

**Der Zusammenhang zwischen den Hormonantworten von
Prolaktin, Wachstumshormon und Cortisol auf den
Bromocriptin-Challenge-Test und ihre Beziehung zu potentiellen
Nebenwirkungen von Bromocriptin**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Christian Brüngenolte
aus Lippstadt

Gießen, 2006

Aus dem Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaft,
Abteilung Differentielle Psychologie und Diagnostik.

ehem. Leiterin Prof. Dr. Dr. P. Netter

Gutachterin: Prof. Dr. Dr. P. Netter

Gutachter: Prof. Dr. Gallhofer

Tag der Disputation: 08.09.2006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
2. Theoretischer Teil	7
2.1. Der Challenge-Test.....	7
2.1.1. Der Challenge-Test und Sucht.....	8
2.1.2. Der Challenge-Test und Motorische Fähigkeiten.....	8
2.1.3. Der Challenge-Test und Schizophrenie	9
2.1.4. Der Challenge-Test und andere psychopathologische Erkrankungen	10
2.2. Dopamin, das dopaminerge System	12
2.2.1. Dopaminerge Projektionen.....	14
2.2.1.1. Projektionen des Mesencephalons	14
2.2.1.2. Projektionen des Diencephalons	14
2.2.1.3. Projektionen des Telencephalons.....	14
2.2.2. Rezeptoren und Wirkmechanismen	15
2.2.3. Funktionen des Dopamin im Organismus	17
2.2.4. Bromocriptin, ein Dopaminagonist.....	18
2.2.5. Interaktionen des dopaminergen Systems mit den Hormonen	20
2.2.5.1. Dopamin und Prolaktin	20
2.2.5.2. Dopamin und GH	20
2.2.5.3. Dopamin und Cortisol	21
2.3. Prolaktin.....	23
2.3.1. Biochemische Eigenschaften, Bildungsorte	23
2.3.2. Mechanismus und Regulation des Prolaktinhaushaltes	23
2.3.3. Rezeptoren und Wirkmechanismen	32
2.3.4. Funktionen von Prolaktin im Organismus	33
2.4. Wachstumshormon	36
2.4.1. Biochemische Eigenschaften, Bildungsorte.....	36
2.4.2. Mechanismus und Regulation des Hormonhaushaltes von GH	37
2.4.3. Rezeptoren und Wirkmechanismen	40
2.4.4. Funktionen des Hormons im Organismus.....	41
2.5. Cortisol	46
2.5.1. Biochemische Eigenschaften, Bildungsorte.....	46
2.5.2. Mechanismus und Regulation des Cortisol-Haushaltes	48
2.5.3. Rezeptoren und Wirkmechanismen.....	49
2.5.4. Funktionen von Cortisol.....	50
2.6. Interaktionen der Hormone untereinander	54
2.6.1. Prolaktin und Wachstumshormon.....	54
2.6.2. Interaktionen zwischen Cortisol und Prolaktin	54
2.6.3. Interaktionen zwischen Cortisol und GH.....	56
2.7. Gegenstand der Arbeit	58
3. Methodik.....	59
3.1. Versuchspersonencharakteristik.....	59
3.2. Vortermine	60
3.3. Pharmakologische Substanzen	61
3.4. Versuchsplan	62
3.5. Erhebung der Hormonwerte.....	62
3.5.1. Gewinnung des Serums.....	62
3.5.2. Konzentrationsbestimmung von Cortisol.....	63
3.5.3. Konzentrationsbestimmung von Prolaktin.....	63
3.5.4. Konzentrationsbestimmung von GH.....	64

3.6. Versuchsdurchführung.....	64
3.7. Responsivitätsmaß.....	67
3.8. Mehrdimensionale körperliche Symptomenliste (MKSL)	68
3.9. Statistische Auswertung.....	68
4. Ergebnisse	71
4.1. Die Antwort der Hormone auf die Stimulation mit Bromocriptin	71
4.1.1. Prolaktin (PRL).....	72
4.1.2. Wachstumshormon (GH)	73
4.1.3. Cortisol.....	75
4.2. Zusammenhang zwischen den 3 Hormonsystemen unter der Placebobedingung.....	76
4.3. Zusammenhang zwischen den 3 Hormonsystemen unter der Bromocriptinbedingung	77
4.4. Prüfung körperlicher Nebenwirkungen der dopaminergen Stimulation im Vergleich mit Spontansymptomen unter Placebo.....	78
4.4.1. Häufigkeiten der Nebenwirkungssymptome unter der Bromocriptin-bedingung im Vergleich zu denen unter der Placebobedingung	79
4.4.2. Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den MKSL-Symptomen und den Hormonreaktionen	87
5. Diskussion.....	89
5.1.1. Prolaktin unter dopaminergem Stimulation	89
5.1.2. GH unter dopaminergem Stimulation.....	90
5.1.3. Bromocriptin und Cortisol.....	92
5.2. Korrelationen der 3 Hormonsysteme unter Placebobedingung	94
5.3. Korrelationen der 3 Hormonsysteme unter der Bromocriptinbedingung.....	95
5.4. Die subjektiven Symptome unter der Bromocriptinbedingung im Vergleich zu denen unter der Placebobedingung	97
5.5. Zusammenhänge zwischen den 3 Hormonsystemen und den Nebenwirkungen	100
6. Zusammenfassung	104
Literaturverzeichnis.....	110
Anhang	136

1. Einleitung

Der pharmakologische Challenge Test hat in den vergangenen Jahrzehnten immer mehr an Bedeutung gewonnen, v.a. im Rahmen der Erforschung von physischen und psychologischen/psychiatrischen Erkrankungen und deren Behandlungsansätzen. Er besteht in der Applikation spezifischer transmitterwirksamer Substanzen mit der Konsequenz hormoneller Antworten, die Aufschluss über die Responsivität eines spezifischen Transmittersystems geben können. Auch im Bereich des dopaminergen Systems und diesbezüglicher Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Schizophrenie) fand die Challenge-Testung mit dopaminerg wirksamen Substanzen hohen Anklang. Mögliche Mediatoren und Wege der Hormonantworten gibt Abb. 0.

Das dopaminerge Transmittersystem wird in Zusammenhang gebracht mit verschiedenen hormonellen Reaktionen, wobei es hierzu unterschiedliche Hypothesen zu den Wirkmechanismen gibt. Einige sind in unten dargestellter Abbildung angedeutet. Hinsichtlich des Prolaktins als auch des Wachstumshormons (GH) wurden bereits sehr viele Kenntnisse gewonnen, während der dopaminerge Zusammenhang zum Cortisol sicher noch nicht ausreichend erforscht ist.

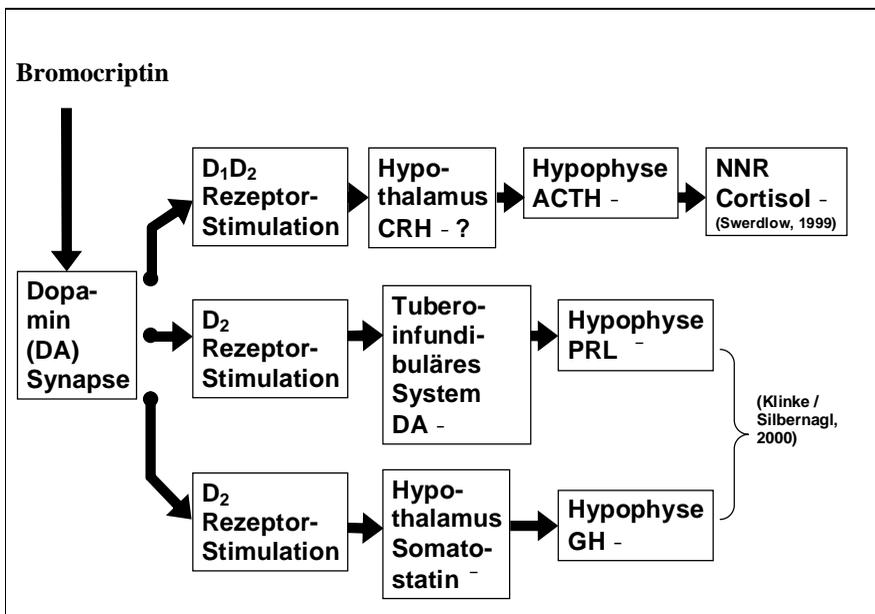


Abb. 0: Mechanismen der Hormonfreisetzung unter dopaminergem Stimulation

Bisher wurde noch nie unter dopaminerger (DA) Stimulation im Vergleich zu Placebo untersucht, ob und inwieweit die Reaktionen in den 3 Hormonsysteme Prolaktin, Wachstumshormon und Cortisol miteinander korrelieren. Daher war das Hauptziel dieser Arbeit, herauszustellen, ob es messbare Korrelationen zwischen Prolaktin, GH und Cortisol gibt, und ob diese unter einer Bromocriptin-Stimulation Änderungen erfahren, die wiederum untereinander korreliert sind.

Da Bromocriptin als eine der validierten Substanzen für die DA-Stimulation gilt, die als Dopaminagonist intensive Anwendung in vielen klinischen Gebieten findet, jedoch häufig zu teilweise massiven Nebenwirkungen führt, war als Weiteres zu prüfen, ob unter der von uns applizierten Medikamentendosis zwar eine ausreichende, hormonelle Ansprechbarkeit stattfindet, die aber nicht mit zu heftigen Nebenwirkungen einhergeht und welche Beziehungen zwischen potentiellen subjektiven Nebenwirkungen und den drei verschiedenen Reaktionssystemen existieren.

2. Theoretischer Teil

2.1. Der Challenge-Test

Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich die Verfahren zur Untersuchung u.a. psychiatrischer Erkrankungen ständig und bedeutend erweitert. Anfangs beschränkte man sich auf Postmortem-Untersuchungen an Menschen oder Tierexperimente, was später, natürlich im Rahmen der ethischen Vorschriften, teilweise auch auf den lebenden Menschen erweitert wurde (Werner, 2001).

