

Aus der klinischen Forschergruppe für Neuroendokrinologie der

Medizinischen Klinik I

der Universität zu Lübeck

Direktor Prof. Dr. med. H. L. Fehm

Der Einfluss von Testosteron auf kognitive Leistungen

und die EEG-Aktivität

-eine Studie mit postmenopausalen Frauen-

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von

Thore Dominik Nelskamp

aus Pforzheim

Lübeck 2004

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

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Olaf Hiort

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2005

Zum Druck genehmigt: 18.01.2005

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

INHALTSVERZEICHNIS:

1. EINLEITUNG	5
1.1 Einfluss des Menstruationszyklus auf die Frau	5
1.2 Kreatives Denken, Sexualhormone und EEG	9
1.3 Testosteron und seine Wirkungsweise	13
1.4 Testosteron und (post-) menopausale Frauen	18
1.5 Fragestellung	21
2. MATERIAL UND METHODE	22
2.1 Probanden	22
2.2 Procedere	23
2.3 Tests	24
2.3.1 Tests unter EEG-Ableitung	24
2.3.2 Denk-Tests ohne EEG-Ableitung	25
2.3.3 Mittenecker Zeigerversuch und D2-Belastungstest	27
2.3.4 EWL-N Stimmungstest	27
2.4 Datenreduktion und Analyse	28
3. ERGEBNISSE	30
3.1 Erreichte Testosteronwerte	30
3.2 EEG-Veränderungen	31
3.2.1 Dimensionale Komplexität	32
3.2.2 Spektrale Leistung	33
3.3 Einfluss auf divergentes Denken	34
3.4 Einfluss auf konvergentes Denken, Gedächtnis, Stimmung	35

4. DISKUSSION	36
4.1 Testosteroneinfluss auf kognitive Leistungen	36
4.1.1 Ältere Frauen	37
4.1.2 Junge Frauen.....	38
4.1.3 Sondergruppen.....	39
4.1.4 Männer.....	39
4.2 Dimensionale Komplexität im EEG.....	41
4.3 Testosteroneinfluss auf die Stimmung.....	43
4.4 Kritische Bewertung der Ergebnisse	44
4.5 Ausblick.....	45
5. ZUSAMMENFASSUNG	46
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	48
7. ANHANG (DANKSAGUNGEN UND LEBENS LAUF)	48

1. Einleitung

Obwohl die Auswirkungen von Testosteron auf Denkvorgänge vor allem bei Männern untersucht wurden, existieren einige Hinweise darauf, dass Testosteron kognitive Leistungen bei Frauen beeinflusst. So wird bei Musikerinnen die Fähigkeit zu komponieren und improvisieren, also musikalische Kreativität, von generell höheren Testosteronspiegeln begünstigt [1-3].

Betrachtet man die phasischen Veränderungen der Hormone während des Menstruationszyklus mit einer signifikanten Testosteronerhöhung zur Ovulation, werden dieser Erhöhung Förderungen kreativer Aspekte der Sexualität, zum Beispiel der Phantasietätigkeit, zugeschrieben. Zum gleichen Zeitpunkt zeigen sich bessere Leistungen in Kreativitätstests und in Leistungen motorischer und sozialer Flexibilität.

1.1 Einfluss des Menstruationszyklus auf die Frau

Der Menstruationszyklus der Frau wird mit seinen zyklischen Veränderungen durch die Ovarialhormone (Östrogene, Gestagene, Androgene) gesteuert, welche ihrerseits in Wechselbeziehung mit dem Hypothalamus/Hypophysensystem stehen.

Ihre regelhaften und vorhersehbaren Veränderungen lösen nicht nur körperliche Erscheinungen wie zum Beispiel die Follikelreifung, Schleimhautveränderungen des Uterus und Temperaturveränderungen aus, sondern sind auch für viele psychische Veränderungen mitverantwortlich.

Vielfach untersucht wurden hierbei unter anderem das prämenstruelle Syndrom mit seinem Beschwerdebild aus physischen (Brustschmerz, Kopfschmerz, Magen/Darm-Beschwerden...) und psychischen (depressive Stimmung, Angst, Stimmungsschwankungen) Faktoren [4-6] und die Veränderungen des Sexualverhaltens während des Zyklus. Die Mehrheit der Autoren stellte hier eine erhöhte sexuelle Aktivität und Erregbarkeit in der folliculären Phase der Menstruation fest [7-10], andere konnten

dagegen keine signifikanten Veränderungen verzeichnen [11; 12].

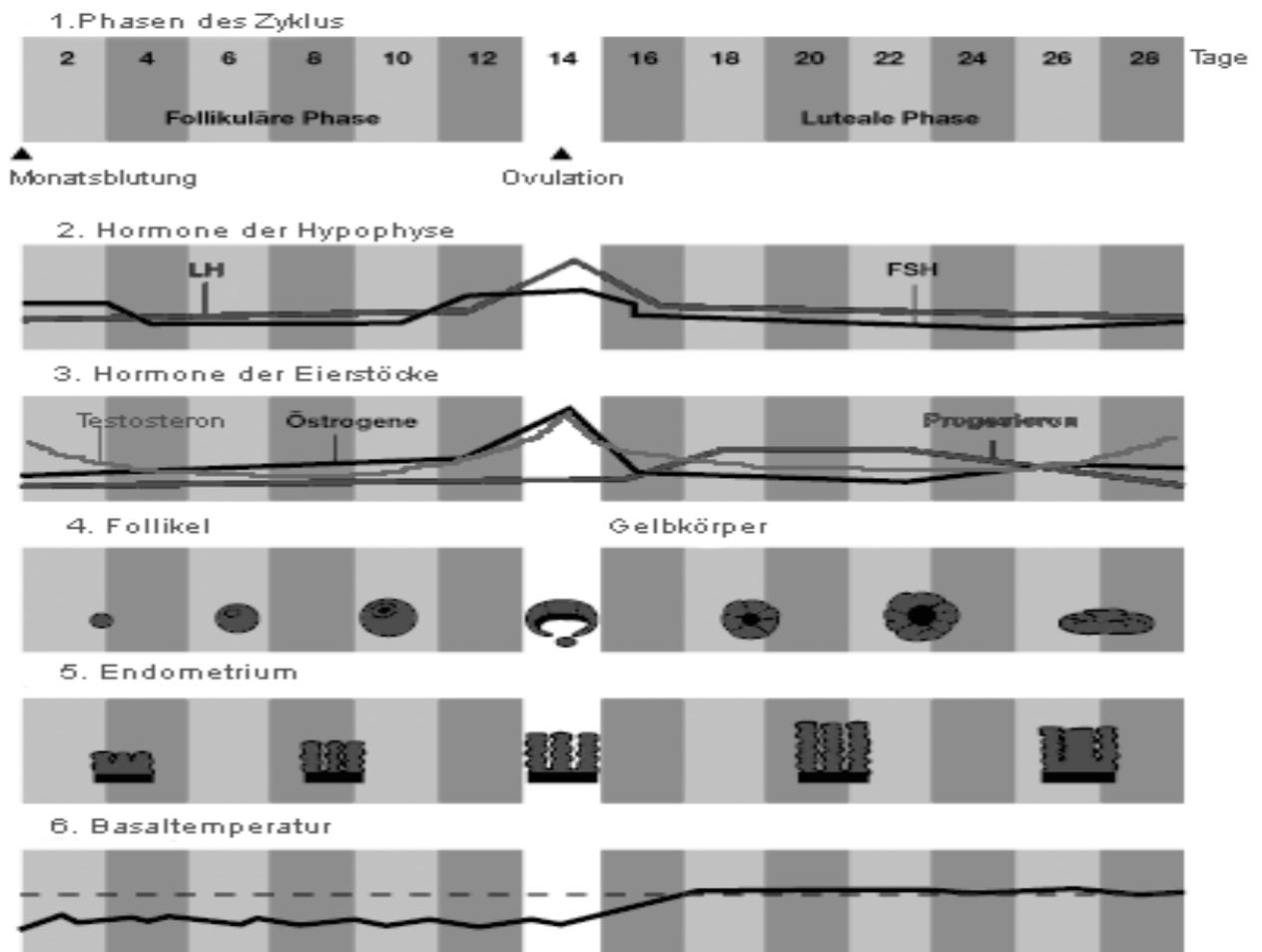


Abbildung 1: Menstruationszyklus schematisch (umgezeichnet nach einer Abbildung der Webseite des Spitals Oberaargau)

Relativ unklar ist der Einfluss des Menstruationszyklus auf das zentrale Nervensystem (ZNS). In Untersuchungen wurden Veränderungen im EEG beobachtet, die vor allem die prämenstruelle und follikuläre Phase des Zyklus betrafen [13-15].

Eine ganze Reihe von Studien befasste sich mit Veränderungen der Leistungsfähigkeit während des weiblichen Zyklus. Dies resultiert wahrscheinlich auf den von vielen Frauen empfundenen Leistungsbeeinträchtigungen kurz vor und während der Menstruation. Von den zahlreichen und unterschiedlichen untersuchten Leistungsaspekten ergaben sich gesicherte oder als wahrscheinlich geltende Veränderungen nur für wenige

Leistungsformen, so für die ZNS-Aktivität und ausgewählte kognitive Fähigkeiten.

Es wurde ein Einfluss des Menstruationszyklus auf die Wahrnehmung durch die Sinnesorgane festgestellt [16], die Flüssigkeit der Sprache und die Entwicklung (sexueller) Phantasien waren verstärkt in einem Zeitraum um die Ovulation herum zu beobachten [10; 12; 17; 18]. Die Fähigkeit zum Generieren zufälliger Zahlenfolgen (Mental Dice Task) war prämenstruell schwächer als präovulatorisch ausgeprägt [19], und die Leistung in Tests für das räumliche Vorstellungsvermögen übertraf während der Menstruation die Leistung in der mittleren Lutealphase [20; 21].

Hampson und Kimura entdeckten bereits 1988 bei normal zyklierenden Frauen über den Menstruationszyklus hinweg systematische Leistungsfluktuationen in motorischen und die Wahrnehmung betreffenden Tests, die typischerweise Geschlechtsunterschiede in der Leistung reflektieren. Dabei wurden in der menstruellen Phase im Vergleich zur mittleren Lutealphase bessere Leistungen in Tests zur räumlichen Wahrnehmung (Vorteile normalerweise den Männern zugeschrieben) und schlechtere Leistungen in Tests zur schnellen motorischen Koordination (Vorteile normalerweise bei den Frauen) beobachtet [22]. Diese Ergebnisse bestätigten sich in zwei weiteren Studien von Hampson 1990 [23; 24]. Sie ließ normal zyklierende Frauen eine ganze Reihe kognitiver und motorischer Tests in zwei Zyklusphasen (menstruell und luteal) ausführen und fand eine Vielzahl von Maßen zu manueller Geschwindigkeit, Artikulation, nonverbalen und verbalen Fähigkeiten, die deutliche Veränderungen während des weiblichen Zyklus zeigten. Wieder fanden sich bei den Frauen während der Menstruationsphase stärkere Leistungen in Aufgaben, die normalerweise von Männern besser gelöst werden (so zum Beispiel im Rod- and Frame-Test), und schwächere Leistungen in Aufgaben, die normalerweise von Frauen besser bewältigt werden (wie zum Beispiel in Aufgaben zur Artikulationsfähigkeit und Koordinationsgeschwindigkeit), im Vergleich zur Lutealphase. Zusätzlich verglich man die Leistungen normal zyklierender Frauen in derselben Testbatterie während der späten Follikelphase und der Menses. Auch hier zeigten die Frauen während der Menstruation signifikant bessere Leistungen in Aufgaben zu figural-räumlichen Fähigkeiten als in der präovulatorischen Phase. Für Aufgaben, die typischerweise von Frauen besser als von Männern gelöst werden, ergab sich ein entgegengesetztes Muster. So waren artikulatorische Fähigkeiten und manuelle Geschwindigkeit präovulatorisch besser als zur Zeit der Regelblutung. Für die Bereiche verbale Flüssigkeit und Wahrnehmungsgeschwindigkeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Hampson führte die beobachteten Unterschiede auf einen hormonellen Faktor zurück, der sowohl die beobachteten Leistungsdifferenzen auf kognitivem und motorischem Niveau als auch die unterschiedlichen Stimmungslagen während des Menstruationszyklus beeinflussen kann. Hampson postulierte den Östrogenspiegel als die entscheidende Variable.

In einer Studie von Hausmann et al. wurden junge und normal zyklierende Frauen mit Tests zur Überprüfung des räumlichen Vorstellungsvermögens während der Menstruations- und während der mittleren Luteal-Phase untersucht [20]. Die Zyklusphasen überprüfte man mit den parallel bestimmten Hormonwerten von Östradiol, Progesteron und Testosteron. Außerdem wurden das luteinisierende Hormon und das follikel-stimulierende Hormon bestimmt. Die Frauen mussten unter anderem eine Aufgabe lösen, bei der dreidimensionale Würfelfiguren mental zu drehen waren (Mental Rotation Test). Hier schnitten die Frauen während ihrer Menstruation besser ab als in der midlutealen Phase. Hausmann führte diese Leistungssteigerung auf die hohen Konzentrationen von Testosteron bei niedrigen Östrogenwerten während der Menstruation zurück. In zweidimensionalen Tests fand sich dieses Ergebnis nicht.

Der Einfluss des Menstruationszyklus speziell auf die Kreativität wurde 1993 in einer Studie von Krug et al. untersucht [25]. Die Forscher untersuchten normal zyklierende junge Frauen zwischen 21 und 31 Jahren in drei unterschiedlichen und von den Hormonspiegeln her stark differierenden Phasen des Menstruationszyklus. Die Frauen wurden in der Menstruationsphase, in der präovulatorischen und in der lutealen Phase des Zyklus getestet. Die Testbatterie bestand aus sechs Tests für divergentes Denken, die auf semantische und figürliche kreative Fähigkeiten abzielten. Es wurden die von Guilford 1967 beschriebenen Kreativitätsdimensionen Flüssigkeit (fluency), die sich zum Beispiel darin zeigt, eine große Anzahl von Ideen zu produzieren, und Flexibilität (flexibility), die sich darin zeigt, problemlos gedankliche Konstrukte zu verändern, erfasst. Außerdem wurde der Mittenecker-Zeigerversuch zur Messung der motorischen Perseverationsneigung durchgeführt. Bei den spontan zyklierenden Frauen zeigte sich eine generelle Erhöhung der kreativen Leistung (gemessen am Durchschnittswert aller Tests) während der präovulatorischen Phase, welche bei der Kontrollgruppe, die aus orale Kontrazeptiva verwendenden Frauen bestand, ausblieb. Der Mittenecker-Zeigerversuch ergab eine Abschwächung der Perseveration ebenfalls in der präovulatorischen Phase der spontanen Zyklen. Damit ergab sich der klare Hinweis auf einen hormonellen Einfluss auf das

divergente Denken und besonders auf die Kreativitätsdimensionen Flüssigkeit und Flexibilität.

1.2 Kreatives Denken, Sexualhormone und EEG

In der Psychologie unterscheidet man grundsätzlich fünf Formen von Denkvorgängen:

1. Gedächtnis (visuell, auditiv, Gedächtnis für sinnfreies oder sinnvolles Material)
2. Kognition (Informations-(wieder-)erkennung, Verstehen, Begreifen)
3. Konvergentes Denken (induktiv; Erstellung nur einer richtigen Lösung)
4. Divergentes Denken (deduktiv; Produktion mehrerer richtiger Lösungen möglich)
5. Evaluation (Bewertung von Sachverhalten)

Das divergente Denken wird in diesem Zusammenhang als ein genereller Prozess angesehen, welcher der flüssigen Generierung von alternativen Ideen bei kreativem Aufgabenlösen zugrunde liegt [26-28].

