): Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. In: *Psychol Rev* 99 (2), S. 195–231.

Squire, L.R.; Zola, S.M. (1996): Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 (24), S. 13515–13522.

Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M (1997): Der mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Handanweisung. Göttingen, Germany: Hogrefe.

Stroop, J.R. (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. In: *Journal of Experimental Psychology* 18 (6), S. 643–662. DOI: 10.1037/h0054651.

Taxel, P.; Stevens, M.C.; Trahiotis, M.; Zimmerman, J.; Kaplan, R.F. (2004): The effect of short-term estradiol therapy on cognitive function in older men receiving hormonal suppression therapy for prostate cancer. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 52 (2), S. 269–273.

Tewes, U. (2001): HAWIE-R. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 ; Handbuch und Testanweisung. 2., korrigierte Aufl, Nachdr. Bern: Huber.

Tewes, U.; Wechsler, D. (1991): HAWIE-R. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Rev. 1991. Bern: Verlag Hans Huber.

Thomas, L. (2000): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5., erw. Aufl. Frankfurt am Main: TH-Books-Verl.-Ges.

Thorne, R.G.; Emory, C.R.; Ala, T.A.; Frey, W H 2nd (1995): Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain. In: *Brain Res* 692 (1-2), S. 278–282.

Unger, J.W.; Livingston, J.N.; Moss, A.M. (1991): Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. In: *Progress in neurobiology* 36 (5), S. 343–362.

Vaughan, C.; Goldstein, F.C.; Tenover, J.L. (2007): Exogenous testosterone alone or with finasteride does not improve measurements of cognition in healthy older men with low serum testosterone. In: *Journal of andrology* 28 (6), S. 875–882. DOI: 10.2164/jandrol.107.002931.

Vermeulen, A.; Kaufman, J.M.; Goemaere, S.; van Pottelberg, I. (2002): Estradiol in elderly men. In: *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male* 5 (2), S. 98–102.

Vrtačnik, P.; Ostanek, B.; Mencej-Bedrač, S.; Marc, J. (2014): The many faces of estrogen signaling. In: *Biochemia medica* 24 (3), S. 329–342. DOI: 10.11613/BM.2014.035.

Wechsler, D. (1987): Wechsler memory scale - revised (WMS-R). San Antonio: The Psychological Corp.

Weiland, N.G. (1992): Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus. In: *Endocrinology* 131 (2), S. 662–668. DOI: 10.1210/endo.131.2.1353442.

Weiss, E.M.; Kemmler, G.; Deisenhammer, E.A.; Fleischhacker, W.W.; Delazer, M. (2003): Sex differences in cognitive functions. In: *Personality and Individual Differences* 35 (4), S. 863–875. DOI: 10.1016/S0191-8869(02)00288-X.

Wolf, O.T.; Kirschbaum, C. (2002): Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. In: *Hormones and behavior* 41 (3), S. 259–266. DOI: 10.1006/hbeh.2002.1770.

Wolf, O.T.; Preut, R.; Hellhammer, D.H.; Kudielka, B.M.; Schurmeyer, T.H.; Kirschbaum, C. (2000): Testosterone and cognition in elderly men: a single

testosterone injection blocks the practice effect in verbal fluency, but has no effect on spatial or verbal memory. In: *Biological psychiatry* 47 (7), S. 650–654.

Woods, S.C.; Seeley, R.J.; Baskin, D.G.; Schwartz, M.W. (2003): Insulin and the blood-brain barrier. In: *Curr Pharm Des* 9 (10), S. 795–800.

Woolley, C.S.; Gould, E.; Frankfurt, M.; McEwen, B.S. (1990): Naturally occurring fluctuation in dendritic spine density on adult hippocampal pyramidal neurons. In: *J Neurosci* 10 (12), S. 4035–4039.

Woolley, C.S.; McEwen, B.S. (1994): Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. In: *J Neurosci* 14 (12), S. 7680–7687.

Yaffe, K.; Barnes, D.; Lindquist, K.; Cauley, J.; Simonsick, E.M.; Penninx, B. et al. (2007): Endogenous sex hormone levels and risk of cognitive decline in an older biracial cohort. In: *Neurobiology of aging* 28 (2), S. 171–178. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.004.

Young, L.A.; Neiss, M.B.; Samuels, M.H.; Roselli, C.E.; Janowsky, J.S. (2010): Cognition is not modified by large but temporary changes in sex hormones in men. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95 (1), S. 280–288. DOI: 10.1210/jc.2009-1346.