Bei Challenge-Testungen handelt es sich um so genannte Provokationstests. Diese werden in der Medizin z.B. genutzt in der Allergologie, wo unter Applikation bestimmter Substanzen spezifische und unspezifische Reaktionen des Körpers überprüft werden.

Ähnlichen Techniken bedient man sich auch bei neuroendokrinen Challenge-Tests, bei denen nach Gabe von Substanzen/ Medikamenten neuroendokrine/ hormonelle Antworten z.B. im Blut gemessen werden und /oder auf psychischer/ psychopathologischer Ebene anhand von standardisierten Rating-Verfahren Veränderungen gemessen werden.

Da das dopaminerge System in viele neurologische und psychiatrische Störungen involviert ist (Morbus Parkinson, Schizophrenie, Amphetamin- und Kokainsucht) (Drozak & Bryla, 2005), wurden gerade zur Erlangung neuer Therapiekonzepte dieser Erkrankungen zahlreiche Challenge-Tests unternommen.

Der „double-blind, placebo-controlled challenge test“ gilt als Goldstandard der Provokationstestung (Eis, 2002).

Folgende Bereiche des Einsatzes sollen die Gängigkeit und v.a. Wichtigkeit der Challenge-Testung noch mal verdeutlichen.

2.1.1. Der Challenge-Test und Sucht

Das nächstliegende Beispiel für dopaminerge Challenge-Tests ist natürlich die vorliegende Studie, anhand derer der dopaminerge Effekt bei nikotinabhängigen Probanden geprüft wurde.

Speziell bei der Entwicklung und Persistenz der Sucht scheint das dopaminerge System eine tragende Rolle zu spielen. Es gibt einige Beweise dafür, dass Dopamin u.a. beim Menschen in der Sucht involviert ist, dennoch ist diese Rolle noch nicht genug detailliert dargestellt worden (Franken et al., 2005).

Xi et al. (2005) applizierten Ratten einen synthetischen D3-Agonisten (NGB 2904 (N-(4-[4-{2,3-dichlorophenyl}-1-piperazinyl]butyl)-3-) fluorenylcarboxamide) zur Überprüfung von Dopamin bei Kokainabhängigkeit.

Gorelick und Wilkins (2005) überprüften die Rolle der Dopamin-Rezeptorsensibilität auf Dopaminagonisten bei menschlichen Kokainsüchtigen durch Gabe von Bromocriptin.

Reuter und Hennig (2003) untersuchten, ob Glucocorticoide Anteil haben an dem Grad des Verlangens nach Zigaretten bei Rauchern; im Rahmen einer Raucherdeprivationsstudie, welche mit der vorliegenden vergleichbar ist, wurde den Probanden u.a. Lisurid, ein Dopaminagonist appliziert, um daraufhin Veränderungen im Glucocorticoidspiegel zu messen.

Da Nikotin die Dopaminausschüttung im ZNS steigert, überprüften Jarwik et al. (2000), mit Erfolg an starken Rauchern, ob Bromocriptin das Verlangen nach Zigaretten senken konnte.

Weiterhin ist auch Alkohol in der Lage, die Dopaminausschüttung im ZNS, speziell im Nucleus accumbens, zu steigern (Di Chiara, 1997). Engleman et al. (2003) applizierten lokal am Nucleus accumbens von alkoholtrinkenden Ratten den D2-Antagonisten Sulpirid und unterstützten damit eine Hypothese, die besagt, dass häufige Alkoholerfahrungen zu einer Desensitivierung oder down-Regulation von D2-Rezeptoren im Ncl. accumbens der Tiere führen können.

2.1.2. Der Challenge-Test und Motorische Fähigkeiten

Der Morbus Parkinson lässt als vornehmliches Beispiel die wichtige Rolle des dopaminergen Systems im Rahmen der motorischen Koordination erkennen.

Neben den drei Kardinalsymptomen Akinese, Tremor und Rigor werden die weiteren motorischen Krankheitsmerkmale in Plus- und Minussymptome unterteilt. Zu den ersteren zählen u.a. die überschüssenden Intentionbewegungen, zu den Minussymptomen die typische Mikrographie, die eingeschränkte Okulomotorik und die eingeschränkten Bewegungsparameter.

Speziell im Bereich des Morbus Parkinson und den o.g. Symptomenkomplexen, allgemein auch als extrapyramidale Symptome bezeichnet, wurden etliche Provokationstests zur Exploration weiterer Behandlungsansätze unternommen.

Double et al. (2003) prüften anhand von gezielten Applikationen von Lisurid an die Substantia nigra von Ratten die neuroprotektive Potenz des Dopaminagonisten, indem sie später u.a. die motorischen Fähigkeiten der Versuchstiere testeten.

Liao et al. (2001) führten eine Studie mit Ratten durch, wobei den Tieren entweder D1- oder D2-Antagonisten gespritzt wurden, bevor sie einen bestimmten, vorher trainierten Hinderniskurs bewältigen mussten. Beide Rezeptorgruppen schienen einen Einfluss auf die motorischen Fähigkeiten zu haben. Byrnes et al. (1994) behandelten Ratten verschieden mit selektiven D1- und D2-Agonisten und -Antagonisten und beobachteten daraufhin ihr motorisches Verhalten auf mögliche Unterschiede.

Im Rahmen der Schizophrenie werden typischerweise Neuroleptika mit antidopaminergem Wirkung gegeben. Daher gehören zu den gewöhnlichen Nebenwirkungen extrapyramidale Symptome, wie sie beim Morbus Parkinson zu sehen sind, bzw. bei Tierversuchen v.a. erkennbar an unterschiedlichen Kaubewegungen (Sanci et al., 2002). Normann (2003) beschreibt klinische Studien, in denen Aripiprazol, ein neues Antipsychotikum mit partieller dopaminagonistischer Eigenschaft, bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Placebo geprüft wurde, um u.a. deutlich geringere extrapyramidale Nebenwirkungen beobachten zu können. Kontrollierte Studien ergaben eine Wirksamkeit bei akutem Rezidiv schizophrener Psychosen, bei chronischen Schizophrenien sowie bei schizoaffektiven Störungen (Fischer et al., 2004) und geben so ein Beispiel für die Wichtigkeit von Challenge-Tests.

2.1.3. Der Challenge-Test und Schizophrenie

Nach Rao et al. (2001) blockieren alle antipsychotischen Substanzen mit unterschiedlicher Affinität D2-Rezeptoren. Mesolimbische und mesocorticale dopaminerge Bahnen sind extrem

bedeutend für neurophysiologische Mechanismen, die bei schizophrenen Erkrankungen involviert sind. Schon aus diesem Grund und natürlich zur Messung therapeutischer Effekte verschiedener dopaminerger Substanzen wurden im Rahmen schizophrener Erkrankungen viele Challenge-Tests durchgeführt.

Die Challenge-Testung findet in der Wissenschaft einen ausgesprochen hohen Anklang. Beispielsweise wird sie in der psychiatrisch-pharmakologischen Forschung häufig genutzt. Anissa et al. (1998) benutzten diese Methode zur Darstellung einer erhöhten, durch Amphetamine provozierten, striatalen Dopamin-Transmission bei 15 unbehandelten Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu 15 gesunden Probanden.

Jaskiw und Popli (2003) schlossen aus Ergebnissen von 30 verschiedenen Studien mit insgesamt 716 an Schizophrenie erkrankten Patienten, bei denen zur antipsychotischen Grundmedikation L-Dopa hinzugegeben wurde, einen deutlichen Profit der Patienten durch die Zusatzmedikation.

Hertling et al. (2003) überprüften die Wirkungen von verschiedenen Neuroleptika auf die Lebensqualität, gemessen mit der „EuroQuol-Visual Analogue Scale“, welche von den Probanden bewertet wurden. Es stellte sich heraus, dass das Spektrum der Schizophrenie durchaus beeinflussbar ist durch verschiedene Neuroleptika-Behandlungen.

Nordstrom und Farde (1998) erforschten in einer Doppelblindstudie die Beziehung zwischen dem Plasmaspiegel von Prolaktin und der Belegung zentraler D2-Rezeptoren unter Gabe des Antipsychotikums Racloprid bei schizophrenen Patienten. So stellte sich eine signifikante Beziehung heraus zwischen der Dosis des Medikamentes und der daraus resultierenden Rezeptorbelegung, des konsekutiven Prolaktinspiegels und der antipsychotischen Effekte.

2.1.4. Der Challenge-Test und andere psychopathologische Erkrankungen

Im Rahmen von auto- und fremdaggressiven Verhaltensstörungen wurde den Patienten in einer Studie über einen Zeitraum von 35 Monaten Risperidon (Serotonin-2A-Dopamin-D2-Antagonisten) verabreicht. Man konnte feststellen, dass bei 17 von 20 Probanden sowohl eine signifikante Verbesserung des selbst verletzenden Verhaltens resultierte, als auch insgesamt eine deutliche Verbesserung des Verhaltens erreicht wurde (Häßler et al. 2002).

Auch in der Depressionsforschung werden Challenge-Tests eingesetzt. U.a. Lykouras et al. (2000) prüften unter Applikation eines Dopaminantagonisten (Haloperidol) die Beteiligung des dopaminergen Systems an psychotischen Depressionen.

Wieck et al. (1991) wiesen mit der Challenge-Testung bei Frauen nach der Geburt eine Hypersensitivität dopaminerger Rezeptoren u.a. im Hypothalamus und eine damit einhergehende Risikobehaftung zur Entwicklung affektiver Psychosen nach.

2.2. Dopamin, das dopaminerge System

Dopamin, ein Neurotransmitter: biochem. Eigenschaften, Bildungsorte, Projektionen

Das dopaminerge System besteht neuroanatomisch aus drei Untereinheiten:

Das tuberoinfundibuläre System:

Diese Fasern finden ihren Ursprung in der Area 13 und projizieren in den periventriculären Hypothalamus, die Area praeoptica und das Septum (Hennig & Netter, 2003).

Der Ncl. infundibularis des Hypothalamus ist über dopaminerge Fasern mit Kapillaren des Pfortadersystems der Hypophyse verbunden und nimmt hier beispielsweise Einfluss auf den Prolaktinhaushalt (Falkenburger, 2002).