Um die neurophysiologischen Mechanismen zu untersuchen, die die Basis des kreativen Denkens bilden, kann die Messung der dimensional Komplexität im EEG benutzt werden. Das Maß der dimensional Komplexität des EEG's leitet sich ab aus der Theorie nichtlinearer dynamischer Systeme. Diese Theorie liefert Methoden um das dynamische Verhalten komplexer Systeme zu beschreiben. Basierend auf Hebb's Hypothese, dass Neuronenverbände funktionelle Einheiten („cell assemblies“) sind [29], gelang es Lutzenberger et al. in einer Reihe von Simulationsstudien und Humanexperimenten zu zeigen, dass die von der menschlichen Kopfhaut abgeleitete elektrische Aktivität das Resultat einer endlichen Anzahl oszillierender neuronaler Zellverbände ist. Eine Zunahme der dimensional Komplexität im EEG steht für eine Vermehrung der aktiven oszillierenden Zellverbände [30; 31].

Mölle et al. ermittelten in ihren Studien eine positive Assoziation zwischen der dimensional Komplexität des EEG's und divergenten Denkprozessen, welche als Grundlage kreativer Gedankenproduktion angesehen werden [32; 33]. Die Forscher fanden eine signifikante Erhöhung der dimensional Komplexität während kreativer Denkvorgänge gegenüber Entspannung und konvergentem Denken, welche sich vor allem über dem zentralen und hinteren Kortex niederschlug. Frontal war die Komplexität bei

divergentem Denken gegenüber dem konvergenten Denken verstärkt und auf ähnlichem Niveau wie bei mentaler Entspannung. Dieses vergleichbare Niveau erklärte man mit einer

ähnlichen Lockerung der Aufmerksamkeitskontrolle über interne Assoziationsprozesse bei beiden Bedingungen, was mit der allgemeinen Erfahrung übereinstimmt, dass ein Divergieren der Gedanken spontan während Zuständen mentaler Entspannung auftreten kann. Die dimensionale Komplexität hat sich hier als sehr sensitiv erwiesen, um zwischen kortikalen Prozessen zu unterscheiden, die entweder durch divergente und kreative oder durch konvergente und analytische Gedanken ausgelöst werden. Nach Mölle et al. kann die ermittelte höhere dimensionale Komplexität während des divergenten Denkens als eine mit dem Denkprozess einhergehende gleichzeitige Aktivierung unabhängig voneinander oszillierender Neuroneneinheiten gesehen werden [33]. Die niedrigere Komplexität während des konvergenten Denkens scheint durch eine reduzierte Anzahl gleichzeitig aktiver Zellverbände ausgelöst zu sein. Die Unterdrückung für die Problemlösung irrelevanter neuronaler Aktivität und die Fokussierung auf die Aktivität zur Findung einer einzigen richtigen Lösung sind hier entscheidend. Petsche et al. fanden eine verstärkte Kohärenz über occipitalen und frontopolen EEG-Ableitungen bei kreativen Denkvorgängen und führten diese auf eine vergrößerte Aktivierung kortiko-kortikaler Bahnen zurück [34]. Auch Jausovec et al. ermittelten ähnliche Zusammenhänge zwischen Kohärenz und Kreativität beziehungsweise zwischen Kohärenz und Grad der kreativen Anforderung in verschiedenen Denkaufgaben [35; 36].

Basierend auf den oben genannten Untersuchungen von Mölle et al. versuchten Krug et al. Variationen der Kreativität im Menstruationszyklus mit Hilfe des Maßes der dimensional EEG-Komplexität aufzuzeigen [14]. Dazu wurden die Probandinnen zur Ovulationsphase, zur Lutealphase und während der Menstruation getestet. Die EEG-Ableitung erfolgte jeweils bei divergenten Denkaufgaben, bei konvergenten Denkaufgaben und unter mentaler Entspannung. Die Forscher ermittelten während der Ovulationsphase die besten Testwerte für Kreativität, konvergentes Denken blieb von den Zyklusphasen unbeeinflusst. Die EEG-Komplexität war während des divergenten Denkens höher als während des konvergenten Denkens, jedoch unabhängig von der Zyklusphase. Die Einflüsse des Menstruationszyklus auf die EEG-Aktivität kamen am besten in den Phasen der mentalen Entspannung zum Vorschein. Unter dieser Bedingung zeigten die Frauen in der Ovulationsphase die größte dimensionale Komplexität im Vergleich zu den anderen Zyklusphasen. Krug et al. kamen zu dem Schluss, dass die kreative Erzeugung möglichst vieler Ideen die dimensionale Komplexität auf ein Maximum zunehmen lässt, welches nicht weiter durch neurokrine Effekte wie sie im Menstruationszyklus anzutreffen sind

gesteigert werden kann. Die subtileren Einflüsse des menschlichen Zyklus werden durch den großen Einfluss des divergenten Denkens maskiert. Erst wieder bei weniger fordernden Testaufgaben, wie zum Beispiel in mentaler Entspannung, verdeutlicht sich ein Effekt der ovulatorischen Phase durch eine steigende dimensionale Komplexität im EEG. Alle diese Daten geben Hinweise darauf, dass die EEG-Sensitivität auf Effekte des Menstruationszyklus unter Bedingungen, die eine spontane, endogene Organisation der mentalen Aktivität erlauben, am höchsten ist.

Man hat auch versucht, Assoziationen zwischen Variationen der Kreativität innerhalb des Menstruationszyklus und der Aktivität innerhalb der klassischen Frequenzbänder konventioneller EEG-Analysen nachzuweisen. Bereits 1982 stellten Becker et al. EEG-Veränderungen im Zusammenhang mit dem weiblichen Menstruationszyklus fest [15]. Die Forscher stießen auf eine erhöhte elektrische Aktivität im Alpha-Band in Koinzidenz mit einer besseren Leistung in verschiedenen motorischen und mentalen Tests zum Zeitpunkt der Ovulation. Sowohl die Leistungsverbesserung als auch die EEG-Veränderungen blieben unter der Einnahme von Kontrazeptiva bei den Probandinnen aus. Diese erhöhte Aktivität im Alpha-Band in der Ovulationsphase wurde auch von Krug et al. 1999 nachgewiesen[14]. In diesen Studien zeigte sich ebenfalls, dass sich die Effekte der menschlichen Zyklusphasen am klarsten während Phasen mentaler Relaxation manifestieren. Man weiß also, dass Veränderungen in der EEG-Aktivität und in kreativen Testleistungen im menschlichen Zyklus mit Veränderungen der Hormonspiegel assoziiert sind. Nähme man nun eine Stichprobe postmenopausaler Frauen, die natürlich bedingt niedrige Plasmahormonspiegel haben, und setzte diese einer kurzfristigen Testosterontherapie aus, ließen sich genauere Einflüsse speziell von diesem Hormon auf kreatives Denken und EEG-Aktivität herausfiltern.

1.3 Testosteron und seine Wirkungsweise

Ein Hormon, das für die kognitiven Veränderungen im Zuge der Ovulation und anderer hormoneller Veränderungen verantwortlich sein könnte, ist das Testosteron. Es gehört zur Gruppe der androgenwirksamen Sexualsteroiden. Bei ihnen handelt es sich um C19-Steroide, die in den Gonaden und in der Nebennierenrinde gebildet werden. Sie entstehen auch in der Peripherie (zum Beispiel in Muskeln, Leber, Haut) durch Umwandlung aus Vorstufen.

Testosteron entstammt im Normalfall zu je einem Viertel dem Ovar (Stroma) und der Nebennierenrinde (Zona fasciculata), die Hälfte entsteht aus der Umwandlung von in der Nebennierenrinde oder den Ovarien hergestellten Vorstufen in der Peripherie. Präkursoren der Biosynthese sind das Cholesterin und das Pregnenolon. Die tägliche Produktion des Testosterons liegt bei circa 0.1-0.4 mg und die Plasmakonzentration liegt im Mittel bei 0.2-0.7 ng/ml. Die niedrigsten Konzentrationen während des Menstruationszyklus erreicht das Hormon in der frühen follikulären Phase. Dann steigt der Botenstoff zu seiner Höchstkonzentration in der Mitte des Zyklus, um in der Lutealphase wieder abzufallen. Die Konzentration in der frühen follikulären Phase ist niedriger als in der Lutealphase [37]. Testosteron liegt im Plasma zu circa 98 Prozent in gebundener Form vor. Hier spielt das Sexual-Hormon-bindende-Globulin SHBG die entscheidende Rolle, ein wesentlich kleinerer Teil wird an Albumin gebunden transportiert. Damit liegen also nur circa zwei Prozent in freier und damit biologisch aktiver Form vor.

Der Abbau von Testosteron erfolgt zu circa 30-50 Prozent in den peripheren Geweben und zu circa 50-70 Prozent in der Leber. Hierzu wird es zu Androstendion oxidiert und anschliessend in Androsteron oder Etiocholanolon überführt, welche frei oder glucuronidiert beziehungsweise sulfatiert im Urin ausgeschieden werden.

Die biologische Wirkung des Testosterons und der anderen Androgene wird nicht nur durch seine Konzentration im Blut bestimmt, sondern auch durch eine Reihe anderer Faktoren:

- Zahl der spezifischen Androgenrezeptoren
- Affinität des Androgens zum Rezeptor
- Konzentration im Erfolgsorgan
- Enzymbesatz und Umwandlung im Erfolgsorgan
- Sekretions- und Produktionsrate des Androgens
- Ausmaß der Bindung an Transportproteine
- Abbau- und Ausscheidungsrate (Clearance)

Neuere Untersuchungen zeigen, dass Testosteron als zirkulierendes Prohormon angesehen werden kann, welches erst im Zielorgan zu seinen wirksamen Metaboliten umgewandelt wird. Unter dem Einfluss des Enzyms 5 α -Reduktase wird Testosteron zu Dihydrotestosteron, einem Androgen mit etwa zweieinhalbfacher biologischer Aktivität, transformiert oder es wird zu Östradiol verstoffwechselt, wofür das Enzym Aromatase notwendig ist. Dihydrotestosteron ist der wichtigste Ligand für die Androgenrezeptoren, Östradiol ist der wichtigste endogene Ligand für die Östrogenrezeptoren [38].

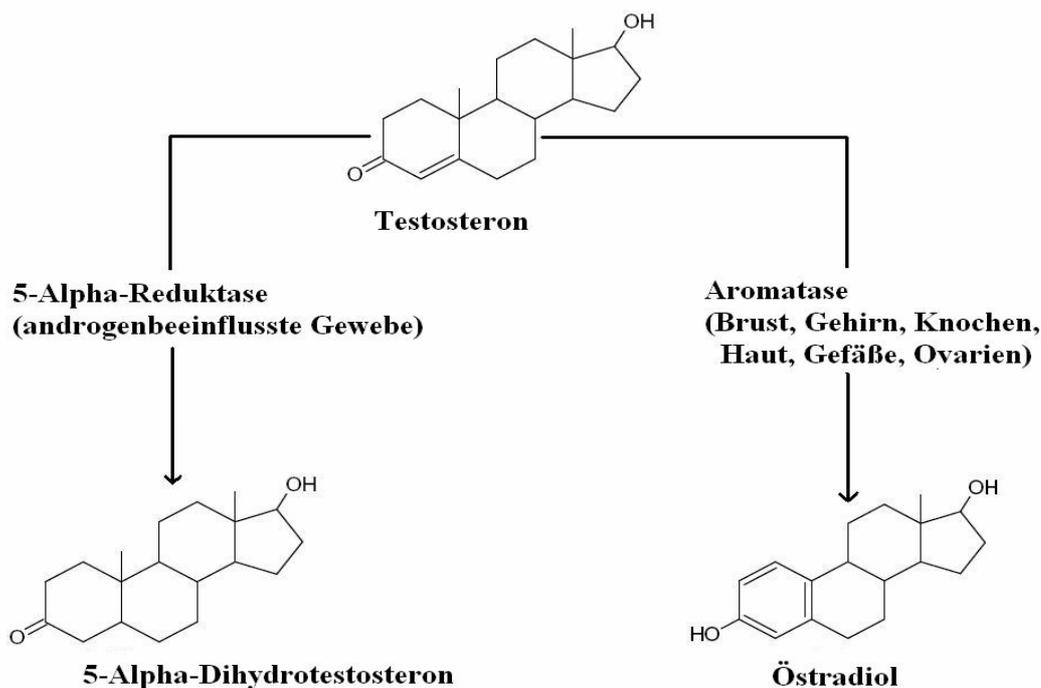


Abbildung 3: Testosteron als Prohormon für Dihydrotestosteron und Östrogen

Im Gehirn finden sich regionale Unterschiede in den Konzentrationen von Testosteron und Östradiol. Die höchsten Konzentrationen lassen sich in der Area praeoptica des Hypothalamus und in der Substantia nigra nachweisen. Die Konzentrationen der Hormone im peripheren Serum spiegeln sich in den Gehirnwerten wieder [39]. Auch die Anzahl von Neuronen mit spezifischen Rezeptoren für Testosteron finden sich vorwiegend in der Area praeoptica des Hypothalamus, außerdem im limbischen System und im Kortex. Daher ist es einleuchtend, dass Testosteron in der Lage ist, durch Bindung an diese spezifischen Rezeptoren im Gehirn das Verhalten zu beeinflussen [40].

Androgenrezeptoren finden sich in unterschiedlicher Ausprägung in einer ganzen Reihe von Geweben. Die Androgene dringen in die Zielzellen durch passive Diffusion ein. Biologisch aktive Androgene (Dihydrotestosteron > Testosteron) binden sich dann an einen spezifischen, löslichen Rezeptor, der sich im Cytosol oder im Zellkern befindet. Die frei werdende Bindungsenergie Ligand/Rezeptor löst physikalisch-chemische Veränderungen im Rezeptorkomplex aus, die den biologisch inaktiven Rezeptor in einen biologisch aktiven Status überführen. Diese durch die Hormonbindung ausgelösten Reaktionen führen über die Interaktion des Rezeptors mit DNA-enhancern, den so genannten „androgen response elements“, zu einer Aktivierung und Bindung von Transkriptionsfaktoren, Koaktivatoren und Korepressoren in den Transkriptionskomplex. Dieser steuert dann die Expression androgen-abhängiger Gene, welche ihrerseits die Zellfunktionen beeinflussen [41-44].

Auch Östradiol bindet sich an spezifische cytosolische Rezeptoren, die Östrogenrezeptoren. Diese sind strukturell eng verwandt mit den Progesteronrezeptoren, den Cortisol-Rezeptoren und den Rezeptoren für das Schilddrüsenhormon. Anschliessend erfolgt die Überführung des Komplexes in den Zellkern, die Bindung an die DNA und die Beeinflussung der Transkription spezifischer Gene.

Von den speziellen Wirkungsweisen von Testosteron im Gehirn existieren nur wenige gesicherte Erkenntnisse. Dennoch liegen einige Ansätze und Hinweise über mögliche Abläufe und Mechanismen der Testosteronwirkung vor. So wird vermutet, dass verhaltensbeeinflussende Effekte des Hormons über den intrazellulären Botenstoff Norepinephrin und den adrenergen Rezeptor im Gehirn vermittelt werden. So wurde festgestellt, dass Testosteron die Expression von mRNA α 2-adrenerger Rezeptoren im Cortex von männlichen, kastrierten Ratten fördert und dadurch deren Kopulationsverhalten

verstärkt [45]. An anderer Stelle ermittelte man, dass Testosteron die Genexpression der Androgenrezeptoren beeinflusst. So fand sich eine verstärkte Genexprimierung im Mäusegehirn, die altersspezifisch variierte und durch Gewebeabhängigkeit gekennzeichnet war. Dieser Effekt war aber nur in alten Mäusen nachweisbar, und im Gegensatz zu Lebergewebe in Gehirngewebe vorhanden [46]. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch bei Androgen-Rezeptor tragenden Zellen von Hamstern festgestellt [47].

Dass Östrogen über neuroprotektive Eigenschaften verfügt, ist mittlerweile hinreichend belegt und die Erforschung als mögliches Therapeutikum gegen die Alzheimer-Krankheit bei Frauen steht momentan im Mittelpunkt des Interesses. Dass auch Testosteron neuroprotektive Fähigkeiten besitzt, ermittelten zum einen Hammond et al. wie auch Ahlboom et al. in voneinander unabhängigen Studien.