Zhao, W.Q.; Alkon, D.L. (2001): Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. In: *Mol Cell Endocrinol* 177 (1-2), S. 125–134.

10 DANKSAGUNGEN

An dieser Stelle möchte ich mich all den Personen bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid für die Themenstellung, die sehr gute Betreuung, die überaus kompetente Unterstützung bei der Analyse der Ergebnisse und die immer sehr zeitnahe Beantwortung meiner Fragen bedanken.

Dr. Rosemarie Krug danke ich für die Einarbeitung und Unterstützung bei den Experimenten und der Erhebung der Daten, sowie für Ihre sehr hilfreichen Ratschläge. Ihr danke ich für die wertvollen Anregungen während meiner Arbeit.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jan Born, der mir die Möglichkeit gab, die Dissertation in seiner Abteilung anzufertigen und mir alle erforderlichen Mittel zur Verfügung stellte.

Ein großer Dank gilt auch meinem Freund Aydin Mokhtari und meinen Eltern Sylva und Thomas Beier, die mich immer in meinen Vorhaben unterstützen.

11 LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Laura Beier
Geburtsdatum, -ort: 23.07.1987, Berlin

SCHULAUUSBILDUNG UND STUDIUM

Seit 01/2019	Assistenzärztin in der psychiatrisch-neurologischen Gemeinschaftspraxis Dr. Brandt und Dr. Brinkmann in Stockelsdorf
10/2016 – 12/2018	Assistenzärztin im Zentrum für Integrative Psychiatrie (ZIP) in Lübeck
10/2015 – 10/2016	Gemeinnützige Tätigkeiten im Bereich Flüchtlingshilfe
10/2015	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: Staatsexamen
08/2014 – 08/2015	Praktisches Jahr in Schleswig-Holstein
04/2010	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Physikum
10/2007 – 10/2016	Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
03/2007	Abitur, Sebastian-Münster-Gymnasium, Ingelheim

12 ANHANG



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 100 · 23538 Lübeck

Herrn
Dr. M. Hallschmid
Institut für Neuroendokrinologie

im Hause

nachrichtlich:
Herrn Prof. Born
Direktor des Institutes für Neuroendokrinologie

Ethik-Kommission
Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Universität zu Lübeck
Stellv. Vorsitzende:
Frau Prof. Dr. med. M. Schrader
Ratzeburger Allee 100
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 500 4339
Fax: +49 451 500 3026
janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de

Aktanzzeichen: 10-169
Datum: 08. Oktober 2010

Sitzung der Ethik-Kommission am 28. September 2010

Antragsteller: Herr Dr. Hallschmid / Herr Prof. Born

Titel: Effekte von Insulin und Östrogen auf Nahrungsaufnahme und Gedächtnis bei jungen Männern

Sehr geehrter Herr Dr. Hallschmid,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission stuft das Studienvorhaben als Humanexperiment ein, das nicht unter das AMG fällt. Sie hat nach der Berücksichtigung folgender **Hinweise** keine Bedenken. In der Probandeninformation ist die vorgesehene Randomisierung auf Verum oder Placebo zu erläutern.

Prof. Gieseler wird die die Arbeitsgruppe anrufen, um sich für die Kommission das wissenschaftliche Rational der Studie erläutern zu lassen.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressionsprüfungen getätigt gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Studie und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß bin ich

Ihre

Prof. Dr. med. Marianne Schrader
Stellv. Vorsitzende

anwesende Kommissionsmitglieder:

Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK;
Prof. Dr. Schwieger
(Psychiatrie)
 Prof. Dr. Dondrius
(Pharmakologie)
 Frau Prof. E. Stube
(Theologie)
 Prof. Dr. Bock
(Medizin- und Wissenschaftsgeschichte)

Frau H. Müller
(Pflege)
 Dr. Kaiser
(Kinderchirurgie)
Herr Dr. Fießer
(Richter am Amtsgericht Ahrensburg)
 Prof. Schwinger
(Humangenetik)
 Dr. R. Vortheim
(Zentrum für Klin. Studien)

Herr Prof. Dr. Gieseler
(Medizinische Klinik I)
 Frau Prof. Dr. M. Schrader
(Plastische Chirurgie, Stellv. Vors.)
 Herr PD Laufen
(Kinder- und Jugendmedizin)
 Frau A. Farnes
(Richterin am Amtsgericht Lübeck)