Das mesolimbische und mesocorticale System:

Desweiteren befinden sich dopaminerge Neurone im ventralen tegmentalen Areal, welches mesolimbische und mesocorticale Fasern entsendet. Es scheint, dass diese Bahnen eine wichtige Rolle spielen bei der Entstehung der Schizophrenie (s.u.) und bei der Suchtentwicklung (s.u.).

Das mesostriatale System:

Dopaminerge Neurone findet man im Gehirn v.a. in der Substantia nigra pars compacta, welche über nigrostriatale Bahnen Kontakt finden zum Putamen und Nucleus caudatus. Ein Untergang dieser Fasern führt zur Schüttellähmung, dem Morbus Parkinson, woran man den engen Zusammenhang dieses Systems mit der motorischen Koordination erkennen kann.

Dopamin gehört zu den Katecholaminen und stellt biochemisch gesehen sozusagen ein Zwischenprodukt von Tyrosin zu Noradrenalin und Adrenalin dar. Durch Decarboxylierung entsteht aus Dopa das Dopamin, welches weiter umgebaut werden kann zu Noradrenalin (Karlson et al., 1994). Dies erklärt auch die enge chemische und pharmakologische Verwandtschaft dieser Neurotransmitter.

Dopamin wird aus der praesynaptischen Endigung in den synaptischen Spalt abgegeben, von wo es an den postsynaptischen Rezeptor binden kann und dort eine inhibitorische oder exzitatorische Wirkung induziert. Es wird dann rasch wieder in die praesynaptische Nervenendigung aufgenommen. Hier kann es durch Monoaminoxidase B (MAO-B) und

außerhalb des Neurons durch Catechol-O-Methyltransferase (COMT) metabolisiert werden (Klinke & Silbernagl, 2003).

Auch in der Körperperipherie befinden sich wichtige Ansatzstellen für das dopaminerge System, u.a. im Bereich der Nieren und der Splanchnicusgefäße, worauf an anderer Stelle noch eingegangen wird.

2.2.1. Dopaminerge Projektionen

2.2.1.1. Projektionen des Mesencephalons

Mesostriatale Bahnen:

Diese Projektionen gehen von der Pars compacta der Substantia nigra (auch A9), von der Area tegmentalis lateralis (A8) und – ventralis (A10) aus. Sie enden im Globus pallidus, Nucleus accumbens und Striatum (Putamen und Ncl. caudatus).

Die mesostriatalen Bahnen beinhalten die Fähigkeit, das komplexe Verhalten über willkürliche Steuerung der Motorik zu leiten.

Mesolimbische und Mesocorticale Bahnen:

Ausgehend von A10 führen die mesolimbischen Anteile zum Bulbus olfactorius, Ncl. olfactorius ant., Substantia perforata ant., Ncl. septi lat., Ncl. interstitialis striae terminalis und Amygdala. Bei diesen Bahnen nimmt man, wie bereits erwähnt, enge Bezüge zur Pathophysiologie der Schizophrenie an.

Ebenfalls von A10 und A9 ausgehend führen die mesocorticalen Bahnen zum Frontallappen, Cortex praepiriformis, piriformis und entorrhinalis und zum anterioren cingulären Cortex.

2.2.1.2. Projektionen des Diencephalons

Vom Ncl. infundibularis (A12) aus entspringen tuberoinfundibuläre Projektionen zur Eminentia mediana. Einige Axone laufen weiter zum Lobus hypophyseos. Über dieses System wird u.a. der Prolaktinhaushalt gesteuert.

2.2.1.3. Projektionen des Telencephalons

Im äußeren Bereich des Bulbus olfactorius liegt die eine aus Interneuronen bestehende dopaminerge Zellgruppe als Gruppe eines größeren Zellverbands (Römer, 2005).

2.2.2. Rezeptoren und Wirkmechanismen

Ursprünglich kannte man im ZNS zwei verschiedene Dopamin-Rezeptoren, denen sich durch molekularbiologische Untersuchungstechniken noch einige hinzufanden (Jose et al., 1992).

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind (mindestens) 5 verschiedene Dopamin-Rezeptor-Subtypen bekannt, deren DNA bereits isoliert und entschlüsselt wurde. Man nummerierte diese Subtypen von 1-5 und teilte die Subtypen 1 und 5 dem D1-Rezeptortyp zu, die Subtypen 2,3 und 4 zum D2-Rezeptortyp (Zawilska, 2003). Diese Unterteilung nahm man vor, da D1 und 5 die Adenylatcyclase stimulieren, D2, 3 und 4 diese jedoch hemmen oder nicht beeinflussen (Cuk et al., 2004). Somit kommt es entweder zur Erhöhung von cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) im Cytosol oder es sinkt, was die weitere Zellfunktion bestimmt.

Desweiteren fand man für den D1- und den D5-Subtyp eine äußerst hohe Homologie ihrer transmembranösen Gensequenzen, sowie auch eine hohe Ähnlichkeit der Sequenzen unter den Subtypen 2, 3, und 4 auffällig wurde.

Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass die D1- und D5-Rezeptor-Gene keine Introns enthalten, während die D2-4-Rezeptor-Gene sehr wohl durch Introns unterbrochen werden (Missale et al., 1998). Außerhalb des ZNS klassifizierte man zuerst die Subtypen in DA 1 und DA 2 (Jose et al., 1992), jedoch stellte sich eine hohe pharmakologische und biochemische Ähnlichkeit zwischen zentralen und peripheren Rezeptoren heraus, sodass man bald darauf verzichtete (Schäfer (2004) zitiert Andersen, 1990). Die Dopamin-Rezeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit 7 transmembranösen Domänen, d.h. die Rezeptoren durchspannen die Plasmamembran 7-mal mit alpha-Helices, was als heptahelicale Rezeptoren bezeichnet wird (Klinke & Silbernagl, 2003).

Zwar haben die 5 Subtypen des Dopamin-Rezeptors in Dopamin den gleichen Liganden, jedoch unterscheiden sie sich hinsichtlich der Affinität zu ihm wie folgt: D3>D5>D2>D4>D1 (Jose et al., 1992). D1- und D5-Rezeptoren sind fast ausschließlich an der postsynaptischen Membran lokalisiert, während Rezeptoren vom Typ D2 prae- und postsynaptisch vorzufinden sind (Schäfer zitiert Jose et al., 1992). Dadurch werden im Endeffekt verschiedene second-messenger-Kaskaden stimuliert bzw. inhibiert und somit der Effekt in die Zelle vermittelt.

Die D1-artigen Rezeptoren, welche an der postsynaptischen Membran lokalisiert sind, wirken exzitatorisch und vermitteln ihre Wirkung G-Protein-gesteuert, welches die Adenylatcyclase aktiviert und dadurch die Bildung von cAMP aus ATP induziert. Neben einer Aktivierungsänderung von Ionenkanälen durch cAMP-abhängige Phosphorylierung von

Proteinkinasen werden auch andere chemische Reaktionen in der Zelle bzw. intrazelluläre Reaktionen im genetischen Material ausgelöst.

D2-artige Rezeptoren, die sowohl prae- als auch postsynaptisch gelegen sind, wirken an der postsynaptischen Membran inhibitorisch durch Inhibition der cAMP-Bildung und second-messenger-gesteuert über Öffnung der Kalium-Kanäle, was zur Hyperpolarisation führt. Die praesynaptischen Rezeptoren findet man ausschließlich im nigrostriären und mesolimbischen System. Man nennt sie auch Autorezeptoren. Durch Bindung von Dopamin an diese Rezeptoren kommt es durch Hemmung der Tyrosinhydroxylase zu einer negativen Rückkopplung im dopaminergen System (Römer, 2005).

Über D2-artige Rezeptortypen werden u.a. der emetische Reflex ausgelöst und kognitive Verarbeitungsprozesse können beschleunigt werden (Schuck et al., 2002). Desweiteren wird über Aktivierung dieser Rezeptoren, und zwar im Frontalhirn, die bekannte antikonvulsive Wirkung vermittelt (während der D1-Rezeptor eher eine prokonvulsive Wirkung vermittelt) (Behr, 1996).

Ein bekannter D2-vermittelter Effekt ist der Einfluss von Dopamin auf das Prolaktin-System. Hier kommt es zur Inhibierung der Adenylatcyclase, des Inositol- Phosphat-Metabolismus und zur Modifizierung von mindestens 5 verschiedenen Ionenkanälen (Freeman et al., 2000).

Neben zentralen Wirkungen scheinen die D1-artigen Rezeptorsubtypen in der Peripherie v.a. die renale Vasodilatation und die Effekte auf das Splanchnicusgebiet zu regulieren (Küttler, 1996).

D3- und D4- Rezeptor-Subtypen finden sich v.a. in Hirnbereichen, die verantwortlich sind für kognitive Vorgänge. Sie haben desweiteren eine erhöhte Affinität zu bestimmten Neuroleptica, so dass sie als Ansatzstellen für die medikamentöse Therapie psychiatrischer Erkrankungen dienen (Jaber et al., 1996).

Dopamin stimuliert zusätzlich auch alpha-1- sowie beta-1- und -2-Rezeptoren. Dessen muß man sich v.a. bewusst sein bei der medikamentösen Applikation von dopaminergen Substanzen, da diese durchaus u.a. zu kardialen (HRST, Tachykardie) und vasalen (orthostatische Dysregulation) Nebenwirkungen führen können. Über beta-1-Stimulation führt Dopamin zum Anstieg des Herzminutenvolumens und Arrhythmieeigung, die alpha-sympathomimetische Wirkung kann in der Peripherie zu Vasokonstriktion und somit zum Anstieg des Blutdrucks führen.