Hammond et al. untersuchten *in vitro* die Apoptoseraten von menschlichen ersten Neuronen unter Serumentzug als Apoptoseauslöser und Hormonzusatz als Variable. Dabei wiesen die Forscher neben der Bestätigung der neuroprotektiven Wirkung des Östradiols eine neuroprotektive Wirkung des Testosterons in physiologischen Dosen, unabhängig von seiner Umwandlung zu Östradiol, nach. Zum einen bewirkte das nicht aromatisierbare Androgen Miboleron Neuroprotektion, zum anderen führte der Zusatz von 4Androsten-4OL-3,17-dion, einem Aromataseinhibitor, der die Umwandlung von Testosteron zu Östradiol hemmt, nicht zu einem Ausbleiben der neuroprotektiven Wirkung. Dies erreichte aber das Anti-Androgen Flutamid. Hammond et al. schlossen so auf eine direkte über den Androgenrezeptor vermittelte neuroprotektive Wirkung des Testosterons [48].

Mit der Empfindlichkeit von Körnerzellen aus dem Kleinhirn von neugeborenen Ratten gegenüber oxidativem Stress (ein vermuteter Pathomechanismus neurodegenerativer Erkrankungen) in Abhängigkeit von einer Androgenverabreichung beschäftigten sich Ahlbom et al. 1999. Dabei entdeckten die Forscher einen über die Enzyme Katalase und Superoxiddismutase vermittelten schützenden Effekt von Testosteron auf die *in vivo* behandelten Körnerzellen [49]. In einer weiteren Studie zeigten die Forscher *in vitro* einen direkten Schutzeffekt des Testosterons, welcher vom Anti-Androgen Flutamid aufgehoben wurde. Auch dies legt die Vermutung eines über den Androgen-Rezeptor vermittelten Mechanismus nahe [50].

Im Gegensatz zu diesen eigenständigen Wirkungen des Testosterons stellten andere Experimente die Testosteronwirkung über die Umwandlung zu Östradiol in den Vordergrund. Schleicher et al. untersuchten die Aufnahme von radioaktiv markiertem Testosteron in verschiedene Areale des Gehirns ausgewachsener Mäuse. Hohe Radioaktivität war in Teilen der Amygdala und in der Stria terminalis nachweisbar, geringe Radioaktivität in Teilen des Nucleus preopticus und der mediobasalen Kerne des Hypothalamus. Die radioaktive Anreicherung dieser Gehirnareale blieb unbeeinflusst durch die kompetitive Zugabe von Dihydrotestosteron und fand sich auch im Gehirn von Mäusen mit Androgen-Rezeptor-Mangel. Da die Anreicherung außerdem durch die Verabreichung von Östradiol aufgehoben wurde, schlossen die Forscher auf eine überwiegende Wirkung des Testosterons im Gehirn über Östrogen und seine Rezeptoren [51].

In Untersuchungen über die Effekte von Sexual-Steroiden auf Verhalten und Stimmungslage erklärten Sumner et al. den Effekt von Östrogen auf den 5-Hydroxytryptamin-2A-Rezeptor zu einem wichtigen Faktor. Wegen des positiven Effekts von Testosteron und Östrogen auf diesen Rezeptor, der sich durch Dihydrotestosteron nicht auslösen ließ, kombinierten die Wissenschaftler, dass diese Wirkung des Testosterons auf seiner Konversion zu Östrogen beruht [52].

Somit wird klar, dass man bei Überlegungen zur Wirkungsweise von Testosteron im Gehirn immer sowohl die Wirkung des Hormons selbst, als auch die Wirkung seiner Metaboliten, und hier vor allem des Östradiols, bedenken muß.

Östrogene fördern das Zellwachstum und die Replikation in Neuronen. Es wurde gezeigt, dass Östrogen das neuronale Wachstum über eine Erhöhung der Synapsendichte steigern kann [53; 54]. Außerdem beeinflussen Östrogene die Produktion, die Ausschüttung und die Wiederaufnahme von Neurotransmittern im Gehirn und zeigen Auswirkungen auf die cerebrale Durchblutung. So brachten einige Studien hervor, dass Östrogen den Blutfluss in den Karotiden und in den mittleren Zerebralarterien postmenopausaler Frauen steigert, indem es die Dicke der Arterienwand herabsetzt und die arterielle Pulsatilität erhöht. Dies gelingt wahrscheinlich durch direkte, nicht rezeptorvermittelte Effekte auf die Neurotransmitter Epinephrin und Norepinephrin [55-57].

1.4 Testosteron und (post-) menopausale Frauen

Das Klimakterium stellt eine Übergangsphase dar, in der das Ovar seine generative und endokrine Funktion einstellt. Als Menopause bezeichnet man die letzte spontane Menstruation (Definition der WHO 1981). Sie lässt sich nur retrospektiv nach einer 12-monatigen Amenorrhoe feststellen. Das mittlere Menopause-Alter liegt bei 51 Jahren [58]. Die Postmenopause beginnt 12 Monate nach der Menopause und geht nach etwa 15 Jahren in das Senium über. Hormonell ist die Postmenopause durch hohe LH- und FSH-Spiegel bei erniedrigten Östrogen- und Testosteronspiegeln gekennzeichnet.

Die Produktionsraten in den Ovarien verschieben sich derart, dass man die Funktion des Ovars vor allem als androgenproduzierendes Organ verstehen muss. Die Testosteronkonzentrationen in den ovariellen Venen postmenopausaler Frauen sind beachtenswert höher als im peripheren Blut. Dennoch stammt nur ungefähr ein Viertel des zirkulierenden Testosterons direkt aus der ovariellen Sekretion, der Rest entsteht in der Peripherie aus Vorstufen der Nebennierenrinde oder des Ovars. Vor allem Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) sind hier zu nennen. Letzteres entstammt ausschließlich den Nebennieren. DHEA und DHEAS liegen in sehr viel höheren Konzentrationen im Serum vor als die aktiven Metaboliten und bilden ein großes Reservoir an Praekursoren, auf das in vielen Geweben zur Produktion von Androgenen und Östrogenen zurückgegriffen werden kann.

Das Testosteron findet sich im Blut postmenopausaler Frauen in einer um ein vielfaches höheren Konzentration als das Östradiol. Diese Tatsache impliziert eine wichtige Rolle des Hormons in der weiblichen Physiologie.

Postmenopausal versiegt die ovarielle Östrogenquelle. Östrogene funktionieren nun nicht mehr als zirkulierende Hormone, die in den Zielgeweben wirken, sondern arbeiten als parakrine oder sogar intrakrine Faktoren am Ort ihrer Entstehung. So werden sie aus androgenen Praekursoren (Testosteron) in vielen Geweben produziert. Unter anderem in den mesenchymalen Zellen des Fettgewebes, im Knochen, im vaskulären Endothel und in verschiedenen Regionen des Gehirns. Aus dieser Tatsache heraus sind die Serumöstrogenlevel postmenopausaler Frauen nicht die Grundlage östrogenener Wirkungen, sondern reflektieren diese. Sie verhalten sich also mehr reaktiv als proaktiv. Das zirkulierende Östrogen stammt aus extragonadalen Geweben, in denen es

lokal wirkt, und gelangt nur in den Blutkreislauf, wenn es dem lokalen Metabolismus entweicht. So kann es lokal zu hohen Hormonkonzentrationen bei insgesamt niedrigen Blutwerten kommen [38].

Verschiedene Gruppen haben aufgezeigt, dass die Serumkonzentrationen der Androgene nicht akut im Zeitraum des Klimakteriums fallen, sondern langsam mit dem Alter geringer werden [59-62]. Wenn man das ganze Leben einer Frau betrachtet, kommt es zu maximalen Konzentrationen von Testosteron in den frühen reproduktiven Jahren des dritten Lebensjahrzehnts, danach sinkt die Konzentration stetig. Bei Frauen in ihren Vierzigern ist der Hormonspiegel des Gesamt-Testosterons gegenüber Frauen in ihren Zwanzigern auf ungefähr die Hälfte zurückgegangen. Die altersabhängige Verringerung verlangsamt sich dann im weiteren Verlauf des Lebens. Mit circa 60 Jahren haben Frauen dann nur noch die halbe Testosteronkonzentration wie mit 40 Jahren, also circa ein Viertel der Höchstkonzentration [63; 64]. Bancroft et al. haben die Hormonwerte von 141 Frauen zwischen 40 und 60 Jahren viermal wöchentlich über einen Monat hinweg gemessen. Sie stellten fest, dass postmenopausale Frauen einen durchschnittlich um 30 Prozent erniedrigten Testosteronspiegel gegenüber Frauen in der Praemenopause haben [65].

Welche Auswirkungen hat nun Testosteron auf psychologische und kognitive Funktionen postmenopausaler Frauen? Sherwin et al. stellten fest, dass Frauen, die in der Zeit um die Menopause herum medizinischen Rat suchen, über verschiedene psychologische Symptome klagen. Vor allem werden Veränderungen der Stimmungslage (bis hin zu depressiver Symptomatik), des Gedächtnisses und der Sexualität berichtet. Die Ätiologie dieser Symptome sei zweifellos multifaktoriell und auch von individuellen und soziokulturellen Determinanten abhängig. Dennoch ist es sehr wahrscheinlich, dass, in Anbetracht der psychotropen Eigenschaften der Sexualhormone, die drastischen Veränderungen der Hormonwerte in der Menopause zu den psychologischen Symptomen beitragen [66].

Dem Testosteron wird nun vor allem die Fähigkeit zum Einfluss auf sexuelle Verhaltensweisen und Gedanken zugeschrieben. So belegen einige Studien, dass die Ergänzung der Hormonersatztherapie durch Testosteron zu Verbesserungen bei gemindertem sexuellen Verlangen führen kann, vor allem, wenn die alleinige Östrogentherapie keinen Erfolg gebracht hat [67; 68]. Diese Ergebnisse werden auch durch eine Studie von Davis et al. von 1995 und eine weitere Untersuchung von Sarrel et al. aus

1998 gestützt [69; 70]. Sherwin et al. zeigten, dass bei Frauen mit chirurgisch entstandener Menopause die Therapie mit Östrogenen und Androgenen oder auch nur mit Androgenen zu einer Steigerung von sexuellem Verlangen und sexuellen Phantasien sowie zu einer Erhöhung der Frequenz von Koitus und Orgasmus führte, während dieser Effekt bei alleiniger Östrogentherapie oder unter Placebo ausblieb [71; 72]. Sehr eindrucksvoll stellte sich dieser Zusammenhang auch in einer Studie über die Auswirkungen der Hormontherapie auf Transsexuelle dar. Während die Gabe von Androgenen auf Frau-zu-Mann-Transsexuelle eine Steigerung von sexueller Motivation und Erregbarkeit bewirkte, hatte die Gabe von Anti-Androgenen und Östrogenen in Kombination auf Mann-zu-Frau-Transsexuelle den gegenteiligen Effekt. Die Androgen-Behandlung der Frau-zu-Mann-Transsexuellen hatte außerdem ein verbessertes räumliches Vorstellungsvermögen und eine geminderte verbale Flüssigkeit zur Folge [73; 74]. In einer weiteren ähnlich angelegten Studie mit Schwerpunkt kognitive Fähigkeiten gelang es den Autoren allerdings nur, den Sachverhalt für das räumliche Vorstellungsvermögen zu reproduzieren [75].

Auf den Einfluss der Sexualhormone auf kognitive Fähigkeiten zielten auch Drake et al. in einer Versuchsreihe mit älteren Frauen ab. Die Forscher ermittelten eine Verbesserung der verbalen Flüssigkeit durch hohe Testosteronwerte. Zur Messung wurde ein Tiernamen-Nenn-Test und der COWA-Test (controlled oral word association test) durchgeführt, in dem es unter anderem gilt Wörter mit dem gleichen Anfangsbuchstaben zu produzieren. Da die Steigerung verbaler Fähigkeiten sonst eher den Östrogenen zugeschrieben werden, überlegten die Wissenschaftler, dass die Testosteronwirkung hier über die Konversion zu Östradiol zustande kommen könnte. Warum für Östradiol allein aber kein positiver Zusammenhang nachzuweisen war, bleibt unklar [76].

In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass das Wortgedächtnis sowohl bei Frauen nach Uterusentfernung und beidseitiger Ovariectomie [77; 78], als auch bei gesunden postmenopausalen Frauen [66; 79] durch die Anwendung von Östrogenen eine Leistungssteigerung erfährt. In einer großen Studie mit 800 Frauen zwischen 65 und 95 Jahren kam zudem heraus, dass Östrogenanwender höhere Testscores in Tests zur verbalen Flüssigkeit erzielten als Nie-Anwender. Die Forscher ermittelten zwischen diesen beiden Gruppen auch einen signifikanten Ergebnisunterschied im MMSE-Test (mini mental state examination) zugunsten der Östrogenbenutzer [80].

1.5 Fragestellung

Aus den vorausgegangenen Ausführungen und Überlegungen ist ersichtlich, dass die Sexualhormone Einfluss auf die kognitiven Funktionen des menschlichen Gehirns ausüben.

Klar ist auch, dass dem Testosteron hierbei eine wichtige Rolle zukommt, wenn auch die bisherigen Untersuchungen nur uneinheitliche Ergebnisse liefern. In Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, den verwendeten Tests, den Hormongaben und den erreichten Wirkspiegeln und wahrscheinlich noch einigen anderen Faktoren ergeben sich immer wieder große Differenzen in den Forschungsergebnissen.

So wurde bei Männern einerseits eine Verbesserung der räumlichen Wahrnehmung und des räumlichen und verbalen Gedächtnisses unter Testosteroneinfluss festgestellt [81; 82], andererseits aber eine Verschlechterung der räumlichen Fähigkeiten und eine Verbesserung der Wortflüssigkeit [83], und somit fast das gegenteilige Ergebnis. Eine andere Studie zeigte wiederum, dass eine einzelne Testosteron-Injektion (250mg) den normalerweise beobachteten Übungseffekt auf Wortflüssigkeits-Tests verhindern kann [84]. Einige andere Studien konnten dagegen keinerlei Zusammenhang zwischen Testosteron und kognitiven Leistungen nachweisen [85].

Bei den Frauen fand sich ein allgemeiner Effekt des Testosteronspiegels auf die musikalische Kreativität [3; 86], aber auch spezielle und positive Einflüsse auf Tests zur räumlichen Wahrnehmung und auf das verbale Gedächtnis ließen sich nachweisen [87; 88]. In Studien mit Frauen in der chirurgischen Menopause verbesserte die Testosterongabe die Stimmungslage [71; 89].

Insgesamt fehlt eine eindeutige Aussage zur Testosteronwirkung auf Kreativität, Stimmung und Kognition. Deshalb soll diese Studie prüfen, ob die kurzfristige Testosterongabe bei postmenopausalen Frauen die Kreativität signifikant steigern kann und ob sich dieses in EEG-Maßen widerspiegelt. Postmenopausale Frauen wurden als Probanden gewählt, weil sie mit ihren relativ niedrigen und schwankungsarmen Testosteronspiegeln eine gut geeignete Zielgruppe darstellen, um Effekte dieses Hormons auf kognitive Funktionen und die Stimmung zu untersuchen.

Vorangehende Untersuchungen durch diese Forschergruppe haben den generellen Einfluss des divergenten Denkens, des konvergenten Denkens und der mentalen Entspannung auf das EEG und die dimensionale Komplexität gezeigt. Ich beabsichtige höchste EEG-Aktivität im Entspannungszustand, mittlere Aktivität bei divergentem Denken und niedrigste Aktivität während des konvergenten Denkens unter Placebobedingungen bestätigen zu können. Die Messung des Testosteroneinflusses auf postmenopausale Frauen hat in dieser Kombination von verschiedenen Denkartensorten bislang nicht stattgefunden und basiert auf den Ergebnissen von Krug et al., die zuvor eine erhöhte dimensionale Komplexität während des divergenten Denkens, speziell zum Zeitpunkt der Ovulation, bei normal zyklierenden Frauen nachweisen konnten [14]. Der Nachweis, dass diese beobachteten Effekte auf Östrogenwirkungen beruhen, konnte nicht erbracht werden [90]. Jetzt soll ermittelt werden ob das Testosteron für diese Auswirkungen verantwortlich ist.

2. Material und Methode

2.1 Probanden

An der Studie nahmen 12 gesunde, postmenopausale Frauen teil, deren letzte Menstruation mindestens ein Jahr zurücklag und die keine klimakterischen Beschwerden angaben. Die Probandinnen wurden durch Zeitungsanzeigen angesprochen. Sie erhielten eine standardisierte Screening-Untersuchung, um das Vorliegen von Einschlusskriterien, das Nichtvorhandensein von Ausschlusskriterien und den derzeitigen Gesundheitsstatus zu überprüfen.

Die Eingangsuntersuchung bestand aus der Erfassung persönlicher Daten, einer ausführlichen Anamneseerhebung und einer körperlichen Untersuchung (unter anderem wurden Körpergröße, Gewicht, Blutdruck und Puls ermittelt). Außerdem wurde eine Blutentnahme mit der Bestimmung von rotem/weißem Blutbild, von Gerinnungsparametern (Quickwert und PTT), TSH, Elektrolyten (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺), Creatinin, Bilirubin, Albumin, CRP, der Enzyme ALT, GPT, γ -GT, LDH und der Hormone Testosteron, Östradiol, LH, FSH, Prolaktin, SHBG und DHEAS durchgeführt.

Die Testpersonen durften in den letzten drei Monaten vor der Untersuchung keine Hormonsubstitution erhalten haben und mussten frei sein von Anzeichen für Leber-/Nierenerkrankungen, Herzerkrankungen und endokrinologischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Hyper-/Hypothyreose. Ebenso durfte kein Hinweis auf maligne oder entzündliche Erkrankungen, auf neurologische oder psychiatrische Störungen und auf Blutbildungsstörungen vorliegen. Der Blutdruck musste unter 160 mmHg systolisch bzw. 90 mmHg diastolisch liegen.

Alle Probandinnen waren Nichtraucher und weiße Europäerinnen, das Durchschnittsalter betrug 57,5 Jahre bei einer Spanne von 47 bis 65 Jahren. Der Body-Mass-Index betrug im Schnitt 26,0 bei einer Spanne von 19,0 bis 33,1.

Alle Versuchspersonen wurden über den wissenschaftlichen Charakter der Untersuchung und mögliche Risiken mündlich und schriftlich aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis. Die Probandinnen hatten von der Studienhypothese keine Kenntnis.

Gegen die Studie bestanden seitens der Ethikkommission der Medizinischen Universität Lübeck keine juristischen oder ethischen Bedenken.

2.2 Procedure

Der Versuch wurde doppelblind im cross-over-Design durchgeführt.

Die Probandinnen kamen in randomisierter Reihenfolge an zwei Versuchstagen (einmal unter Testosteroneinfluss, einmal unter Placeboeinfluss) ins Labor, zwischen denen mindestens 2 Wochen Abstand lagen.

Zwei Tage vor dem Versuchstag bekamen die Probandinnen um 9.00 Uhr ein Testosteronpflaster Testoderm 15 oder ein gleichartiges Placebo appliziert. Hier erfolgte auch eine Blutabnahme zur Hormonbestimmung (Testosteron, Östrogen, DHEAS, SHBG). Die Pflaster wurden am Folgetag und am Versuchstag um jeweils 9.00 Uhr erneuert und vorher die ganze Zeit am Körper belassen. Die Testreihe begann jeweils um 15.00 Uhr und dauerte ca. 3 Stunden. Vorher entnahm ich noch einmal Blut zur Hormonbestimmung. Die Blutproben wurden sofort nach der Abnahme bei 4°C zentrifugiert und dann bei -80°C bis zur gemeinsamen Hormonbestimmung aller Proben im Labor gelagert.

Es gab insgesamt vier Aufgabenblöcke, wobei der erste Block kognitive Aufgaben unter EEG-Ableitung, der zweite Block Denkaufgaben ohne EEG-Ableitung und einen Gedächtnistest beinhalteten, der dritte Block aus Mittenecker-Zeigerversuch (Mittenecker,1960) und dem D2-Belastungstest und der vierte Block aus dem EWL-N Stimmungstest bestanden. Die Reihenfolge der Blöcke blieb unverändert, demgegenüber wurde die Testreihenfolge innerhalb der Blöcke randomisiert.

2.3 Tests

2.3.1 Tests unter EEG-Ableitung

Dieser Block bestand aus 3 Aufgaben, die divergentes Denken, konvergentes Denken und mentale Entspannung verlangten. Divergentes und konvergentes Denken erfolgten jeweils in dreimaliger Wiederholung folgender Sequenz: mündliche Aufgabenstellung durch den Untersucher, 40 Sekunden zum Überlegen möglicher Lösungen (hierbei EEG-Ableitung), 40 Sekunden zum Aufschreiben der ermittelten Lösungen. Während der EEG-Ableitungen waren die Probandinnen aufgefordert einen Punkt auf der gegenüberliegenden Wand zu fixieren um okulomotorische Artefakte zu vermeiden.

Zur Überprüfung des divergenten Denkens übernahm ich Aufgaben aus dem Guilford test repertoire (Guilford, 1967), die so genannten „Geschichten“ („stories“), die auch von Krug et al. 1999 benutzt wurden. Diese Tests zielen auf den Bereich Flexibilität der Kreativität ab. Ich gab den Probandinnen hypothetische Situationen vor (in einer Sitzung, „Was wäre, wenn die Menschen fliegen könnten?“, in der anderen Sitzung „Was wäre, wenn die Menschen nicht mehr Essen müssten?“), zu denen sie sich so viele originelle Konsequenzen wie möglich überlegen sollten. Hierzu hatten sie dreimal je 40 Sekunden Zeit. Die Anzahl unterschiedlicher, sinnvoller Lösungen wurde als Punktwert festgestellt, das EEG ausgewertet.

Zur Überprüfung des konvergenten Denkens dienten verschiedene Rechenaufgaben (zum Beispiel: Eine Maschine zieht 900 Perlen in 2h auf, wie viele Dutzend Perlen schaffen 2 Maschinen am Tag (8h)?). Es mussten drei verschiedene Rechenaufgaben mit je 40 Sekunden Bearbeitungszeit bewältigt werden.

Während der mentalen Entspannung sollten sich die Versuchspersonen für die Dauer

von 300 Sekunden eine vorgegebene imaginäre Situation vorstellen: „Sie liegen am Strand, die Sonne scheint, Sie hören die Wellen rauschen“.... Hierbei waren die Probanden angehalten bei geöffneten Augen zu entspannen.

Die Reihenfolge der kognitiven Aufgaben wurde randomisiert, wobei die Reihenfolge für jede Person während der zwei Sitzungen konstant blieb. Alternative Tests lagen für den zweiten Versuchstag vor.

2.3.2 Denk-Tests ohne EEG-Ableitung

2.3.2.1 Tests für divergentes Denken

Name	Typ	Dimension	Dauer (min)
Ähnlichkeiten (similarities)	semantisch	Flüssigkeit	3
Bilderraten (figure production)	figürlich	Flexibilität	3
Alternative Verwendungsarten (alternate uses)	semantisch	Flexibilität	3
Gleiche Eigenschaften (instances)	semantisch	Flüssigkeit	2
Planen (planning)	semantisch	Flüssigkeit	3

Tabelle 1. Divergente Denktests

Die fünf Tests für divergentes Denken (nach Guilford 1967, Wallach und Kogan 1969) verlangen semantisch oder figürliche Fähigkeiten und zielen in ihrer Auswertung auf die

Aspekte „Flüssigkeit“ beziehungsweise „Flexibilität“ der Kreativität.

Der Test „Ähnlichkeiten“ erforderte von den Probandinnen, in drei Minuten so viele ähnlich gemeinte Bezeichnungen für die gleiche Eigenschaft (zum Beispiel für „schön“: hübsch, adrett...) zu finden, wie möglich.

Für den Test „Bilderraten“ wurde den Versuchspersonen ein abstraktes Bild präsentiert (zum Beispiel kurvige Linien), für das möglichst viele mögliche Vollendungen ausgedacht werden sollten.

In „Ungewöhnliche Verwendungsarten“ mussten die Probandinnen so viele verschiedene Nutzungsarten für alltägliche Objekte (zum Beispiel eine Schnur) finden, wie sie konnten.

Der Test „Gleiche Eigenschaften“ konzentrierte sich auf Gemeinsamkeiten unterschiedlicher Dinge. So sollten zum Beispiel dem Adjektiv „rund“ möglichst viele Dinge zugeordnet werden, die diese Eigenschaft haben.

Die Aufgabe „Planen“ verlangte die Benennung erforderlicher Maßnahmen für bestimmte vorgegebene Situationen (zum Beispiel „Was müssten Sie alles tun, wenn sie einen Ausflug planen?“).

Als Leistungsmaß galt die Anzahl sinnvoller Antworten.

Diese Tests wurden als valide Indikatoren für divergentes Denken eingestuft (unter anderem von Bollinger 1981) und außerdem als ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal des Denkens von Frauen während des Menstruationszyklus befunden (Krug et al. 1994)

2.3.2.2 Kurz-Zeit-Gedächtnistest

Anschließend bekamen die Probandinnen eine Liste von 15 einsilbigen Wörtern in 15 Sekunden vom Tonband vorgespielt und sie waren angehalten, sich eine Minute lang an so viele Wörter wie möglich zu erinnern. Diesen Vorgang wiederholte ich mit einer weiteren Wortliste. Die Anzahl der richtig wiedergegeben Wörter wurde als Leistungsmerkmal ermittelt.

2.3.3 Mittenecker Zeigerversuch und D2-Belastungstest

Der „Mittenecker Zeigerversuch“ (Mittenecker 1960) dient der Aufzeichnung motorischer Perseveration bei einer stereotypen Handlung.

Die Versuchspersonen mussten auf einem Kasten neun zufällig und ungeordnet aufgebrauchte Knöpfe in möglichst unregelmäßiger, „chaotischer“ Reihenfolge betätigen. Dabei war vom Metronom eine Frequenz (64/min) vorgegeben und eine Anzahl von 243 Druckantworten festgelegt .

Die Testvalidität unterstützen zahlreiche Studien, die eine zunehmende Tendenz zur Perseveration bei Hirngeschädigten, unter Alkoholeinfluss oder bei geistig zurückgebliebenen Personen aufzeigten (Schwibbe, 1985). Es wird angenommen, dass kreative Personen besser die geforderte unregelmäßige Druckreihenfolge beibehalten können.

Beim „D2-Aufmerksamkeits-Belastungstest“ gibt es 16 verschiedene Zeichen, die aus der Kombination der Buchstaben p und q mit ein, zwei, drei oder vier Strichen entstanden sind. In vierzehn Zeilen mit besagten Zeichen sind bei einer Bearbeitungsdauer von 20 Sekunden pro Zeile möglichst viele P mit zwei Strichen herauszufiltern und zu markieren. Der Test überprüft die Konzentrationsfähigkeit und Belastbarkeit.

2.3.4 EWL-N Stimmungstest

Der EWL-N (Eigenschaftswörterliste-N)-Stimmungstest nach Janke und Debus 1978, dient der Bestimmung des aktuellen Gemütszustandes der Probandin in 15 Dimensionen (zum Beispiel Aktivität, Konzentrationsfähigkeit, Müdigkeit). Hierzu ist die Testperson aufgefordert, in beliebiger Zeit ihre Stimmung und Gefühle durch die Bewertung von 161 Adjektiven als eher zutreffend oder eher unzutreffend zu beschreiben.

2.4 Datenreduktion und Analyse

Das EEG wurde mit nicht polarisierbaren Ag/AgCl-Elektroden (Durchmesser 8mm, Sensomedics, Niederlande) nach dem internationalen 10-20 System aufgezeichnet (frontal: F3, Fz, F4, zentral: C3, Cz, C4, parietal: P3, Pz, P4, okkzipital: O1, O2). Die Referenzelektroden befestigte ich über den Mastoidfortsätzen, die Erdungselektrode an der Stirn. Gleichzeitig erfolgte die Aufnahme eines horizontalen und vertikalen Elektrookulogramms. Die Widerstände zwischen den Elektroden waren immer kleiner als 5 kOhm. Alle EEG- und EOG- Signale wurden innerhalb einer Bandbreite von 0,16 – 35 Hz verstärkt und von einem Nihon Kodon Elektroencephalograph (Modell 4400) aufgezeichnet. Anschließend folgte die Ableitung der Signale durch ein ADC-interface (Cambridge Electronic Design, Großbritannien, Modell CED 1401) mit einer Abtastrate von 100Hz und die Speicherung im Computer. Für jede der drei mentalen Aktivitäten wurden aus den 3 x 40 Sekunden (divergentes Denken und konvergentes Denken), beziehungsweise 300 Sekunden (mentale Entspannung) langen Aufzeichnungen Abschnitte von je 20,48 Sekunden ausgewählt, die weitgehend frei von Augenbewegungen und anderen Artefakten waren. Ich wählte 20,48 Sekunden Intervalllänge wegen des Algorithmus aus der Analyse der dimensional Komplexität mit 2048 Daten-Punkten. Kleinere Augenbewegungen versuchte ich mit einer Regressionsmethode unter Verwendung des vertikalen und horizontalen EOG's zu korrigieren (Gratton, Coles, Dochin, 1983). Hierbei wurden für die vertikalen und horizontalen EOG's separate Korrekturfaktoren auf der Basis einer Regressionsberechnung zwischen EOG- und EEG-Aufzeichnung berechnet und auf die EOG-Werte angewandt. Anschließend erfolgte die Subtraktion dieser EOG-Werte von den EEG-Werten, was diese berichtigte.

Um die dimensionale Komplexität (berechnete Korrelationsdimension) zu ermitteln, verwendete ich die Kombination zweier mathematischer Verfahren, dem „singular value decomposition“- und dem „average pointwise dimension“-Verfahren. Für jede Bedingung der mentalen Aktivität wurden 3 Werte aus jeweils 3 Zeitabschnitten berechnet und deren Mittelwert bestimmt. Damit man die Veränderungen in der dimensional Komplexität des EEG's mit den Ergebnissen der konventionellen linearen EEG-Analyse vergleichen kann, errechnete man mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation die durchschnittliche logarithmische Leistung in den folgenden vier Frequenzbändern: Delta (1.0-3.5 Hz), Theta (3.5-7.0 Hz), Alpha (8.0-12.1 Hz), Beta 14.1-30.1 Hz). Die Auswahl der Frequenzbänder

übernahm ich aus früheren Studien mit ähnlichen Analysen (Lutzenberger et al 1992, Elbert et al 1992, Mölle et al 1996). Die Werte der dimensionalen Komplexität im EEG und die der logarithmischen Leistung wurden separat einer Varianzanalyse (ANOVA) unterworfen mit wiederholten Messungen für die Faktoren: Behandlung (Testosteron oder Placebo), mentale Aktivität (divergentes Denken, konvergentes Denken und mentale Entspannung) und Topographie (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1, O2). Ein nach Greenhouse-Geisser korrigierter Wert von kleiner 0.05 galt als signifikant.

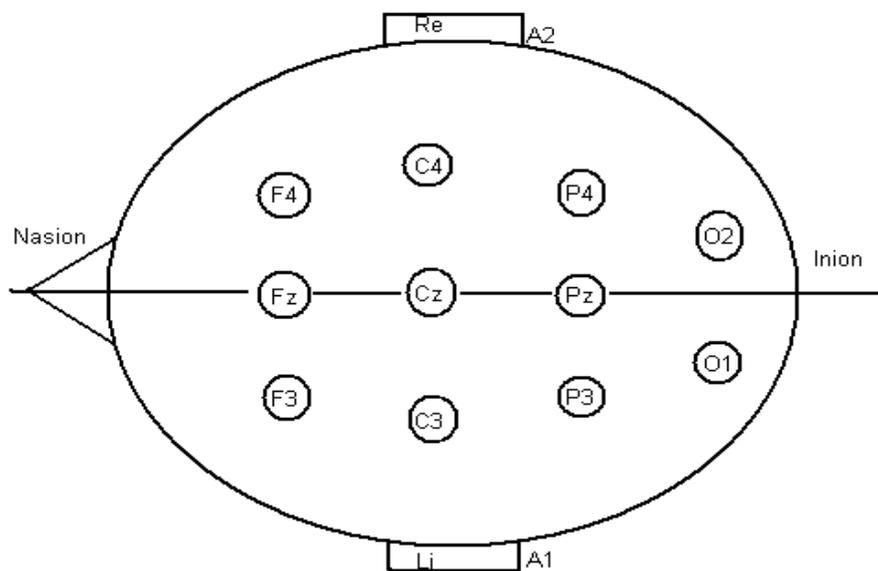


Abbildung 4: Positionen der EEG-Elektroden

Die Auswertung der Tests des divergenten Denkens erfolgte anhand der Standardkriterien von Mainberger (1977). Für jeden Test wurde die Anzahl sinnvoller und verschiedener Antworten pro Teilnehmer und Sitzung gezählt. Zwei unabhängige Auswerter, die unwissend hinsichtlich der Placebo- oder Testosteronapplikation waren, bewerteten die Tests. Für jeden der sechs Tests erfolgte eine einzelne Leistungsberechnung, und ebenso wurde ein Durchschnittswert über alle sechs Tests berechnet.