Je nach Dosierung des Dopamins ($\leq 3\mu\text{g/kg KG/min}$; $3-10\mu\text{g/kg KG/min}$; $\geq 10\mu\text{g/kg KG/min}$) resultiert im Nieren- und Splanchnicusgebiet über Dopaminrezeptoren eine Vasodilatation mit

gesteigerter Durchblutung der Nieren und Erhöhung des Harnvolumens bzw. bei hoher Dopaminzufuhr eine renale Vasokonstriktion über adrenerge Rezeptoren (Küttler, 1996). Mit steigender Dosis wirkt Dopamin erst auf D-Rezeptoren (sog. „Nierendosis“), dann auf beta- und schließlich auf alpha-Rezeptoren.

2.2.3. Funktionen des Dopamin im Organismus

Dopamin fungiert als Neurotransmitter, das heißt es vermittelt Informationen an den Synapsen von einer Nervenzelle zur anderen.

Es fungiert im Gehirn als Modulator einer Reihe von Funktionen, u.a. im Rahmen von Emotionen, kognitiven Vorgängen, Aufnahme von Essen, Temperaturregulation, Bewegungskoordination, positiver Verstärkung und endokriner Regulation.

In der Körperperipherie ist Dopamin beteiligt an Regulationen des Katecholaminhaushaltes, kardiovaskulärer Funktion, Hormonsekretion, Darm-Peristaltik, vasomotorischer Aktivität und renaler Funktionen (Missale et al. 1998).

Eine der wichtigsten Aufgaben dieses Botenstoffes besteht in der Regulation des Prolaktin-Haushalts. Dopamin wird auch als Prolactin-inhibiting-factor (PIF) bezeichnet und ständig von dopaminergen Zellen sezerniert, so dass eine tonische Inhibierung der hypophysären Prolaktinsekretion stattfindet (Schmidt & Thews, 1997). Dieser Effekt findet statt über die D₂-Rezeptoren der mammotropen Zellen und wird sich auch in der Medizin bei bestimmten Erkrankungen zu Nutzen gemacht. Im Rahmen des Stillens wird über mechanische Reize der Brustwarze reflektorisch im Hypothalamus weniger Dopamin sezerniert, sodass der Prolaktinspiegel ansteigt (Klinke & Silbernagl, 2003).

Gedächtnisleistungen, Merkfähigkeit, Lernen und bestimmte Verhaltensweisen unterliegen ebenfalls der Steuerung des dopaminergen Systems (Missale et al., 1998).

Falkenburger (2002) beschreibt weiterhin den Einfluss von Dopamin auf das motorische System des Organismus. So wird erwähnt, dass Jackson und Kelly (1983) nach direkter Applikation des Neurotransmitters in die Substantia nigra Spontanbewegungen der Tiere beschrieben. Beim Morbus Parkinson, welcher wie schon erwähnt durch die Leitsymptome

Rigor, Tremor und Akinesie in Erscheinung tritt, fehlt durch Untergang der dopaminergen Neurone der Substantia nigra das Dopamin, was letztendlich ebenfalls den Einfluss des Dopamins auf die Motorik beweist.

Eine andere Funktion des Dopamins scheint die Neuromodulation im Bereich des visuellen Systems zu sein. Im Rahmen dessen könnte es die Organisation von Ganglionzellen und die Modulation physiologischer Aktivität von Photorezeptoren steuern (Masson et al., 1993).

In der Peripherie ist Dopamin ein wichtiger Stoff zur Regulation der Vasoaktivität und unterstützt die Steuerung des Elektrolythaushaltes. In den Nieren wird es in den Epithelzellen des proximalen Tubulus synthetisiert. Spezielle Dopamin-Rezeptoren befinden sich entlang des Nephrons und anderer Anteile des Nierengewebes. Es inhibiert im gesamten Nephron die Na^+/K^+ -ATPase und den Na^+/H^+ -Austausch. Damit ist Dopamin ein wichtiger Faktor im Rahmen der Aufrechterhaltung der Homöostase und des systemischen Blutdrucks (Cuk et al., 2004). Durch eine Dysfunktion von Transmitter und/ oder Rezeptor im Bereich der Nieren kann es so zur Entwicklung einer Hypertonie führen (Drozak & Bryla, 2005). Dosisabhängig kann Dopamin an den prae- und postglomerulären Gefäßen zu einer Vasodilatation und –konstriktion führen und hat somit Einfluss auf die glomeruläre Filtrationsrate (Schäfer, 2004).

2.2.4. Bromocriptin, ein Dopaminagonist

Bei Bromocriptin handelt es sich um ein Mutterkornderivat. Die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 30 % und es wird in der Leber metabolisiert.

Es wirkt im ZNS durch direkte Stimulation der Dopaminrezeptoren der laktotropen Zellen der Adenohypophyse, darüber hinaus zusätzlich im Hypothalamus (Winkelmann et al., 1991).

Periphere Wirkungen zeigen sich v.a. am kardiovaskulären Apparat, was sich teilweise als Nebenwirkungen (Angina pectoris, Herzrasen, orthostatische Dysregulation) bei Bromocriptintherapie niederschlägt.

Bromocriptin ist ein selektiver Agonist der D2-Rezeptor-Familie. Es hat offensichtlich neuroprotektive Effekte (u.a. durch antioxidative und mitochondrienstabilisierende Wirkung), was durch in vitro- und in vivo-Experimente nachgewiesen wurde (Kitamura et al., 2003) und sich daher äußerst günstig im Rahmen der medikamentösen Parkinson-Therapie auswirkt.

Als zentraler D2-Agonist schwächt es Synthese und Sekretion von Prolaktin (Boisvert et al., 1992).

Deswegen wird das Medikament gerne in der Gynäkologie bei Galaktorrhoe zum primären und sekundären Abstillen, bei Mastitis und prolaktinbedingter Infertilität eingesetzt (Küttler, 1996). Es hat sich bewährt zur Therapie des Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndroms (GAS), da es über die Senkung der Prolaktin-Konzentration im Serum zur Wiederherstellung der periodischen Sekretion von Follikel-Stimulierendem-Hormon (FSH), Luteinisierendem Hormon (LH), Östradiol und Progesteron führt (de Bernal & de Villamizar, 1982).

Das Prolaktinom, ein prolaktinproduzierender Hypophysentumor, führt bei der Frau zum GAS, beim Mann zu Potenzstörungen. Winkelmann et al. (1991) beschrieben anhand einer Langzeitbehandlung mit Bromocriptin (Pravidel) über 14 Jahre rechtfertigende Ergebnisse in der medikamentösen Behandlung von Mikro- und Makroprolaktinomen. Dabei zeigte sich zum einen eine fast ausnahmslose Normalisierung der Prolaktinspiegel, zum anderen zeigten sich in neuroradiologischen Untersuchungen Verkleinerungen der Tumorgröße, teilweise war der Tumor sogar nicht mehr nachweisbar.

Bromocriptin wird, häufig zusammen mit Somatostatin-Analoga, in der medikamentösen Therapie der Akromegalie genutzt, da es, v.a. durch die Kombination dieser Substanzen, zu einer Senkung von IGF-1- und GH-Spiegel kommt (Flogstad et al., 1994).

Äußerst unbeliebte Nebenwirkung der dopaminagonistischen Therapie mit Bromocriptin sind v.a. Nausea und Erbrechen. Es ist bekannt, dass über D2-Rezeptor-Stimulierung in der Area postrema der emetische Reflex angeregt wird. Zusätzlich wird auch ein lokaler, gastrointestinaler dopaminergischer Effekt diskutiert. Cicinelli et al. (1996) beschrieben eine signifikante Senkung der Nebeneffekte von Bromocriptin durch Applikation des Medikaments unter Umgehung der gastrointestinalen Passage.

Weitere Nebenwirkungen unter dopaminergischer Therapie sind Kopfschmerz, Dyspepsie, Obstipation, kälteempfindliche Vasospasmen (selten), bei Parkinsonpatienten teilweise psychiatrische Reaktionen wie Halluzinationen, Depressionen und geschwollene, hypersensible und gerötete Extremitäten.

Nach Cicinelli et al. (1996) wird die höchste Plasmakonzentration von Bromocriptin etwa 1,4 h nach Applikation erreicht, wobei etwa 120 min nach Einnahme eine messbare Wirkung auf den Prolaktinspiegel bei einer Einnahmedosis von 1,25 - 5 mg erreicht ist. Das Wirkmaximum liegt bei ca. 8 Stunden nach Applikation.

2.2.5. Interaktionen des dopaminergen Systems mit den Hormonen

2.2.5.1. Dopamin und Prolaktin

Die Wirkungen von Dopamin auf Prolaktin wurden schon eingehend beschrieben. Dopamin wird von Freeman et al. (2000) als stärkster prolactin-inhibiting-factor (PIF) bezeichnet. Die Synthese und Sekretion von Prolaktin wird über den D2-Rezeptor-Subtyp inhibiert. Dies wurde in etlichen Studien in vivo und in vitro bewiesen. In Versuchen mit Mäusen, deren D2-Rezeptoren blockiert wurden, resultierten Hyperplasie der lactotropen Zellen des Lobus anterior und eine Hyperprolactinaemie.

Trotzdem gibt es auch Hinweise darauf, dass Dopamin, speziell in geringeren Konzentrationen, ebenso eine gesteigerte Prolaktin-Sekretion hervorrufen kann. Prolaktin selbst hemmt seine Ausschüttung über eine kurze negative feedback-Schleife, die in einer gesteigerten Dopamin-Synthese mündet (Freeman et al., 2000).

2.2.5.2. Dopamin und GH

Das tuberoinfundibuläre System hat über die dopaminergen Bahnen einen stimulierenden Einfluss auf den GH-Haushalt. Z.B. erreicht Levodopa bei gesunden Menschen durch eine direkte Erhöhung des Dopaminspiegels und auch durch Stimulation von Dopamin-Rezeptoren eine vorübergehende Steigerung der GH-Sekretion (Koulo & Lammintausta, 1983).

Bluet-Pajot et al. (1990) wiesen durch Experimente an Ratten nach, dass die Erhöhung basaler GH-Spiegel offenbar u.a. vermittelt wird über D1-, nicht jedoch über D2-Rezeptoren.