Den Mittenecker-Zeigerversuch führten die Probandinnen an einem PC durch, mit welchem das Maß der Entropie mit Hilfe der Frequenz und der aufeinander folgenden Wahrscheinlichkeit eines jeden gedrückten Knopfes berechnet werden konnte (Mittenecker, 1960). Ein hoher Entropiewert zeigte eine größere Ungeordnetheit der Druckantworten an, der reziproke Wert konnte für die Quantifizierung der motorischen Beharrlichkeit benutzt werden. Die statistische Auswertung beruhte auch hier auf einer Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen für die Faktoren Behandlung, mentale Aktivität und Topographie. Ebenso wurde in t-tests paarweise verglichen, um Phasenunterschiede zu spezifizieren. Die Freiheitsgrade waren Greenhouse-Geisser korrigiert.

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Testosteron, Östradiol, FSH und LH geschah mit kommerziell erwerbbaaren Radioimmunoassays und enzyme linked immunoassays (Testosteron, Östradiol: DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland, FSH und LH:Boehringer, Mannheim, Deutschland). Die Sensitivitäten betragen 0.15 pg/ml für Testosteron, 1.4 pg/ml für Östradiol und 0.5 mIU/ml für FSH und LH. Alle Proben wurden innerhalb eines Assays zweimal bestimmt und die Mittelwerte verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Erreichte Testosteronwerte

Durch die dreitägige Behandlung mit einem auf den Bauch aufgebrachten Testoderm 15-Testosteronpflaster wurde ein Anstieg der Testosteronkonzentrationen im Serum bei allen untersuchten Frauen erreicht. Der Mittelwert lag bei $57,1 \pm 7,7$ ng/dl unter Testosteronapplikation gegenüber $19,5 \pm 2,4$ ng/dl unter Placebokondition ($p < 0.01$; $1 \text{ ng/dl} \approx 0,0347 \text{ nmol/l}$ für Testosteron). Dies entspricht einer Anhebung der Werte in beziehungsweise leicht über den oberen Bereich der Testosteronkonzentrationen, die heutzutage als physiologisch angesehen werden. Je nach Quelle wird eine Untergrenze der Normalwerte von 12-14 ng/dl und eine Obergrenze zwischen 75 und 80ng/dl

veranschlagt. Werte in dieser Höhe sind außerdem mit den Testosteronwerten in der Ovulationsphase bei normal zyklierenden Frauenvergleichbar.

Die Konzentrationen von Östrogen ($17,22 \pm 9,0$ versus $11,23 \pm 4,5$ pg/ml) und FSH ($79,52 \pm 8,9$ versus $82,76 \pm 5,4$ mIU/ml) zeigten keine signifikanten Veränderungen unter den verschiedenen Bedingungen. Die Serumkonzentration von LH ließ eine Tendenz zur Erniedrigung nach Testosteronanwendung erkennen ($29,11 \pm 3,8$ versus $31,73 \pm 3,3$ mIU/ml, $p < 0,09$).

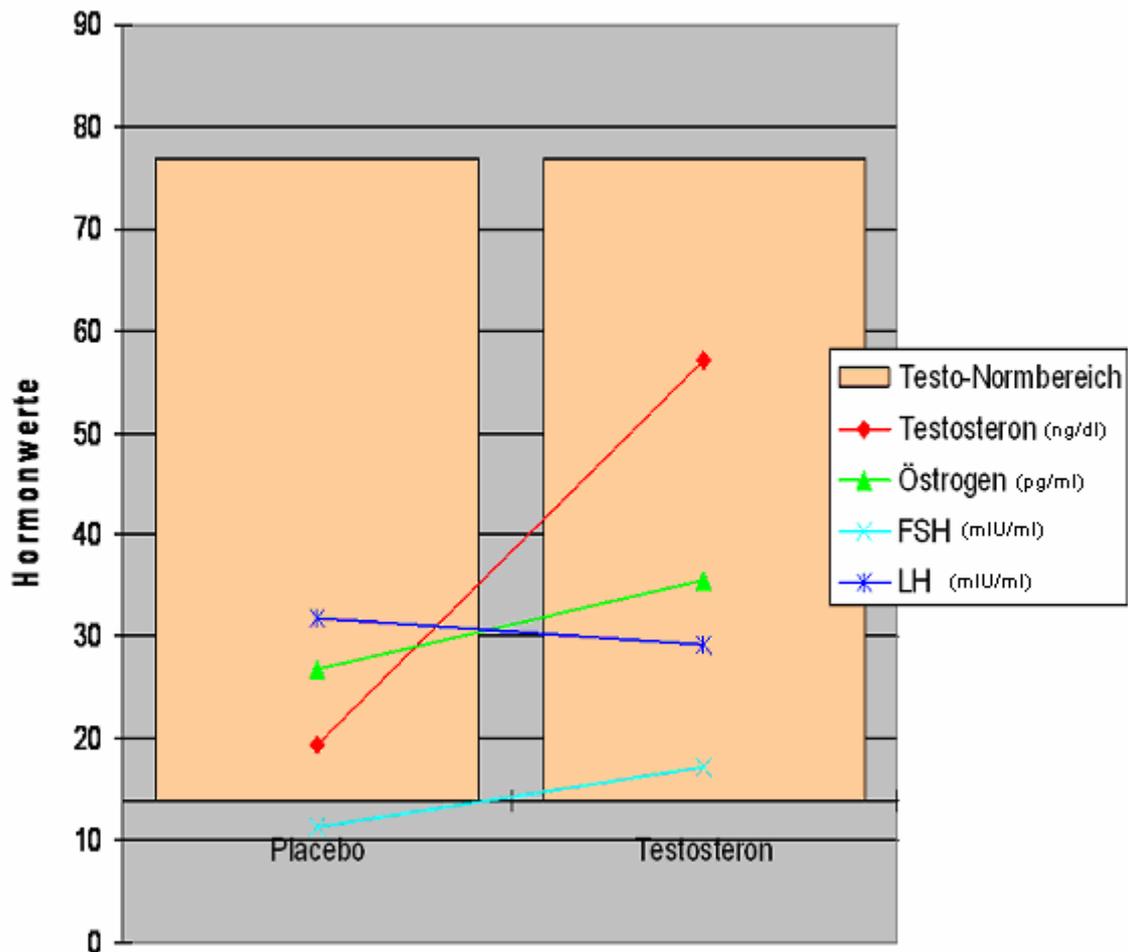


Abbildung 5: Hormonwerte unter Testosteronanwendung und Placebo

3.2 EEG-Veränderungen

3.2.1 Dimensionale Komplexität

Die Analyse der dimensional Komplexität im EEG ergab eine generell verstärkte Komplexität während der Lösung divergenter Denkaufgaben gegenüber der Lösung konvergenter Aufgaben. Dieser Unterschied kam am deutlichsten über frontalen kortikalen Regionen zum Vorschein (Elektrodenpositionen Fz, F3, F4, C3). Es waren signifikante Unterschiede bei der Faktoreninteraktion zwischen Denken und Topographie ($F(20, 220)=4,31$, $p<0.01$ für Aufgabe*Topographie) und im paarweisen Vergleich zwischen divergentem und konvergentem Denken ($F(10, 110)=3,64$, $p<0.01$) zu verzeichnen.

Zwar konnte kein genereller Testosteroneffekt auf die dimensionale Komplexität des EEG nachgewiesen werden, aber unter der Einzelanalyse der drei verschiedenen mentalen Zustände (divergentes Denken, konvergentes Denken, mentale Entspannung) zeigte sich eine Tendenz zur Erhöhung der EEG-Komplexität unter Testosteron-Einfluss in Bezug auf das divergente Denken ($F(2,22)=3,59$, $p<0.05$ für Behandlung/Aufgaben-Interaktion und $F(1,11)=3,10$, $p<0.1$ für den Haupteffekt der Behandlung).

Vergleiche von einzelnen Elektroden offenbarten, dass Testosteron die EEG-Komplexität während des divergenten Denkens am beständigsten über linksfrontalen Kortexregionen steigert.

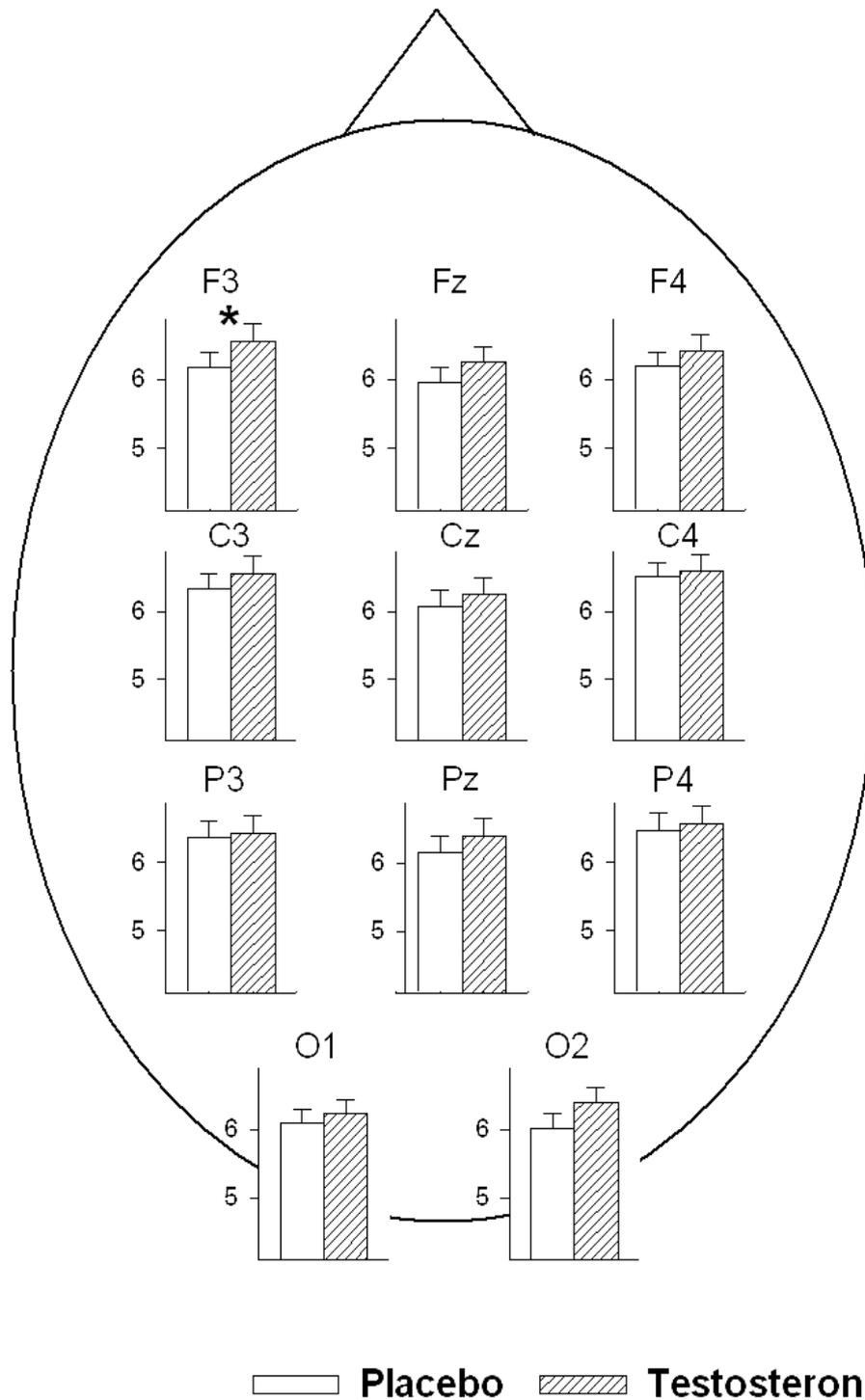


Abb.6: Durchschnittswerte der dimensionalen Komplexität im EEG beim Bearbeiten von divergenten Denkaufgaben unter Placebo- (weißer Balken) und Testosteronbedingungen (schraffierter Balken). Ableitungen von frontalen (F3, Fz, F4), zentralen (C3, Cz, C4), parietalen (P3, Pz, P4) und occipitalen (O1, O2) Elektrodenlokalisationen.

3.2.2 Spektrale Leistung

Auch in der Analyse der spektralen Leistung im EEG fanden sich Unterschiede zwischen divergentem und konvergentem Denken.

Die Aktivität im Delta-Band war bei beiden Denkartarten größer als bei mentaler Entspannung ($F(2,22)=17,24$, $p=0.01$). Die Theta-Aktivität war ebenfalls während der mentalen Relaxation verringert, konnte aber nicht zwischen den verschiedenen Denkartarten differenzieren ($F(2,22)=9,87$, $p<0.01$).

Die Varianzanalyse der Alpha- und Beta-Bänder wies eine Aktivitätserhöhung des divergenten gegenüber dem konvergenten Denken auf ($F(20,220)=3,00$, $p<0.01$, $F(2,22)=2,85$, $p<0.1$; $F(20,220)=3,75$, $p=0.01$, $F(2,22)=2,61$, $p<0.1$ für Aufgabe*Topographie und Haupteffekt der Aufgabe in Alpha- beziehungsweise Betaband-Analyse). Dieser Effekt war für die Alpha-Aktivität über posterioren Kortex-Regionen am stärksten ausgeprägt.

In keinem Frequenzband konnte ein klarer und signifikanter Effekt der Testosteronanwendung nachgewiesen werden.

3.3 Einfluss auf divergentes Denken

Insgesamt betrachtet zeigte die Leistung in den Tests zum divergenten, kreativen Denken eine Tendenz zur Steigerung unter Testosteronapplikation im Vergleich zum Placeboeffekt ($F(1,11)=3,80$, $p<0.07$). Gleichgerichtete Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsbedingungen entwickelten sich mit Signifikanz für den „Geschichten“-Test ($F(1,11)=4,71$, $p<0.05$) und den „Alternative Verwendungsarten“-Test ($F(1,11)=5,06$, $p<0.05$). Im Test „Ähnlichkeiten“ ergab sich eine Tendenz zur Signifikanz ($F(1,11)=4,11$, $p<0.06$).

Test	Testosteron	Placebo	p<0.5
Geschichten (consequences)	8.36±0.89	6.81±0.60	0.05
Ähnlichkeiten (similarities)	7.54±0.73	6.54±0.72	0.06
Planen (planning)	11.27±1.02	9.81±0.50	
Bilderraten (figure production)	6.81±0.55	7.63±0.65	
Gleiche Eigenschaften (instances)	8.09±0.89	8.45±0.99	
Alternative Verwendungsarten (alternate uses)	10.54±1.06	8.54±0.98	0.05

Tabelle 2. Leistung in den divergenten Denktests. Die Tabelle zeigt Durchschnittswerte (\pm SEM) der sechs verschiedenen Tests während der Behandlung mit Testosteron und Placebo. Die letzte Spalte zeigt die signifikanten Unterschiede ($p < 0.5$) in der Leistung zwischen beiden Behandlungsformen.

3.4 Einfluss auf konvergentes Denken, Gedächtnis, Stimmung

In allen anderen durchgeführten Tests ergaben sich keine signifikanten Veränderungen in den Ergebnissen, die auf die Testosteronwirkung zurückzuführen wären. So waren weder in den Aufgaben zum konvergenten Denken noch im Wortgedächtnis-Test Einflüsse bemerkbar, die erreichten Leistungen zeigten keine eindeutigen Unterschiede unter den verschiedenen Bedingungen ($F(1,9)=0,22$, nicht signifikant; $F(1,))=0,73$, nicht signifikant) und auch im EWL-N Stimmungstest ließen sich weder insgesamt, noch in einzelnen Stimmungsqualitäten nennenswerte Unterschiede nachweisen.

4. Diskussion

In verschiedenen Studien beobachtete man Zunahmen der kreativen Leistungsfähigkeit zum Zeitpunkt der Ovulation bei spontan zyklierenden Frauen, welche wahrscheinlich durch die veränderten Hormonwerte während des Eisprungs ausgelöst wurden [14; 25]. Diese Veränderungen durch die Zunahme des Serumöstrogenspiegels zu erklären gelang in einer Folgestudie nicht [90]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde postmenopausalen Frauen ein kurzwirksames Testosteronpräparat oder ein gleichgestaltetes Placebo verabreicht, um den Hormonspiegel in die Nähe normalhoher Werte junger Frauen anzuheben. Anschließend erfolgte die Messung der dimensional Komplexität sowie der Leistung innerhalb der klassischen Frequenzbänder des EEG's, während kreativ-divergente Denktests, konvergent-mathematische Aufgaben und mentale Entspannungszustände zu absolvieren waren. Daraufhin wurden noch weitere Denktests durchgeführt. Es bestätigte sich, dass die dimensionale Komplexität beim divergenten Denken höher ist als beim konvergenten Denken. Durch Testosteronapplikation konnte nur eine tendenzielle Erhöhung der dimensional Komplexität ebenfalls bei divergenten Denkvorgängen erzielt werden. Entgegen den Erwartungen waren in der Spektralanalyse keine nennenswerten dem Testosteron zuzuschreibenden Effekte nachweisbar. Generell tendierte die kreative Leistung in den divergenten Denktests unter Testosteronapplikation zu einer Verbesserung, Signifikanz wurde in einigen Untertests erreicht. Für konvergente Denktests und Gedächtnistests, sowie für die motorische Perseveration waren keine Testosteroneffekte zu verzeichnen. Auch im durchgeführten EWL-N-Stimmungstest ergaben sich keine Signifikanzen.

4.1 Testosteroneinfluss auf kognitive Leistungen

Im Gegensatz zur wachsenden Menge an Daten zu Östrogenen gibt es nur relativ wenige Informationen zur Wirkung von Androgenen auf die Gehirnfunktionen und speziell auf kognitiven Fähigkeiten und die Kreativität.

Hinzu kommt, dass die Ergebnisse der vorhandenen Studien wahrscheinlich aufgrund unterschiedlicher Probandengruppen, unterschiedlicher Testosteronapplikation und verschiedener verwendeter Tests uneinheitlich sind. Deshalb im Folgenden eine nach Probandentypus geordnete Darstellung der vorhandenen Literatur und eine Einordnung

der vorliegenden Studie, in der eine Tendenz zur generellen Erhöhung der kreativen, divergenten Leistungen durch Testosteron bei gesunden, postmenopausalen Frauen ermittelt wurde. Signifikanz ergab sich in zwei Untertests für das Kriterium semantische Flexibilität. Für Gedächtnisfunktionen ergaben sich keine Leistungssteigerungen.

4.1.1 Ältere Frauen

Mit diesen Ergebnissen befindet sich die Studie im Einklang mit einer Untersuchung, in der Drake et al. im Jahr 2000 den Zusammenhang zwischen Steroidhormonspiegeln und kognitiven Fähigkeiten bei gesunden, älteren Frauen untersuchten [76]. Dabei fanden sich Hinweise darauf, dass Testosteron einen positiven Einfluss auf die Kreativität und speziell den Aspekt der verbalen Flüssigkeit hat. Die Forscher ermittelten einen starken Zusammenhang zwischen Testosteronleveln und den Ergebnissen in zwei auf diesen Bereich abzielenden Tests. Für die globaleren benutzten Tests, nämlich den Mini-Mental-State-Examination (MMSE) –Test und den Orientation-Memory-Concentration (OMC)-Test ergaben sich dagegen keine Beziehungen zu den Hormonkonzentrationen. Ebenso fanden sich keine Korrelationen für die untersuchten Gedächtnisleistungen.

Ebenfalls zu Verbesserungen in kognitiven Leistungen kam es in einer Studie, in der gesunde postmenopausale Frauen unter Östrogensatztherapie im Hinblick auf Auswirkungen einer zusätzlichen oralen Gabe von Methyltestosteron untersucht wurden [91]. Die Testosteronapplikation führte zu einer signifikanten Verbesserung der Leistung im Switching-Attention-Test, der komplexe Informationsverarbeitung erfordert, aber zu keinerlei Veränderungen in anderen kognitiven Leistungsbereichen, so auch nicht im Bereich Wortflüssigkeit/Kreativität. Bei einzelnen Individuen mit sehr niedrigen Testosteronwerten (zum Beispiel nach Ovariectomie) ergaben sich aber deutlichere Steigerungen. Deshalb schlossen die Forscher auf einen größeren Testosteroneinfluss bei sehr niedrigen Hormonkonzentrationen. Der Gegensatz zu unserer Studie im Bereich Wortflüssigkeit erscheint erklärlich, wenn man die mögliche Testosteronwirkung über die Umwandlung zu Östradiol bedenkt und die durch die Hormonersatztherapie mögliche Kaschierung der Effekte.

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit fanden Wolf et al. in einer Studie mit postmenopausalen Frauen ohne Hormonersatztherapie keinen Zusammenhang zwischen Testosteronwerten und kreativen Leistungen, dafür aber eine Verbesserung

des Wortgedächtnisses durch höhere Testosteronwerte [88]. Bei ebenfalls untersuchten männlichen Probanden offenbarte sich eine negative Korrelation zwischen Testosteronwerten und der verbalen Flüssigkeit. Eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz der Ergebnisse liegt in der Methodik. In der vorliegenden Studie wurden die Testosteronwerte der postmenopausalen Frauen künstlich angehoben, und in der Studie von Wolf et al. wurden die natürliche Testosteronwerte der Frauen verglichen.

4.1.2 Junge Frauen

Zwei Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss des Menstruationszyklus und seinen hormonellen Veränderungen auf die kognitiven Fähigkeiten junger normal zyklischer Frauen. Krug et al. stießen 1993 auf eine generelle Erhöhung der Kreativität und speziell des Kreativitätsaspektes semantische Flexibilität in der präovulatorischen Phase des weiblichen Zyklus [25]. Da zu diesem Zeitpunkt die Testosteronwerte erhöht sind, lässt sich vermuten, dass in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen auch hier das Testosteron zumindest mitverantwortlich für die Steigerung der Flexibilität war.

Den positiven Einfluss von Testosteron auf die Kognition belegt auch eine Studie von Hausmann et al., in der Tests zur räumlichen Wahrnehmung unter dem Einfluss des Menstruationszyklus und unter Messung der Hormonspiegel durchgeführt wurden. Hierbei ergab sich ein klarer positiver Einfluss des Testosterons auf die Testleistungen, was am deutlichsten im Mental-Rotation-Test, in dem es gilt, zu einer gegebenen Figur rotierte Kopien zu identifizieren, zum Vorschein kam.

In Dissonanz dazu fanden Hassler et al. einen negativen Zusammenhang zwischen der Testosteron/Östradiol-Ratio und den räumliche Leistungen von jungen Frauen und Männern, für jedes einzelne Hormon waren allerdings keine Einflüsse zu verzeichnen [92]. Auch hier stößt man also wieder auf die enge Verknüpfung von Testosteron und Östradiol im Hinblick auf deren kognitive Auswirkungen.

M. Hassler fand in anderen Studien über junge Künstler heraus, dass es wahrscheinlich einen Bereich der Testosteronkonzentrationen gibt, in dem die kreativen Fähigkeiten besonders gut entfaltet werden können [2; 3; 93]. Ein Abweichen nach unten oder oben verschlechtert ihrer Ansicht nach die Kreativität. So lag bei den untersuchten weiblichen Musikern und Künstlern der Testosteronspiegel über dem der normalen Kontrollen, bei

männlichen Probanden war das genaue Gegenteil der Fall, sodass sich die idealen Werte bei Männern und Frauen einander stark näherten.

Ähnliche Verhältnisse fanden sich auch in einer Studie zu räumlich-mathematischen Fähigkeiten, in der Männer mit vergleichsweise niedrigem Testosteron und Frauen mit relativ hohem Testosteron die besten Resultate erreichten [87].

Diese Ergebnisse passen gut zu der in der vorliegenden Studie beobachteten Erhöhung kreativer Fähigkeiten durch eine Anhebung des Testosteronspiegels bei den untersuchten Postmenopausefrauen.

4.1.3 Sondergruppen

Bei Frauen, denen chirurgisch die Eierstöcke entfernt worden waren, stellten Sherwin et al. fest, dass die Testosteronsubstitution bei diesen Patienten die kognitiven Leistungen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe besser erhalten konnte [78]. Die postoperativen Ergebnisse in Gedächtnistests und Logik-Tests waren bei den Behandelten besser als bei den Unbehandelten.

In einer bereits erwähnten Studie mit Frau-zu-Mann-Transsexuellen war unter der Testosterontherapie die visuelle, räumliche Wahrnehmung verbessert, verbale Flüssigkeit und Flexibilität dagegen herabgesetzt [74]. Die Ergebnisse dieser Studie passen zu der Vermutung eines idealen Testosteronwirkbereichs für die Kreativität, der bei der hohen Testosterondosierung bei jungen Frauen überschritten worden sein könnte. Somit besteht kein direkter Widerspruch zu unserer Studie.

4.1.4 Männer

Die meisten der Studien, die sich bisher mit dem Einfluss von Testosteron auf kognitive Fähigkeiten beschäftigten, befassten sich mit männlichen Probanden und erzielten einige interessante Ergebnisse.

Janowsky et al. verglichen die Leistungen 27 gesunder älterer Männer, die 3 Monate ein Testosteronpflaster zu 15mg benutzten, mit 29 Placebokontrollen [82]. In Bezug auf die kognitiven Funktionen wurde eine Verbesserung der räumlichen Wahrnehmung durch Testosteron festgestellt, zahlreiche andere untersuchte Aspekte zeigten keinerlei

Veränderungen. In die gleiche Richtung gehen die Ergebnisse einer Studie mit afrikanischen Buschmännern, bei denen der Zusammenhang zwischen den Serumkonzentrationen der Sexualhormone und den kognitiven Fähigkeiten untersucht wurde [94]. Hierbei stellte sich heraus, dass die Testosteronkonzentration im Serum einerseits einen positiven Einfluss auf die Fähigkeiten der räumlichen Wahrnehmung und andererseits einen negativen Einfluss auf die Wortflüssigkeit hatte.

Einen solchen negativen Effekt auf die Wortflüssigkeit stellten auch Wolf et al. fest [84]. Sie untersuchten 30 ältere Männer nach der einmaligen Injektion von 250 mg Testosteronenantat oder eines Placebopräparates. Die Forscher beobachteten, dass die Testosterongabe einen Übungseffekt in Tests zur verbalen Flüssigkeit verhinderte und so die Leistungen der Testosterongruppe in diesen Tests signifikant hinter denen der Placebogruppe zurückblieben. Anderweitige Einflüsse des Testosterons auf kognitive Fähigkeiten wurden nicht gefunden.

Weitere positive Effekte des Testosteronspiegels auf die räumlichen Fähigkeiten ermittelten auch Neave und Silverman in ihren voneinander unabhängigen Studien [95; 96]. Neave fand mit seiner Gruppe eine positive Korrelation zwischen dem Spiegel des freien Testosterons im Speichel und Leistungen in räumlichen Tests, Silverman konnte eine positive Verbindung zwischen Speichelwerten und dem Score im Mental-Rotation-Test ziehen.

Gegenteilige Ergebnisse erbrachte eine Untersuchung von 30 eugonadalen Männern, von denen die Hälfte einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 8 Wochen 200mg Testosteronenantat intramuskulär verabreicht bekam und die andere Hälfte ein Placebo erhielt [83]. Der Testosteronspiegel der aktiven Gruppe wurde dadurch in supraphysiologische Bereiche angehoben. In den Ergebnissen zeigte sich, dass die Testosteronbehandlung zu einer signifikant besseren Leistung in der Wortflüssigkeit (Controlled-Oral-Word-Association-Test) und zu einer signifikanten Abschwächung der Leistung in der räumlichen Wahrnehmung (Block-Design-Test) führte. Somit erzielte Testosteron in der zuletzt beschriebenen Studie einen ähnlichen Effekt auf die Wortflüssigkeit, wie er in unserer Untersuchung nachweisbar war.

Die Tatsache, dass in dieser Studie supraphysiologische Testosteron-Werte erreicht wurden, schwächt die Vergleichbarkeit mit den anderen Studien etwas ab und lenkt die

Aufmerksamkeit wieder auf die mögliche Existenz einer nicht linearen Beziehung zwischen Testosteronspiegeln und den verschiedenen kognitiven Funktionen und das Vorhandensein eines Optimalbereiches. Hierauf weist auch eine Arbeit von Moffat et al. hin, in der bei jungen Erwachsenen der Zusammenhang zwischen Speicheltestosteron und visuell-räumlichen Fähigkeiten untersucht wurde [97]. Dabei fand sich eine negative Korrelation zwischen Testosteronwerten und Fähigkeiten bei männlichen Rechtshändern, bei weiblichen Rechtshändern zeigte sich dagegen eine positive Beziehung. Bei Betrachtung der Beziehung zwischen der Leistung in der räumlichen Wahrnehmung und allen erreichten Testosteronwerten unabhängig vom Geschlecht ermittelte man eine Kurve, die in etwa einer umgedrehten quadratischen Funktion entsprach. So postulierte der Autor einen kurvenförmigen Zusammenhang zwischen den räumlichen Wahrnehmungsfähigkeiten und zirkulierenden Testosteronspiegeln, sowie die Verbindung von mittleren Testosteronwerten mit besseren räumlichen Fähigkeiten.

Ähnliche Ergebnisse erzielte auch eine groß angelegte Studie mit 547 untersuchten älteren Männern [98]. Hier ergaben sich in verschiedenen Gedächtnistests lineare und nicht lineare Beziehungen zwischen den erzielten Ergebnissen und den Serum-Testosteronwerten. Einige davon waren auch u-förmig, und die Autoren vermuteten die Existenz eines optimalen Bereiches der Sexualhormone für bestimmte kognitive Fähigkeiten.

Den positiven Einfluss des Testosterons auf das männliche Gedächtnis zu belegen gelang auch Cherrier et al. in einer Studie, in der älteren Männern für 6 Wochen lang 100mg Testosteronenantat intramuskulär verabreicht wurde. Gegenüber der Placebogruppe zeigten die behandelten Probanden gesteigerte Gedächtnisleistungen [81].

4.2 Dimensionale Komplexität im EEG

Um die Frage zu klären, ob sich eine Beziehung zwischen dimensionaler Komplexität im EEG und verschiedenen Denkartarten herstellen lässt, haben Mölle et al. versucht, bei gesunden jungen Männern divergente und konvergente Denkteste sowie mentale Entspannung unter EEG-Ableitung zu prüfen [33]. Dabei erhielten sie eine gesteigerte dimensionale Komplexität während divergenter Denkphasen gegenüber konvergenten. Dieser Befund bestätigte sich in unserer Untersuchung; die ermittelten Unterschiede waren über dem frontalen Kortex am größten.

Weiterhin hatte Mölle damals eine höhere dimensionale Komplexität des divergenten Denkens gegenüber der mentalen Entspannung festgestellt. Dies ließ sich in der vorliegenden Studie nicht belegen und ist möglicherweise dadurch erklärlich, dass diese Situation minimale Anforderungen an die Versuchsperson stellt. Wegen des Fehlens äußerer Reize besteht die Möglichkeit zur Generierung frei fließender Gedanken, was dann eine Erhöhung der Komplexität zur Folge haben könnte. Für Glover et al. ist eine Schlüsselkomponente kreativen Denkens das „Aufbrechen“ bestehender strenger Assoziationen, um Raum für neue, originelle Assoziationen und demzufolge für die Entwicklung neuer Ideen zu schaffen [99]. Geht man nun davon aus, dass die Messung der dimensional Komplexität des EEG's zwischen kreativ-divergentem und analytisch-konvergentem Denken unterscheiden kann [32], und ausserdem davon, dass die Vorstellung eines Objektes eine größere dimensionale Komplexität erzeugt als die Wahrnehmung eines Objektes [100], so lässt sich die hohe dimensionale Komplexität während mentaler Entspannung in unserer Studie allenfalls auf die gewollte Vorstellung von Strand, Meer und Sonne... zurückführen.