Desweiteren scheint Dopamin den GH-Spiegel beeinflussen zu können durch Modulation der Somatostatin-Sekretion (Lengyel et al., 1985). Kitajima et al. (1989) beschrieben durch in vitro-Experimente an Hypothalami von Ratten eine stimulierende Wirkung von Dopamin sowohl auf die Ausschüttung von Somatostatin als auch auf GHRH (growth-hormone-releasing-hormone).

Nach Vance et al. (1987) senkt Dopamin die hypothalamische Somatostatinausschüttung; dieser Effekt erlaubt eine höhere stimulatorische Wirkung von GHRH auf den GH-Spiegel.

Jedoch ist neben der steigernden Wirkung auch ein senkender Effekt von Dopamin auf den GH-Spiegel bekannt, wobei offenbar beide über Dopamin-Rezeptoren vermittelt werden können (Camanni et al., 1975).

Die Akromegalie (s.o.) ist eine durch gesteigerte Synthese bzw. Sekretion von GH und IGF-1 bedingte Krankheit häufig auf dem Boden tumoröser Erkrankungen der Adenohypophyse. Die erste effektive medikamentöse Behandlung der Akromegalie erreichte man durch Bromocriptin, also einen Dopaminagonisten. Später wurde Cabergolin verwendet wegen seiner höheren D2-Rezeptor-Spezifität, seiner längeren HWZ und für die Patienten bessere Tolerierbarkeit (Arosio et al. 2004).

Wie vorher bereits erwähnt, scheint die dopaminerge Wirkung auf das GH abhängig zu sein vom basalen Serumspiegel vom Wachstumshormon (Bansal et al., 1981). Da dieser bei Akromegalie-Patienten im Vergleich zu gesunden Individuen erhöht ist, haben dopaminerge Substanzen unterschiedliche Effekte auf den GH-Spiegel; dieser scheint zu steigen bei normalen, während er sinkt bei gesteigerten Basalspiegeln.

2.2.5.3. Dopamin und Cortisol

Dexamethason, ein hochwirksames Glucocorticoid, wurde von Wrobel et al. (2004) Mäusen appliziert, um mehr über Cortisoleffekte auf das dopaminerge System zu erfahren. Dabei stellte sich heraus, dass im limbischen System der Tiere eine signifikant höhere Bindung von Dopamin an den D2-Rezeptor resultierte, während im Striatum eher das Gegenteil zu beobachten war. Auf D1-Rezeptoren konnte man keine Einflüsse feststellen.

Goiny et al. (1986) injizierten Hunden Apomorphin (ebenfalls ein Dopaminagonist) und Bromocriptin, also Dopaminagonisten, und stellten im aus peripheren Venen genommenen Blut fest, dass Cortisol rapide und langdauernd anstieg. Einige zentral wirkenden Dopamin-Antagonisten (Haloperidol, Chlorpromazin) wirkten ebenfalls steigernd auf den Cortisolspiegel. Hieraus zog man den Schluß, dass das dopaminerge System abhängig von zentraler und peripherer Stimulation, gegensätzliche Wirkungen auf den Glucocorticoidhaushalt haben muß.

Nach i.m.-Applikation von Apomorphin an Ratten konnten Jezova et al. (1985) einen deutlichen Anstieg der Plasmakonzentration von ACTH messen, während dieser Effekt vollkommen ausblieb bei vorheriger Gabe von Haloperidol. Hiernach müsste man von einer zentralen, stimulierenden Wirkung des dopaminergen Systems auf Glucocorticoide ausgehen. Drei Jahre später ließen sich ähnliche Wirkungen von Apomorphin am Menschen darstellen (Jezova & Vigas, 1988).

Nach Reuter und Hennig (2003) gibt es Theorien, dass der dopaminerge Einfluss auf Cortisol bei Gesunden bzw. nicht Süchtigen (z.B. Rauchern) eher schwach ist, während eine steigernde Wirkung auf den Cortisolspiegel durch eine dopaminerge Stimulation bei Suchtkranken annehmbar sein kann. Dies hat sich in ihrer Studie jedoch nicht bestätigen können.

Umgekehrt beschrieben Posener et al. (1994) durch Applikation von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH, welches über ACTH zu einer Erhöhung von Cortisol führt) am Menschen einen (verzögerten) Anstieg von Homovanillin-Säure, dem Hauptmetaboliten von Dopamin, im Blutplasma, und schlossen dadurch auf Einflüsse der HDA auf den Dopaminmetabolismus des Menschen.

Murburg et al. (1986) gaben gesunden, jungen Männern die zentral antidopaminerge Substanz Haloperidol und erzielten einen deutlichen Anstieg des Plasma-Cortisols im Vergleich zu Placebo-Durchgängen, was umgekehrt auf einen supprimierenden Effekt von dopaminergen Substanzen auf den Glucocorticoidspiegel im Blut schließen lassen könnte. Einen selektiven Effekt von Glucocorticoiden auf die Dopaminaktivität durch Dexamethason-Applikation an Menschen wurde bereits 1985 von Wolkowitz et al. beschrieben.

Zwar sind die Aussagen zu den Interaktionen zwischen dem dopaminergen System und Cortisol divergierend, trotzdem scheint die Meinung zu einem stimulierenden Effekt von Dopamin auf den Cortisolspiegel zu überwiegen.

2.3. Prolaktin

2.3.1. Biochemische Eigenschaften, Bildungsorte

Prolaktin ist ein Peptid- oder Proteohormon bestehend aus 199 Aminosäuren. Die Peptidketten sind durch drei Disulfidbrücken stabilisiert. Das Molekulargewicht von Prolaktin beträgt etwa 23000 Dalton und die Halbwertszeit liegt bei 30 Minuten. Es sei zu erwähnen, dass eine deutliche Sequenzhomologie besteht zwischen Prolaktin und dem Wachstumshormon als auch zum plazentaren Laktogen (Somatomammotropin oder HPL). Man geht davon aus, dass diese Hormone einem gemeinsamen Urgen entstammen. Prolaktin ist auf Chromosom 6 des menschlichen Genoms lokalisiert (Owerbach et al., 1981). Das Prolaktin-Gen hat eine Größe von 10 kb und ist zusammengesetzt aus 5 Exons und 4 Introns (Cooke et al., 1981). Die Transkription des Gens wird durch zwei unabhängige Promotorregionen reguliert, die auf unterschiedlichen Abschnitten des Gens lokalisiert sind. Die proximale Region exprimiert spezifisch Sequenzen des Hypophysenprolaktins, die andere alle extrahypophysären Sequenzen (Berwaer et al., 1991).

Allgemein ist zu erwähnen, dass es viele unterschiedliche Varianten von Prolaktin gibt, die abhängig sind von der Spezies, vom Bildungsort und einigen anderen Ursachen.

Die Produktion von Prolaktin findet in der Adenohypophyse statt, genauer in den lakto- oder mammotropen Zellen, welche ca. 20-30 % der Zellen des Hypophysenvorderlappens ausmachen. Diese Zellen nehmen in Anzahl und Größe zu, wenn während der Schwangerschaft die Prolaktinsynthese ansteigt. Desweiteren exprimieren verschiedene Subtypen von Immunzellen, im Speziellen Lymphozyten, das Prolaktin-Gen (Montgomery, 2001).

2.3.2. Mechanismus und Regulation des Prolaktinhaushaltes

Der Prolaktinspiegel unterliegt im Allgemeinen einem zirkadianen Rhythmus. Beim Menschen findet man während der Schlafphase die höchsten Konzentrationen an Prolaktin im Plasmaspiegel, während sie am niedrigsten sind in der Aufwachphase. In einer konstanten Umgebung haben jüngste Experimente gezeigt, dass dieser Sekretionsrhythmus unabhängig

ist vom Schlafrhythmus des Menschen. Dieser zirkadiane Rhythmus dürfte v.a. durch den Nucleus suprachiasmaticus gesteuert werden. Dies zeigt sich z.B. in Versuchen mit Ratten, bei denen der Rhythmus aufgehoben ist nach Durchtrennung bzw. Läsion der suprachiasmatischen Kerne (Freeman et. al., 2000).

Bei der Frau ist der durchschnittliche Plasmaspiegel deutlich abhängig vom jeweiligen physiologischen Status des Reproduktionssystems. Vor der Pubertät ist das Prolaktin vergleichsweise erniedrigt, während es während der Ovulation und der Corpus-luteum-Phase eine leichte Erhöhung erfährt. Ab Ende der Schwangerschaft bis mehrere Wochen nach der Geburt, d.h. in der Laktationsphase, findet man die höchsten Prolaktinspiegel. Diese bleiben auf einem hohen Niveau, bis nicht mehr gestillt wird. Bleibt die Brustfütterung ganz aus, fällt auch der Prolaktinspiegel innerhalb von ein bis zwei Wochen wieder ab (Schmidt-Gollwitzer & Saxena, 1975).

Der hohe Prolaktinspiegel während des Stillens ist begründet durch den „Stimulus-Sekretions-Reflex“. Dieser ist der bekannteste Stimulus für die Sekretion des Prolaktins überhaupt. Durch Mechanorezeptoren in den Mamillen gelangen nervale Afferenzen beim Stillen zum Hypothalamus, so dass der Prolaktinspiegel in der Laktationsphase aufrechterhalten wird. Nach Klinke und Silbernagl (1996) geschieht dies durch reflektorische Hemmung der Dopaminausschüttung im Hypothalamus. Nach etwa 1-3 min. des Stillens beginnt die Prolaktinkonzentration im Plasma bei Ratten anzusteigen, findet nach ca. 10 min. ihren Maximalwert und fällt ab nach Beendigung des Stillens (Freeman et al, 2000).

Ein Absinken des Prolaktinspiegels findet man bei Frauen ab der Menopause und auch bei Männern ab einem höheren Alter (60-73 Jahre) (Schmidt-Gollwitzer & Saxena, 1975).