In vorangehenden Studien konnte gezeigt werden, dass die beste Leistung in divergenten Denktests während der präovulatorischen Phase des Zyklus normaler Frauen abrufbar ist [25], und dass das divergente Denken mit einer Erhöhung der dimensional Komplexität im EEG einhergeht [32; 33]. In einer weiteren Studie wurde außerdem festgestellt, dass die Steigerung der divergenten Leistungsfähigkeit sich beim Durchführen der Tests nicht in einer Erhöhung der dimensional Komplexität niederschlug [14]. Nur in mentaler Relaxation war hier eine Erhöhung der Komplexität in der präovulatorischen Phase nachweisbar. Deshalb schlossen die Autoren, dass sich die Erhöhung der dimensional Komplexität durch das divergente Denken über die leichteren hormonellen Einflüsse hinwegsetzt und diese verschleiert. Daraus resultiert, dass die EEG-Sensitivität für durch hormonelle Veränderungen bedingte Reaktionen der dimensional Komplexität unter Bedingungen, die eine spontane, endogene Organisation der mentalen Aktivität erlauben, am höchsten ist.

Die beobachtete Veränderung der dimensional Komplexität während der präovulatorischen Phase und bei mentaler Entspannung auf eine Erhöhung des Testosteronspiegels zurückzuführen gelang in der vorliegenden Studie nicht, allerdings zeigte sich eine Tendenz zur Zunahme der dimensional Komplexität durch die Testosteronapplikation für das divergente Denken. Die Effekte des

Menstruationszyklus auf die Kreativität und das EEG sind wahrscheinlich komplexerer Natur, zumindest eine Beteiligung des Testosterons ist durch die von uns erzielten Ergebnisse wahrscheinlich.

4.3 Testosteroneinfluss auf die Stimmung

Die Symptome einer verminderten Libido, eines verstärkten Müdigkeitsgefühls und eines verminderten Wohlbefindens bilden die Grundpfeiler des Androgen-Mangel-Syndroms [101] und allein dadurch wird offensichtlich, dass Androgene die Stimmung beeinflussen können. Die Studien, die sich mit den Effekten von Androgenen auf die Stimmungungs-/Gefühlslage beschäftigen, liefern recht einheitliche Ergebnisse. Es besteht nach unserem Literaturüberblick Klarheit darüber, dass ein positiver Einfluss der Androgene vorhanden ist.

So waren bei Männern die ermittelten Depressionsmesswerte (auf Basis des Beck Depression Inventory (BDI)-Tests) signifikant und negativ mit dem biologisch verfügbaren Testosteron assoziiert [102], und niedrige Testosteronlevel korrelierten mit dem Stärkegrad der Depression [103; 104]. Testosteronersatztherapie führte in unterschiedlichen Studien mit hypogonadalen Männer zu einer Stimmungsaufhellung und Verbesserung der Depressionsscores [105; 106].

Frauen in chirurgischer Menopause fühlten sich nach zusätzlich zum Östrogensatz durchgeführter Testosterontherapie gelassener, mutiger und tatkräftiger als bei alleiniger Östrogenanwendung [107]. Auch zeigten die Werte im „Psychological General Well Being Index“ eine signifikante Verbesserung, welche am stärksten in den Bereichen allgemeines Wohlbefinden und minderdepressive Stimmung ausgeprägt war [89]. Andere Studien mit natürlich postmenopausalen Frauen zeigten ebenfalls positive Testosteroneffekte auf [108; 109].

Die Behandlung postmenopausaler Frauen mit 50mg Testosteronimplantaten, welche nach sechs Wochen zu einer Anhebung der zirkulierenden Testosteronlevel in einen für junge Frauen hochnormalen Bereich führte, war verbunden mit einer Verbesserung des Wohlbefindens und verringerter Müdigkeit [68].

Solch positive Testosteroneffekte auf die Stimmung nachzuweisen gelang der vorliegenden Studie, in der am Ende jeder Versuchsreihe der EWL-N Stimmungstest durchgeführt wurde, nicht. Dies mag vor allem an der kurzen Applikationsdauer und der damit verbundenen nur kurzfristigen Anhebung der Hormonspiegel liegen. In einigen Untersuchungen zum Menstruationszyklus, in dem sich die Hormonspiegel auch relativ kurzfristig ändern, konnten ebenfalls keine signifikanten Stimmungsveränderungen nachgewiesen werden [20; 110].

4.4 Kritische Bewertung der Ergebnisse

Die verschiedenen Studien, die sich mit der Auswirkung von Testosteron auf die Kreativität auseinandersetzen, haben relativ uneinheitliche Ergebnisse hervorgebracht. Als Ursachen dafür sind einige Aspekte in Betracht zu ziehen. Hauptsächlich sind hierbei Unterschiede in den Patientenkollektiven (z.B. Alter und Geschlecht), in der Meßmethode des Testosterons (freies oder gesamtes Testosteron, Serum oder Speichel), in der eventuellen gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten (z.B. Östrogene), und in möglichen, nicht erfassten endokrinologischen Differenzen zu nennen. Auch gehören die, wie auch in der vorliegenden Studie, häufig relativ kleinen Probandenzahlen zu den großen Problemen und es ist fraglich, ob nicht lokale Testosteronspiegel im Gehirn für die kognitiven Veränderungen entscheidend verantwortlich sind, und inwiefern sich diese aus den Serum- beziehungsweise Speichelwerten ableiten lassen.

Dennoch sind einige wichtige Kernaussagen der vorliegenden Studie zu nennen, die im Einklang mit bisher gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnissen stehen:

- Die kognitiven Effekte der Sexualhormone können sehr schnell und auch bei nur kurzzeitiger Anwendung auftreten.

Diese Beobachtung findet sich auch bei Wolf et al. [111; 112] und lassen sich auch aus den während des Menstruationszyklus festgestellten Veränderungen ableiten (z.B. [25]).

- Kreative Denkvorgänge und speziell Flüssigkeit und Flexibilität können durch Testosteronapplikation begünstigt werden.
 Wichtig ist dabei die Berücksichtigung der besonderen Situation der postmenopausalen Frauen mit ihren niedrigen Testosteronspiegeln. Dieses Ergebnis unterstützt die Aussagen von Drake [76], welcher einen positiven Zusammenhang zwischen Testosteronspiegeln und Flüssigkeit ermittelte. Ebenfalls passen die erzielten Ergebnisse gut zu Nyborgs Theorie, dass Verbesserungen der kognitiven Leistungen nur in einem optimalen (mittleren) Hormonwirkbereich auftreten [113], was auch durch die Studien von Gouchie [87] und Moffat [97] untermauert wird.

- Die dimensionale Komplexität im EEG ist bei divergentem Denken größer als bei konvergentem Denken (vgl. [32; 33]).
 Testosteronauswirkungen auf die dimensionale Komplexität bei divergentem Denken ließen sich nur tendenziell feststellen. Möglicherweise sind hier andere, weniger anspruchsvolle Tests zum Nachweis von geringen Komplexitätsverstärkungen geeignet.

4.5 Ausblick

Unbestritten ist also, dass Testosteron die kognitiven Fähigkeiten des Menschen modulieren kann, und dies auch bei kurzzeitiger Anwendung. Die interessantesten, möglicherweise von einer Testosteronapplikation profitierenden Personengruppen stellen wohl die postmenopausalen Frauen und hier besonders die chirurgisch postmenopausalen Frauen sowie die hypogonadalen Männer dar. Gerade mit diesen Gruppen sollten weitere Forschungen zur Testosteronwirkung auf kognitive Fähigkeiten erfolgen. Um hierbei wirklich valide Aussagen zu den testosteronabhängigen Kognitionsbereichen machen zu können, braucht es mehr Studien mit vereinheitlichten Testbedingungen. Hierzu wären eine Klärung des Wirkungsmechanismus von Testosteron im Gehirn und eine Festlegung auf Standard-Testbatterien für die jeweiligen speziellen Aspekte (wie z.B. kreative Flüssigkeit) wünschenswert. Auch die Testosteronapplikation und die Testosteronmessung sollten standardisiert erfolgen um eine gute Vergleichbarkeit von Studien zu gewährleisten. Dies ist vor allem bei der Frage des Testosteronwirkspiegels und im Hinblick auf die These, dass ein optimaler Hormonpegel für kognitive Fähigkeiten existiert, wichtig.

Für die Applikationsform ist sicherlich das von uns verwendete Testosteronpflaster eine gute Alternative. Bei sehr leichter und in unserer Studie nebenwirkungsfreier Kurzzeitanwendung bietet es eine genügend hohe Bioverfügbarkeit.

Um den genauen Stellenwert der dimensional Komplexität im EEG als Marker für kreative Denkvorgänge festzustellen, bedarf es weiterer Studien, und dies vor allem in Bezug auf die hormonelle Modulation dieser Größe. Eventuell wären hier Denktests mit unterschiedlichen Schwierigkeits-/Belastungsgraden hilfreich.

5. Zusammenfassung

Ausgehend von den Beobachtungen, dass Veränderungen von Sexualhormonspiegeln durch Hormontherapie, Operationen oder auch während des Menstruationszyklus kognitive Leistungen beeinflussen können, sollte in dieser Studie abgeklärt werden, ob das Testosteron allein die Kreativität des Menschen steigern kann und ob sich dies in den EEG-Maßen widerspiegelt. Exakt dieser Zusammenhang wurde bis dato nicht untersucht.

Weil Frauen in der Postmenopause über sehr niedrige und schwankungsarme Testosteronspiegel verfügen sind sie eine ideale Gruppe zur Messung von Auswirkungen dieses Hormons. Deshalb unterzog ich 12 gesunde postmenopausale Frauen sowohl nach dreitägiger Hormonbehandlung mit Testoderm 15 Pflastern –dies hebt den Testosteronspiegel auf hochnormale Werte junger Frauen an- als auch unter Placebobedingungen einer Testbatterie. Es wurden verschiedene Kreativitätstests, ein Kurzzeitgedächtnistest, der EWL-N-Stimmungstest und einige andere Leistungstests durchgeführt. Bei einem Teil der kognitiven Aufgaben wurde zusätzlich ein EEG abgeleitet und aus diesem wurden die Werte für die dimensionale Komplexität und die konventionellen Leistungsspektren berechnet.

Die Ergebnisse lassen erkennen, dass Testosteron Veränderungen in den Testresultaten und in den aus dem EEG gewonnenen Daten bewirkt. Unter Testosteroneinfluss zeigte sich eine Tendenz zur Steigerung der Kreativität im Allgemeinen, und signifikante Veränderungen wurden in Subtests zu den Kreativitätsaspekten Flüssigkeit und

Flexibilität erreicht. Zwar konnte bestätigt werden, dass das EEG-Maß der dimensional Komplexität bei divergentem Denken höher ist als bei konvergentem Denken, für das Testosteron ergab sich aber allenfalls eine tendenzielle Erhöhung dieser Größe bei kreativem Denken über frontalen kortikalen Regionen. Auf die durchgeführten Stimmungs-, Gedächtnis- und Belastungstests und auch auf das konvergente Denken hatte die Testosteronverabreichung keinen Einfluss.

So bleibt festzustellen, dass bereits kurzfristige Testosteronanwendungen zu kognitiven Veränderungen führen können, und dass postmenopausale Frauen mit ihren natürlicherweise verminderten Testosteronspiegeln im Bereich Kreativität davon profitieren können. Dies wirft die Fragen nach der Klärung des ursächlichen Wirkmechanismus, einer weiteren Eingrenzung der positiv beeinflussten kreativen Leistungen und der am besten auf die Testosteronapplikation ansprechenden Personenkreise auf. Auch der Vermutung, dass ein für kognitive Leistungen optimaler Wirkspiegel von Testosteron existiert, sollte nachgegangen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. **Geschwind N and Galaburda AM.** Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 42: 428-459, 1985.
2. **Hassler M.** Testosterone and artistic talents. *Int J Neurosci* 56: 25-38, 1991.
3. **Hassler M.** Testosterone and musical talent. *Exp Clin Endocrinol* 98: 89-98, 1991.
4. **Strauß B and Appelt H.** Der Menstruationszyklus der Frau - physische Begleiterscheinungen und deren Determinanten. In: *Psychoendokrinologische Gynäkologie*, edited by G.Martius. Stuttgart: Enke Verlag, 1988, p. 66-67.
5. **Lauersen NH.** Recognition and treatment of premenstrual syndrome. *Nurse Pract* 10: 11-20, 1985.
6. **Limosin F and Ades J.** [Psychiatric and psychological aspects of premenstrual syndrome]. *Encephale* 27: 501-508, 2001.
7. **Clayton AH, Clavet GJ, McGarvey EL, Warnock JK and Weiss K.** Assessment of sexual functioning during the menstrual cycle. *J Sex Marital Ther* 25: 281-291, 1999.
8. **Stanislaw H and Rice FJ.** Correlation between sexual desire and menstrual cycle characteristics. *Arch Sex Behav* 17: 499-508, 1988.
9. **Matteo S and Rissman EF.** Increased sexual activity during the midcycle portion of the human menstrual cycle. *Horm Behav* 18: 249-255, 1984.
10. **Harvey SM.** Female sexual behavior: fluctuations during the menstrual cycle. *J Psychosom Res* 31: 101-110, 1987.
11. **Schreiner-Engel P, Schiavi RC, Smith H and White D.** Sexual arousability and the menstrual cycle. *Psychosom Med* 43: 199-214, 1981.
12. **Meuwissen I and Over R.** Sexual arousal across phases of the human menstrual cycle. *Arch Sex Behav* 21: 101-119, 1992.
13. **Solis-Ortiz S, Ramos J, Arce C, Guevara MA and Corsi-Cabrera M.** EEG oscillations during menstrual cycle. *Int J Neurosci* 76: 279-292, 1994.
14. **Krug R, Mölle M, Fehm HL and Born J.** Variations across the menstrual cycle

in EEG Activity during thinking and mental relaxation. *Journal of Psychophysiology* JOP 13 (3), 1999: 163-172, 1999.

15. **Becker D, Creutzfeldt OD, Schwibbe M and Wuttke W.** Changes in physiological, EEG and psychological parameters in women during the spontaneous menstrual cycle and following oral contraceptives. *Psychoneuroendocrinology* 7: 75-90, 1982.
16. **Parlee MB.** Menstrual rhythms in sensory processes: a review of fluctuations in vision, olfaction, audition, taste, and touch. *Psychol Bull* 93: 539-548, 1983.
17. **Broverman DM, Vogel W, Klaiber EL, Majcher D, Shea D and Paul V.** Changes in cognitive task performance across the menstrual cycle. *J Comp Physiol Psychol* 95: 646-654, 1981.
18. **Graham EA and Glasser M.** Relationship of pregnanediol level to cognitive behavior and mood. *Psychosom Med* 47: 26-34, 1985.
19. **Brugger P, Milicevic A, Regard M and Cook ND.** Random-number generation and the menstrual cycle: preliminary evidence for a premenstrual alteration of frontal lobe functioning. *Percept Mot Skills* 77: 915-921, 1993.
20. **Hausmann M, Slabbekoorn D, van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT and Gunturkun O.** Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. *Behav Neurosci* 114: 1245-1250, 2000.
21. **McCormick CM and Teillon SM.** Menstrual cycle variation in spatial ability: relation to salivary cortisol levels. *Horm Behav* 39: 29-38, 2001.
22. **Hampson E and Kimura D.** Reciprocal effects of hormonal fluctuations on human motor and perceptual-spatial skills. *Behav Neurosci* 102: 456-459, 1988.
23. **Hampson E.** Variations in sex-related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain Cogn* 14: 26-43, 1990.
24. **Hampson E.** Estrogen-related variations in human spatial and articulatory-motor skills. *Psychoneuroendocrinology* 15: 97-111, 1990.
25. **Krug R, Stamm U, Pietrowsky R, Fehm HL and Born J.** Effects of menstrual cycle on creativity. *Psychoneuroendocrinology* 19: 21-31, 1994.
26. **Horn JL.** Organization of abilities and the development of intelligence. *Psychol Rev* 75: 242-259, 1968.
27. **Getzels JW and Jackson P.** *Creativity and Intelligence*. New York: John Wiley & Sons, 1962.