Die allgemein anerkannte Meinung ist, dass die laktotropen Zellen einer ständigen spontanen Prolaktinsekretion unterliegen. Diese Ansichten stützen sich u.a. auf Experimente, in denen es nach chirurgischer Unterbindung der Adenohypophyse und des medial basalen Hypothalamus zu einem allmählichen Anstieg des Serumprolaktins kam, welches ein Plateau erreichte innerhalb etwa einer Woche nach dem Eingriff. Es zeigte sich zudem, dass auch nach Verpflanzung der Adenohypophyse an einen Ort ohne vaskuläre oder neuronale Verbindung zum Hypothalamus (hier unter der Nierenkapsel oder kulturell in vivo) eine hohe spontane Sekretionsrate auftrat (Freeman et al., 2000).

Die wesentliche Kontrollfunktion des Prolaktinhaushalts unterliegt dem Dopamin, speziell aus Neuronen des tubuloinfundibulären Hypothalamus. Das Dopamin gelangt aus dem Hypothalamus in die Portalvenen und von dort in die Sinuskapillaren des Hypophysenvorderlappens. Die Dopaminrezeptoren der laktotropen Zellen, die auf der Zellmembran lokalisiert sind, werden den D2-Rezeptoren zugezählt (Freeman et al., 2000) und sind verbunden mit Membrankanälen und G-Proteinen. Dopamin wirkt über diese Rezeptoren hemmend auf das cAMP-System (siehe auch Kap. 2.2.2.). Eine weitere Inhibierung geschieht durch Kontrolle des Kalziumflusses. Hinzu kommt die Aktivierung etlicher intrazellulärer, miteinander kommunizierender Transduktionswege durch Dopamin, welche im Endeffekt hemmend wirken sowohl auf die Gen-Exprimierung von Prolaktin als auch auf das Wachstum der laktotropen Zellen (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). Letztendlich resultiert eine tonische Hemmung der Prolaktinsekretion (Klinke & Silbernagl, 1996). Durch selektive Ausschaltung der D2-Rezeptoren bei Mäusen entwickelten die Tiere eine Hyperplasie der laktotropen Zellen und eine Hyperprolaktinämie. Die Hyperplasie führte letztendlich zu Hypophysenadenomen (Freeman et al., 2000). U.a. aufgrund dieser Tatsachen wird Dopamin allgemein anerkannt als Prolactin-Inhibiting-Factor (PIF) (Shin et al., 1987). Prolaktin selbst kann über eine kurze Feedback-Schleife, über die es zu den tuberoinfundibulären Zellen rückkoppelt, den Dopaminumsatz erhöhen und sich somit selbst inhibieren (Klinke & Silbernagl, 1996).

Interessant ist, dass Chang et al. (1997) und einige andere gezeigt haben, dass Dopamin über ein und denselben D2-Rezeptor nicht nur inhibitorisch, sondern auch aktivierend auf die Prolaktinsekretion wirken kann. Sie führten diese Tatsache darauf zurück, dass der D2-Rezeptor verbunden ist auf der einen Seite mit einem Gi-Protein (=inhibitorisch), auf der anderen Seite mit einem Gs-Protein (=stimulatorisch). Je nach dem, wie hoch die Konzentration des zugeführten Dopamins in ihrem Experiment war, wurde ein inhibitorischer (hohe Konzentration) oder stimulatorischer (sehr niedrige Konzentration) Effekt erzielt.

Neben Dopamin gibt es ein zusätzliches inhibierendes Hormon, das im Prolaktinhaushalt evtl. eine wichtige Rolle spielen könnte. Das Prolaktin-Inhibiting-Hormon (PIH) ist das Vorläufermolekül für das GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon). Laut Klinke & Silbernagl (1996) enthält es eine Peptidsequenz, die eine stark prolaktinsupprimierende Wirkung besitzt. Es wird als GAP (GnRH associated peptide) bezeichnet. Wie bei Dopamin kommt es auch durch GAP-Einwirkung auf die laktotrope Zelle zu einem Abfall von cAMP.

Desweiteren kommt es durch Blockade des Kalziumtransports in die Zelle zu einer Senkung des intrazellulären Kalziumspiegels. Beides resultiert in einer Inhibition der Prolaktinsekretion. Ein zusätzlicher Effekt von GAP liegt in der reduzierten Produktion von VIP-stimuliertem cAMP als auch des VIP-stimulierten Kalziumtransports, was wiederum zu einer Verringerung der Prolaktinausschüttung führt (Van Chuoï et al., 1993).

Neben Dopamin sind auch andere Katecholamine in der Lage, die Prolaktinsekretion zu senken. Colthorpe et al. (2000) zeigten an Schafen, dass Noradrenalin durch direkte Einwirkung an der Adenohypophyse eine Suppression der Prolaktinausschüttung bewirken kann. Dies geschieht aber nicht über Bindung an Dopaminrezeptoren, sondern über Adrenozeptoren. Dabei wird jedoch kein Subtyp der Adrenozeptoren im Speziellen für die Wirkung verantwortlich gemacht. Freeman et al. (2000, zitieren de Castro et al. (1989)) fanden heraus, dass der noradrenerge Effekt durch Bindung an einen alpha1-Rezeptor zustande kommt. Eine bedeutsame Rolle im Prolaktinhaushalt wurde nicht bestätigt.

Ein weiterer bekannter Inhibitor des Prolaktins ist das Somatostatin. Zwar ist es in seiner Prolaktinhemmung nicht so effektiv wie beim GH (Growth-Hormon, Wachstumshormon), jedoch resultiert eine durchaus biologische Relevanz im Prolaktinhaushalt. Freeman et al. (2000) zitieren Enjalbert et al. (1986), die in Experimenten mit Ratten nachgewiesen haben, dass nach Applikation von GH-Antisera sowohl ein Anstieg von GH als auch von Prolaktin zu verzeichnen ist. Somatostatin wirkt hinzukommend auch noch entgegen der Stimulation der Prolaktinfreisetzung durch Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) und durch Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP). Interessant ist, dass obwohl es unter Oestradioleinfluss zur Steigerung der Prolaktinausschüttung kommt, das Oestradiol trotzdem die Sensitivität der laktotropen Zellen auf Somatostatin steigert. Umgekehrt senkt Somatostatin die durch Oestradiol induzierte Synthese und Sekretion von Prolaktin, Galanin und GH (Freeman et al. 2000).

Racagni et al. (1979, zitiert von Freeman et al., 2000) haben gezeigt, dass Gamma-Amino - Buttersäure (GABA) in direkter Weise die Freisetzung von Prolaktin inhibiert. Endogenes GABA spielt wahrscheinlich eine durchaus bemerkenswerte Rolle in der Steuerung der tubuloinfundibulären Zellen, damit in der Regulation der Dopaminausschüttung und so auch im Prolaktinhaushalt (Lee & Pan, 2001). Nach Lux-Lantos et al. (1992), die u.a. die GABAerge Prolaktininhibition als zentrale neuroendokrine Reaktion untersucht haben,

entsteht die Einwirkung am Hypophysenvorderlappen in erster Linie über GABA B-Rezeptoren. Anderson & Mitchell (1986) und andere beschrieben eine zumindest biphasische Wirkung eines GABA-A-Rezeptor-Agonisten, der in niedriger Konzentration die Prolaktinausschüttung fördert, in höherer Konzentration hemmt. Dieser inhibiert dann auch die Genexpression durch direkte Wirkung auf die laktotropen Zellen (Freeman et al., 2000). Letztlich kann man behaupten, dass GABA zu den endogenen Substanzen zählt, die den Prolaktinspiegel senken.

Ein weiterer Inhibitor des Prolaktinhaushaltes, der noch zu erwähnen ist, ist das Calcitonin bzw. das Calcitonin-like Immunoreactive Peptide (pit-CT). Ren et al. (2001) haben an Tierversuchen demonstriert, dass pit-CT von der Adenohypophyse synthetisiert und sezerniert wird und bedeutende inhibitorische Effekte auf die laktotropen Zellen bewirkt. Der Wirkmechanismus verläuft direkt über die Regulation des Dopaminsystems der tubuloinfundibulären Neuronen. Tohei et al. (2000) beschrieben ein völliges Ausbleiben der Inhibierung durch pit-CT bei Erschöpfung der Dopaminsynthese.

In Zellkulturen blieb die Prolaktinausschüttung und Transkription des Prolaktingens durch exogen hinzugefügtes pit-CT aus und durch Zugabe von anti-sCT Serum (s für salmon) resultierte eine zweifach erhöhte Steigerung der Zellproliferation des Hypophysenvorderlappens (Shah et al., 1999).

Auch das atriale natriuretische Hormon (ANH) hat supprimierenden Einfluss auf Prolaktin. Laut Wiedemann et al. (1995) könnte diese Wirkung zurückzuführen sein auf eine Inhibition der Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF)-induzierten Stimulierung laktotroper Zellen.

Yen & Pan (1997) beschrieben an in vivo-Experimenten, dass der Effekt auch zurück zu führen sein könnte auf die Hemmung der Prolaktin-stimulierenden Wirkung des Angiotensin-II auf die tuberoinfundibulären Neurone.

Einige Hormone und auch Neurotransmitter sind ebenfalls in der Lage, die laktotropen Zellen direkt oder indirekt zu stimulieren.

Das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) ist eine dieser Substanzen. Nach Laverriere et al. (1983) reguliert TRH die Biosynthese von Prolaktin (und auch von GH, auf das es aber inhibierend wirkt) durch Modulation ihrer mRNA. In einer recht rapiden, aber vorübergehenden Art und Weise steigert TRH die Transkription des Prolaktin-Gens. Es beeinflusst aber wohl nicht das Processing oder den Transport zum Zytoplasma. Ein weiterer

Effekt ist die Stabilisierung der mRNA, dessen Halbwertszeit eine deutliche Steigerung erfährt.