28. **Cattell R.** *Abilities: Their Structure, Growth, and Action.* New York: Houghton Mifflin Co, 1971.
29. **Hebb DO.** *The organisation of behaviour.* New York: John Wiley & Sons, 1949.
30. **Lutzenberger W, Elbert T, Birbaumer N, Ray WJ and Schupp H.** The scalp distribution of the fractal dimension of the EEG and its variation with mental tasks. *Brain Topogr* 5: 27-34, 1992.
31. **Elbert T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE and Birbaumer N.** Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev* 74: 1-47, 1994.
32. **Molle M, Marshall L, Lutzenberger W, Pietrowsky R, Fehm HL and Born J.** Enhanced dynamic complexity in the human EEG during creative thinking. *Neurosci Lett* 208: 61-64, 1996.
33. **Molle M, Marshall L, Wolf B, Fehm HL and Born J.** EEG complexity and performance measures of creative thinking. *Psychophysiology* 36: 95-104, 1999.
34. **Petsche H.** Approaches to verbal, visual and musical creativity by EEG coherence analysis. *Int J Psychophysiol* 24: 145-159, 1996.
35. **Jausovec N and Jausovec K.** Differences in resting EEG related to ability. *Brain Topogr* 12: 229-240, 2000.
36. **Jausovec N and Jausovec K.** EEG activity during the performance of complex mental problems. *Int J Psychophysiol* 36: 73-88, 2000.
37. **Burger HG.** Androgen production in women. *Fertil Steril* 77 Suppl 4: 3-5, 2002.
38. **Simpson ER.** Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 77 Suppl 4: 6-10, 2002.
39. **Bixo M, Backstrom T, Winblad B and Andersson A.** Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 55: 297-303, 1995.
40. **Sherwin BB.** Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning. *Fertil Steril* 77 Suppl 4: 49-54, 2002.
41. **Keller ET, Ershler WB and Chang C.** The androgen receptor: a mediator of diverse responses. *Front Biosci* 1: d59-d71, 1996.
42. **Lamb DJ, Weigel NL and Marcelli M.** Androgen receptors and their

biology. *Vitam Horm* 62: 199-230, 2001.

43. **MacLean HE, Warne GL and Zajac JD.** Localization of functional domains in the androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 62: 233-242, 1997.
44. **Lobaccaro JM, Poujol N, Chiche L, Lumbroso S, Brown TR and Sultan C.** Molecular modeling and in vitro investigations of the human androgen receptor DNA-binding domain: application for the study of two mutations. *Mol Cell Endocrinol* 116: 137-147, 1996.
45. **Dygalo NN, Kalinina TS, Sournina NY and Shishkina GT.** Effects of testosterone on alpha2A-adrenergic receptor expression in the rat brain. *Psychoneuroendocrinology* 27: 585-592, 2002.
46. **Thakur MK, Asaithambi A and Mukherjee S.** Amplification of exons 4 and 5 of androgen receptor gene by testosterone in aged female mouse brain cortex. *Biogerontology* 1: 329-334, 2000.
47. **Meek LR, Romeo RD, Novak CM and Sisk CL.** Actions of testosterone in prepubertal and postpubertal male hamsters: dissociation of effects on reproductive behavior and brain androgen receptor immunoreactivity. *Horm Behav* 31: 75-88, 1997.
48. **Hammond J, Le Q, Goodyer C, Gelfand M, Trifiro M and LeBlanc A.** Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *J Neurochem* 77: 1319-1326, 2001.
49. **Ahlbom E, Grandison L, Bonfoco E, Zhivotovsky B and Ceccatelli S.** Androgen treatment of neonatal rats decreases susceptibility of cerebellar granule neurons to oxidative stress in vitro. *Eur J Neurosci* 11: 1285-1291, 1999.
50. **Ahlbom E, Prins GS and Ceccatelli S.** Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress-induced cell death through a receptor mediated mechanism. *Brain Res* 892: 255-262, 2001.
51. **Schleicher G, Stumpf WE, Morin JK and Drews U.** Sites of aromatization of [3H]testosterone in forebrain of male, female and androgen receptor-deficient Tfm mice: an autoradiographic study. *Brain Res* 397: 290-296, 1986.
52. **Sumner BE and Fink G.** Testosterone as well as estrogen increases serotonin2A receptor mRNA and binding site densities in the male rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 59: 205-214, 1998.
53. **Naftolin F, MacLusky NJ, Leranath CZ, Sakamoto HS and Garcia-Segura LM.** The cellular effects of estrogens on neuroendocrine tissues. *J Steroid*

Biochem 30: 195-207, 1988.

54. **Wickelgren I.** Estrogen stakes claim to cognition. *Science* 276: 675-678, 1997.
55. **Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H and Campbell S.** Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 338: 839-842, 1991.
56. **Muscat BY, Brincat M and Galea R.** Carotid artery wall thickness in women treated with hormone replacement therapy. *Maturitas* 27: 47-53, 1997.
57. **Penotti M, Farina M, Castiglioni E, Gaffuri B, Barletta L, Gabrielli L and Vignali M.** Alteration in the pulsatility index values of the internal carotid and middle cerebral arteries after suspension of postmenopausal hormone replacement therapy: a randomized crossover study. *Am J Obstet Gynecol* 175: 606-611, 1996.
58. **McKinlay SM, Brambilla DJ and Posner JG.** The normal menopause transition. *Maturitas* 14: 103-115, 1992.
59. **Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L and Morse C.** The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 3537-3545, 1995.
60. **Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L and Hopper JL.** A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2832-2838, 2000.
61. **Longcope C, Franz C, Morello C, Baker R and Johnston CC, Jr.** Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. *Maturitas* 8: 189-196, 1986.
62. **Zumoff B, Strain GW, Miller LK and Rosner W.** Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1429-1430, 1995.
63. **Longcope C.** Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 15: 213-228, 1986.
64. **Longcope C.** Hormone dynamics at the menopause. *Ann N Y Acad Sci* 592: 21-30, 1990.
65. **Bancroft J and Cawood EH.** Androgens and the menopause; a study of 40-60-year-old women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45: 577-587, 1996.

66. **Sherwin BB.** Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women. *Exp Gerontol* 29: 423-430, 1994.
67. **Cardozo L, Gibb DM, Tuck SM, Thom MH, Studd JW and Cooper DJ.** The effects of subcutaneous hormone implants during climacteric. *Maturitas* 5: 177-184, 1984.
68. **Burger H, Hailes J, Nelson J and Menelaus M.** Effect of combined implants of oestradiol and testosterone on libido in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294: 936-937, 1987.
69. **Davis SR, McCloud P, Strauss BJ and Burger H.** Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 21: 227-236, 1995.
70. **Sarrel P, Dobay B and Wiita B.** Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy. Sexual behavior and neuroendocrine responses. *J Reprod Med* 43: 847-856, 1998.
71. **Sherwin BB and Gelfand MM.** Sex steroids and affect in the surgical menopause: a double-blind, cross-over study. *Psychoneuroendocrinology* 10: 325-335, 1985.
72. **Sherwin BB and Gelfand MM.** The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med* 49: 397-409, 1987.
73. **van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Frijda NH and Van de Poll NE.** Gender differences in behaviour: activating effects of cross-sex hormones. *Psychoneuroendocrinology* 20: 343-363, 1995.
74. **van Goozen SH, Cohen-Kettenis PT, Gooren LJ, Frijda NH and Van de Poll NE.** Activating effects of androgens on cognitive performance: causal evidence in a group of female-to-male transsexuals. *Neuropsychologia* 32: 1153-1157, 1994.
75. **Slabbekoorn D, van Goozen SH, Megens J, Gooren LJ and Cohen-Kettenis PT.** Activating effects of cross-sex hormones on cognitive functioning: a study of short-term and long-term hormone effects in transsexuals. *Psychoneuroendocrinology* 24: 423-447, 1999.
76. **Drake EB, Henderson VW, Stanczyk FZ, McCleary CA, Brown WS, Smith CA, Rizzo AA, Murdock GA and Buckwalter JG.** Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology* 54: 599-603, 2000.
77. **Phillips SM and Sherwin BB.** Effects of estrogen on memory function in

- surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 17: 485-495, 1992.
78. **Sherwin BB.** Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 13: 345-357, 1988.
 79. **Kampen DL and Sherwin BB.** Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 83: 979-983, 1994.
 80. **Barrett-Connor E and Kritz-Silverstein D.** Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 269: 2637-2641, 1993.
 81. **Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, Raskind MA, Brodtkin K, Bremner W, Petrova A, LaTendresse S and Craft S.** Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 57: 80-88, 2001.
 82. **Janowsky JS, Oviatt SK and Orwoll ES.** Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 108: 325-332, 1994.
 83. **O'Connor DB, Archer J, Hair WM and Wu FC.** Activational effects of testosterone on cognitive function in men. *Neuropsychologia* 39: 1385-1394, 2001.
 84. **Wolf OT, Preut R, Hellhammer DH, Kudielka BM, Schurmeyer TH and Kirschbaum C.** 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. *Biol Psychiatry* 47: 650-654, 2000.
 85. **Gordon HW, Corbin ED and Lee PA.** Changes in specialized cognitive function following changes in hormone levels. *Cortex* 22: 399-415, 1986.
 86. **Hassler M and Nieschlag E.** Masculinity, femininity, and musical composition psychological and psychoendocrinological aspects of musical and spatial faculties. *Arch Psychol (Frankf)* 141: 71-84, 1989.
 87. **Gouchie C and Kimura D.** The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology* 16: 323-334, 1991.
 88. **Wolf OT and Kirschbaum C.** Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav* 41: 259-266, 2002.
 89. **Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE and Mazer NA.** Transdermal testosterone treatment in women with impaired

- sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 343: 682-688, 2000.
90. **Broocks A.** Der Einfluß von Östrogen während kreativen Denkens auf EEG-Aktivität - eine Studie mit postmenopausalen Frauen. *Med Diss Lübeck* 2002.
 91. **Regestein QR, Friebely J, Shifren J and Schiff I.** Neuropsychological effects of methyltestosterone in women using menopausal hormone replacement. *J Womens Health Gend Based Med* 10: 671-676, 2001.
 92. **Hassler M, Gupta D and Wollmann H.** Testosterone, estradiol, ACTH and musical, spatial and verbal performance. *Int J Neurosci* 65: 45-60, 1992.
 93. **Hassler M.** Creative musical behavior and sex hormones: musical talent and spatial ability in the two sexes. *Psychoneuroendocrinology* 17: 55-70, 1992.
 94. **Christiansen K.** Sex hormone-related variations of cognitive performance in !Kung San hunter-gatherers of Namibia. *Neuropsychobiology* 27: 97-107, 1993.
 95. **Neave N, Menaged M and Weightman DR.** Sex differences in cognition: the role of testosterone and sexual orientation. *Brain Cogn* 41: 245-262, 1999.
 96. **Silverman I, Kastuk D, Choi J and Phillips K.** Testosterone levels and spatial ability in men. *Psychoneuroendocrinology* 24: 813-822, 1999.
 97. **Moffat SD and Hampson E.** A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: possible influence of hand preference. *Psychoneuroendocrinology* 21: 323-337, 1996.
 98. **Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D and Patay B.** Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3681-3685, 1999.
 99. **Glover JA, Ronning RR and Reynolds C.R.** *Handbook of Creativity*. New York: Plenum Press, 1992.
 100. **Schupp HT, Lutzenberger W, Birbaumer N, Miltner W and Braun C.** Neurophysiological differences between perception and imagery. *Brain Res Cogn Brain Res* 2: 77-86, 1994.
 101. **Braunstein GD.** Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 77 Suppl 4: S94-S99, 2002.
 102. **Barrett-Connor E, Von Muhlen DG and Kritz-Silverstein D.** Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study.

J Clin Endocrinol Metab 84: 573-577, 1999.

103. **Davies RH, Harris B, Thomas DR, Cook N, Read G and Riad-Fahmy D.** Salivary testosterone levels and major depressive illness in men. *Br J Psychiatry* 161: 629-632, 1992.
104. **Yesavage JA, Davidson J, Widrow L and Berger PA.** Plasma testosterone levels, depression, sexuality, and age. *Biol Psychiatry* 20: 222-225, 1985.
105. **Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Baaj A, Basgoz N and Klibanski A.** Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 60-65, 2000.
106. **Wang C, Alexander G, Berman N, Salehian B, Davidson T, McDonald V, Steiner B, Hull L, Callegari C and Swerdloff RS.** Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3578-3583, 1996.
107. **Sherwin BB.** Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord* 14: 177-187, 1988.
108. **Montgomery JC, Appleby L, Brincat M, Versi E, Tapp A, Fenwick PB and Studd JW.** Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climacteric. *Lancet* 1: 297-299, 1987.
109. **Brincat M, Magos A, Studd JW, Cardozo LD, O'Dowd T, Wardle PJ and Cooper D.** Subcutaneous hormone implants for the control of climacteric symptoms. A prospective study. *Lancet* 1: 16-18, 1984.
110. **Phillips SM and Sherwin BB.** Variations in memory function and sex steroid hormones across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 17: 497-506, 1992.
111. **Wolf OT, Naumann E, Hellhammer DH and Kirschbaum C.** Effects of dehydroepiandrosterone replacement in elderly men on event-related potentials, memory, and well-being. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 53: M385-M390, 1998.
112. **Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Torber S, McEwen BS and Kirschbaum C.** Two weeks of transdermal estradiol treatment in postmenopausal elderly women and its effect on memory and mood: verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol levels. *Psychoneuroendocrinology* 24: 727-741, 1999.
113. **Nyborg H.** Spatial ability in men and women: Review and new theory. *Adv Behav Res Ther* 5: 89-140, 1983.

7. Anhang

Mein herzlicher Dank gilt:

Meinem Doktorvater Prof. Dr. rer. nat. Jan Born für die Bereitstellung des Themas und des Arbeitsplatzes und für die Hilfestellung und Unterstützung während der Durchführung der Studie.

Dr. Dipl.-Psych. Rosemarie Krug für die gute Betreuung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

PD Dr. med. Monika Bals-Pratsch für die gynäkologische Mitbetreuung und Hilfe bei der Auswahl der Probandinnen.

Dr. Dipl.-Ing. Matthias Mölle für die Unterstützung bei der EEG-Ableitung und Auswertung.

Frau Christiane Zinke für die Beratung bei der Probenentnahme und für die Bestimmung der Hormonwerte.

Frau Anja Otterbein für die organisatorische Unterstützung.

Dem restlichen Team der Klinischen Forschergruppe Neuroendokrinologie für die tatkräftige Unterstützung und das angenehme Arbeitsklima.

Meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Lebensgefährtin für die stetige Aufmunterung und Motivation.

Lebenslauf

Personalien

Name: Thore Dominik Nelskamp

Geburtstag: 28.09.1974

Geburtsort: Pforzheim

Schulbildung

1981-1982 Grundschule in Pforzheim-Würm

1982-1985 kath. Bekenntnisgrundschule Wittenbrink in Dorsten

1985-1994 St. Ursula Gymnasium in Dorsten

30.05.1994 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1994-1995 Zivildienst im Rettungsdienst der Feuerwehr Marl

Studium

1995-1998 Medizinstudium an der Universität zu Rostock

1998-2002 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Lübeck

18.09.1997 Ärztliche Vorprüfung

27.08.1998 1. Staatsexamen

20.03.2001 2. Staatsexamen

10.06.2002 3. Staatsexamen

17.12.1998 1. Amerikanisches Staatsexamen (USMLE - Step 1)

Dissertation

2000-2002 unter Prof. Dr. J. Born, klinische Forschergruppe der MU Lübeck,
Thema: „Der Einfluss von Testosteron auf kognitive Leistungen und die
EEG-Aktivität-eine Studie mit postmenopausalen Frauen“

Berufliche Laufbahn

seit 11/2002 Arzt im Praktikum in der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und
Handchirurgie des Klinikum Dresden-Friedrichstadt unter der Leitung von
Priv.-Doz. Dr. med. Felix Bonnaire