Nach Yu et al. (1998, zitiert von Freeman et al., 2000) besitzen die Zellen der Adenohypophyse TRH-Rezeptoren, und zwar v.a. die laktotropen Zellen. Diese Rezeptoren befinden sich in erster Linie auf der Zellmembran aber auch intrazellulär. Nachdem TRH an seinen Rezeptor gebunden hat, kommt es zur Aktivierung von G-Proteinen, wie sich herausstellte von G_s, G₁₁ und G_q. Aktivierung von G₁₁ und G_q initiieren wiederum die Aktivierung des Enzyms Phospholipase C, welche die Hydrolyse von Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat katalysiert um daraus Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerol zu erlangen. IP₃ mobilisiert intrazelluläres Kalzium, welches Diacylglycerol benötigt zur Aktivierung der Proteinkinase C. Dieses Enzym phosphoryliert Kalziumkanäle, so dass im Endeffekt ein Kalziumeinstrom in die laktotrope Zelle resultiert, woraufhin eine Prolaktin-Exozytose geschieht (Klinke & Silbernagl 1996; Freeman et al. 2000).

Eine entgegengesetzte Wirkung von TRH geschieht wahrscheinlich durch die Aktivierung der tubuloinfundibulären Neurone. Die allgemeine Annahme ist aber ein v.a. Prolaktin-steigernder Effekt.

Auch das Vasoaktive Intestinale Peptid (VIP) beeinflusst den Prolaktinhaushalt. Balsa et al. (1996) erwähnen, dass das hypophysäre VIP über autoparakrine Mechanismen den Insulin-Like Growth Factor I und die TRH-stimulierte Prolaktinausschüttung aktiviert. Sie beschreiben hinzukommend, dass VIP ergänzend in Interaktion mit dem dopaminergen System tritt. So entsteht die Prolaktinsekretion auf der einen Seite durch VIP induzierte Dopaminreduktion, auf der anderen Seite stellt die Inhibierung der hypophysären VIP-Genexpression und VIP-Sekretion einen wichtigen Mechanismus dar, der zur dopaminerg gesteuerten Supprimierung der Prolaktin-Genexpression als auch Prolaktin-Freisetzung führt. Wanke & Rorstad (1990) stellten durch Versuche an Ratten den Zusammenhang fest, dass die laktotropen Zellen der Adenohypophyse über spezifische VIP-Rezeptoren verfügen, an die das Peptid bindet.

Angiotensin II (AT II), ein Oktapeptid, ist Bestandteil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und v.a. bekannt für seine extrem blutdrucksteigernde Wirkung in direkter Weise als auch über die Induktion der Erhöhung der Aldosteronausschüttung.

Ein anderer Effekt des AT II ist die Beisteuerung zur Regulation des Prolaktinhaushaltes, sowohl indirekt über den Hypothalamus als auch direkt am Hypophysenvorderlappen. AT II

bindet an seinen Erfolgsorganen an spezifische Angiotensin-Rezeptoren, wobei sich im Hypothalamus eher AT II-Rezeptoren vom AT2-Subtyp befinden (Freeman et al., 2001), an den laktotropen Zellen der Hypophyse in erster Linie der AT1-Subtyp. Am AT1-Rezeptor-Subtyp wird, ähnlich wie beim TRH, das Phosphatidylinositol-System aktiviert. Induziert durch die Phospholipase C entsteht nach Abspaltung von P2-Phosphatidylinositol Inositoltriphosphat und Diacylglycerol. Es kommt dann über die Proteinkinase C zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziums (Diaz-Torga et al., 1998). Auf diesem Wege wirkt AT II direkt an den laktotropen Zellen (Lenkei et al., 1999).

Diaz-Torga et al. (1998) schließen nach ihren Studien (mit Ratten) darauf, dass langzeitliche in vitro-Stimulation mit Östrogenen zur einer Veränderung der AT-Rezeptorantwort der Adenohypophyse in vitro führt.

Im Endeffekt resultiert aus der Aktivierung des second-messenger-Systems bzw. des Anstiegs von intrazellulärem Kalzium eine Erhöhung der Prolaktinsekretion der Adenohypophyse, während AT II über den Hypothalamus, jedenfalls bei erhöhtem Prolaktinspiegel (z.B. unter Streß), konzentrationsabhängig eine Supprimierung der Hormonausschüttung bewirkt (Freeman et al., 2000).

Eine Erhöhung des Prolaktinspiegels durch Östrogene über Stimulierung der Proliferation der laktotropen Zellen und Induktion der Prolaktinsynthese ist durch viele Studien bewiesen. Eine Supprimierung des Prolaktinspiegels zeigt sich z.B. in Studien, in denen Antiöstrogene appliziert wurden. U.a. Lasco et al. (2002) beschrieben eine deutliche Senkung des Prolaktins nach Langzeitverabreichung von Raloxifen.

Desweiteren erhöhen Östrogene auch die Überlebensrate der laktotropen Zellen und sind wahrscheinlich beteiligt an der Entstehung von Prolaktinomen (Spady et al., 1999). Weitere Effekte sind die Stimulierung der Prolaktin-Gen-Transkription, die Vergrößerung der Anzahl an prolaktinenthaltenden sekretorischen Granula und die Induktion der Transdifferention von somatolaktotropen in laktotrope Zellen durch Östrogene (Donald et al., 1997).

Nach Freeman et al. (2000) stehen dem Östrogen auf das Prolaktinsystem zwei Angriffspunkte zur Verfügung. Direkt an den laktotropen Zellen hat es neben den oben genannten Effekten die Regelung der Sensitivierung der Zellen gegenüber Stimulatoren und Inhibitoren des Prolaktinsystems zur Aufgabe. Im Hypothalamus modifiziert Östrogen die Aktivität der neuroendokrinen Neurone, die ja die Sekretion des Prolaktins regulieren.

Auch ist eine sekretionssteigernde Wirkung auf das Prolaktinsystem durch Serotonin bekannt. Apfelbaum (1987) zeigte an Ratten eine Erhöhung des Prolaktinspiegels, die deutliche Abhängigkeit von der Konzentration des Serotonins und von seiner Einwirkungszeit aufwies. Im Vergleich zu TRH stellte sich eine niedrigere Wirkungspotenz des Serotonins auf den Basalspiegel von Prolaktin heraus. Weiterhin ist bestätigt, dass Serotonin direkt auf der Ebene der Adenohypophyse die Sekretion von Prolaktin induziert (Apfelbaum, 1997). Serotonin wirkt direkt auf die laktotropen Zellen und steigert hier auch die Hormonausschüttung durch Potenzierung der TRH -Effekte. Es wird eine Induktion der serotonergen Wirkung auf den Prolaktinhaushalt im Speziellen durch 5HT-2-Rezeptoren vermutet, da nach experimenteller Blockade dieser Rezeptoren eine Prolaktinantwort auf Serotonin völlig ausblieb.

Freeman et al. (2000) nehmen bei den Effekten auf die Prolaktinsekretion für Serotonin eher eine Rolle als Neurotransmitter denn als Neurohormon an, da die Prolaktinausschüttung durch Serotonin nicht *in vitro* stimuliert.

Nach Freeman et al. (2000) spielen für die ascendierenden serotonergen Einflüsse auf das Prolaktinsystem der Nucleus paraventricularis und der neurointermediäre Lobus eine essentielle Rolle. Desweiteren wird angenommen, dass diese Einflüsse völlig unabhängig ablaufen vom dopaminergen System, so dass selbst bei dopaminergem Stimulation eine serotonininduzierte Prolaktinsekretion nicht ausbleibt. Bei Liang & Pan (2000) wiederum zeigte sich in Experimenten mit Ratten, dass Serotonin über den 5-HT₂-Rezeptor eine durchaus inhibierende Wirkung hat auf die tuberoinfundibulären dopaminergen Neurone.

Die Integrität des serotonergen Neurotransmittersystems ist außerdem ein wichtiger Faktor für die östrogeninduzierten Effekte auf den Prolaktinhaushalt (Liang & Pan, 2000), hier im Speziellen die Hormonerhöhung am Nachmittag.

Der Prolaktinspiegel kann aber auch durch Sinneswahrnehmungen beeinflusst werden.

Nach Stern et al. (1984) wurde schon mehrmals berichtet, dass in Rattenversuchen eine Prolaktinspiegelerhöhung erzielt wurde bei Muttertieren, die den Ultraschallgeräuschen der Säuglingstiere ausgesetzt waren. Freeman et al. (2000) beschreiben diesen Effekt nur bei Tönen, die von Säuglingstieren produziert werden, nicht jedoch von Adulten oder Kassettenaufnahmen.

Dieser Prolaktineffekt konnte bei Stern's Versuchen allerdings nicht reproduziert werden.

Nach Freeman et al. (2000) haben auch olfaktorische Stimuli Einflüsse auf den Prolaktinhaushalt, was durch einige Versuche probiert wurde, darzustellen. Mattheij &

Swarts (1987) wiederum schlossen aus ihren Versuchen, dass es keinerlei Beweise für eine Beeinflussung des Prolaktinsystems gäbe durch irgendwelche exterozeptiven Stimuli außer dem Saugen.

Ebenso kann der Prolaktinspiegel über Thermorezeptoren beeinflusst werden. Koska et al. (2003) unterscheiden hier zwischen Rezeptoren der Haut und des Körperkerns und den Auswirkungen auf Prolaktin- und GH-Spiegel, wobei die Veränderung der Kerntemperatur eher das Prolaktin zu betreffen scheint.

Prolaktin gehört nach allgemeinen Erkenntnissen zur Gruppe der Stresshormone. Nach Gala (1990) kann Stress in einer Reihe von Formen eine Erhöhung des Prolaktinspiegels induzieren, jedoch unter bestimmten Umständen (z.B. in gewissen Phasen des Zyklus) auch eine Senkung des Titors hervorrufen. Der Grund im durch Stress hervorgerufenen Prolaktinanstieg wird gesehen in einer Modulation des Immunsystems, also im Sinne eines Schutzmechanismus.

Nach Freeman et al. (2000) beinhalten immunkompetente Zellen von Milz, Thymus und peripherer Lymphozyten Prolaktin-m-RNA und sezernieren Prolaktin ähnlich dem der Hypophyse. Ebenfalls verfügen Lymphozyten über D-Rezeptoren (vornehmlich D4- und D5-, aber auch D2- Rezeptoren). Durch Versuche mit Organtransplantationen an Mäusen, denen Bromocriptin appliziert wurde, gelang es, nachzuweisen, dass zirkulierende Lymphozyten an Anzahl abnahmen. Im Immunsystem agiert das Prolaktin als Zytogen und spielt eine bedeutende Rolle im Rahmen von Immunantworten inklusive von Autoimmunerkrankungen (Mendez et al., 2005). Prolaktin stimuliert u.a. die Proliferation von Lymphozyten. So wird durch die Bindung von Prolaktin an den lymphozytären Rezeptor die Bildung und Sekretion von lymphozytären Zytokinen stimuliert (Montero et al., 2000).

Nach Drago et al. (1990) könnte Prolaktin beispielsweise eine protektive Wirkung besitzen bei der Entstehung stressinduzierter Magenulzera. D.h. die Wichtigkeit liegt hier nach Galas Meinung weniger in der Einflussnahme des Prolaktinsystems auf den Reproduktionsmechanismus. Im Mechanismus der Prolaktinfreisetzung durch Stress scheint ein hypothalamischer Prolaktin-releasing-factor in Interaktion mit den tuberoinfundibulären dopaminergen Neuronen eine tragende Rolle zu spielen.

Stressreiche Situationen gehen fast ständig einher mit einer hormonellen Adaption; insbesondere Prolaktin (und auch das Wachstumshormon) reagieren auf Stress mit einer gesteigerten Sekretion, wobei das Ausmaß dieser Steigerung eng gekoppelt ist an die Stärke des jeweiligen Stimulus. Eine Erhöhung der Spiegel von Prolaktin wie auch von GH allein

durch psychologische Stressoren scheint jedoch eher selten der Fall zu sein (Delitala et al., 1987), vielmehr wird der Eindruck erweckt, dass es eine Kombination verschiedener psychologischer und physischer Stressoren bedarf.

2.3.3. Rezeptoren und Wirkmechanismen

Prolaktinrezeptoren sind mittlerweile in einer großen Anzahl unterschiedlicher Körperzellen sowohl im zentralen Nervensystem als auch im Uterus und seinen assoziierten Organen, in verschiedenen Zellen des Immunsystems, in der Brustdrüse und anderen Organsystemen nachgewiesen worden.

Beim Prolaktinrezeptor handelt es sich um ein einzelnes membrangebundenes Protein. Er gehört zur Klasse 1 der Zytokinrezeptoren (Freeman et al., 2000).

Es bestehen etliche strukturelle, als auch funktionelle Übereinstimmungen zu GH-Rezeptoren, die auch in den Aminosäuresequenzen wiederzuerkennen sind (Jaquet & Pellegrini, 1989). Es wurden in verschiedenen Organen (s.o.) zahlreiche Isoformen des Prolaktinrezeptors gefunden (Freeman et al., 2000). Besonders durch Untersuchungen an Nagetieren und Wiederkäuern stellte sich heraus, dass sich die Rezeptoren zusammensetzen aus einer extrazellulären, transmembranösen und intrazellulären Domäne. Der größte Teil liegt außerhalb der Zellmembran (Jaquet & Pellegrini, 1989). Je nach Länge der Aminosäuresequenzen spricht man von langen (lPRLR=long PRLR) und kurzen (sPRLR=short PRLR) Isoformen (Lu & Scott, 2002).

Nachdem Prolaktin an seinen Rezeptor gebunden hat, kommt es über komplizierte Wege zur Aktivierung verschiedener Transduktionswege. Beispielsweise lösen sich sog. STAT (signal transducer and activator)-Proteine vom Rezeptor und binden im Zellkern an ihren Zielort. Weitere Transduktionswege ermöglichen z.B. die sog. MAP (mitogen-activated protein) Kinase-Kaskade, andere Kinasen aus der Src-Kinasen-Familie (c-src und Fyn) als auch Veränderungen der intrazellulären Ionenkonzentration (Freeman et al., 2000).

2.3.4. Funktionen von Prolaktin im Organismus

Das Prolaktin hat im Laufe der Phylogenese etliche Funktionen innegehabt, welche sämtlich im Umfeld der Reproduktion anzusiedeln sind. Nach Schmidt & Thews (1997) kann man fast alle Effekte des Prolaktins auf den Organismus dahingehend subsumieren, dass sie Voraussetzungen für die Brutpflege, also für die Arterhaltung, schaffen. Jedoch ist das Zielorgan beim Menschen und anderen Säugern in erster Linie die Brustdrüse. Beim Menschen bewirkt Prolaktin die Induktion und Erhaltung der Laktation (also die Galaktogenese und Galaktopoese).

Wie oben bereits erwähnt, gelten aber auch viele weitere Organsysteme zu den Zielorganen des Prolaktins, wobei offensichtlich viele biologische Wirkungen in diesen Organen noch unbekannt oder nicht ausreichend erforscht sind (Schmidt & Thews, 1997).

Die Funktionen des Hormons kommen, wie gesagt, in erster Linie während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit zum tragen. Hier kommt es unter Prolaktineinwirkung, zusammen mit dem somatotropen Hormon (STH, GH) und Sexualhormonen, zum Wachstum der Brustdrüse und der Milchgänge. Desweiteren wird in der Laktationsphase sowohl die Milchsynthese als auch -sekretion stimuliert. Dies geschieht durch Transkription der mRNA für Casein, Lactalbumin und wichtige Milchsyntheseenzyme.

Durch hohen hypothalamischen Dopaminumsatz werden die GnRH-Zellen inhibiert, hier wahrscheinlich der pulsatile Sekretionsmodus, weshalb der Menstruationszyklus nicht mehr ablaufen kann. Diesen Zustand nennt man Laktationsamenorrhoe. Durch Prolaktin kommt es zur Ovulationshemmung.

Dieser Mechanismus ist aber nur bei häufig anlegenden Müttern als einigermaßen zuverlässig zu betrachten, während er bei nicht voll stillenden Müttern nicht als ausreichender Konzeptionsschutz zu betrachten ist (Schmidt & Thews, 1997).

In physiologischen Konzentrationen, d.h. außerhalb von Schwangerschaften, ist Prolaktin wichtig für die vollständige Ausreifung der Follikel. Es unterstützt auch die Entwicklung der Oozyten und ist essentiell für die physiologischen Effekte des Corpus luteum, so dass die Progesteronproduktion stimuliert werden kann. Es stabilisiert die hohe Zahl von LH (luteinisierendes Hormon) - und Östradiolrezeptoren. Die Prolaktinrezeptoren sind hier in der Wand der Granulosazellen lokalisiert. Ist der Hormonspiegel hoch, wird die Ausreifung der Follikel gestört. Dies passiert wahrscheinlich einerseits durch die Verhinderung der

Östrogenbiosynthese, zum anderen durch die Stimulation der Sekretion einer Substanz aus den Granulosazellen, welche die Oozytenreifung unterdrückt. Ein luteolytischer Effekt entsteht durch die Erhöhung des Katabolismus von LH als auch durch die Downregulation des LH-Rezeptors (Leroy-Martin et al., 1989).

Die Wirkungswege und Effekte des Hormons bei Männern sind noch nicht vollständig erforscht. Prolaktin-Rezeptoren auf den Leydig-Zellen der Testikel spielen eine Rolle bei der Steroidproduktion der Hoden. So wird die Anzahl der LH-Rezeptoren und somit die Sensitivität der Testes auf die zentrale Stimulation erhöht und beeinflusst die Androgensynthese. In Bereichen der physiologischen Konzentrationen scheint der prinzipielle Effekt die Stimulation der Testosteronsekretion durch die Aufrechterhaltung der LH-Rezeptorenanzahl zu sein. Aufgrund des „Post-Rezeptoreffektes“ fällt oder stagniert zumindest der Testosteronspiegel trotz der Erhöhung der Anzahl der LH-Rezeptoren (Leroy-Martin et al., 1989).

Weiterhin ist Prolaktin bei Männern essentiell für die Entwicklung und Größe der Prostata-drüse und anderer Gewebe und reguliert direkt die Sekretion des Prostatasekrets. Es könnte zudem eine erhebliche Rolle spielen bei der Pathogenese von Prostataneoplasien (Costello & Franklin, 1994).

Das Prolaktin weist u.a. auch zytokine Eigenschaften auf. Montero und Giovannoni (2000) finden sogar die Bezeichnung „Hormon“ sei inadequat, da es offensichtlich ein Wachstumsfaktor sei und es wie ein „co-mitogenic cytokine“ funktioniert, indem es autokrine, parakrine und offensichtlich endokrine Mechanismen nutze. Auch die Prolaktinsekretion der Adenohypophyse stehe teilweise unter pro-inflammatorischer Zytokinkontrolle.

Prolaktin beeinflusst die Proliferation und Differenzierung einer Reihe von Zellen des Immunsystems. Prolaktin-Rezeptoren sind im Immunsystem gleichmäßig verteilt und gehören zur Zytokin-Rezeptor Superfamilie (Vera-Lastra et al., 2002). Durch Bindung von Prolaktin an seinen Rezeptor werden Synthese und Sekretion von lymphozytären Zytokinen induziert. Prolaktin ist für mindestens eine Lymphozytenzelllinie ein essentieller Wachstumsfaktor (Montero und Giovannoni, 2000).

Untersuchungen zeigen, dass das Hormon als Modulator von immunologischen Prozessen fungiert. Fest steht, dass auch Lymphozyten und ihre Subtypen (s.o.) Prolaktin freisetzen. Viele immunkompetente Zellen besitzen Prolaktin-Rezeptoren und z.B. bei Organ-

abstoßungsreaktionen im Rahmen von Transplantationen steigen die Prolaktinspiegel deutlich an. Nach Montgomery (2001) gilt die Prolaktinbeteiligung an Autoimmunkrankheiten als bewiesen. Eine milde bis mäßige Hyperprolaktinämie ist bei ca. 20-30% der Erkrankten mit Systemischem Lupus erythematoses (SLE), einer recht häufig vorkommenden Autoimmunkrankheit, beschrieben und steht in Zusammenhang mit aktiven Krankheitsschüben. Die Hyperprolaktinämie induziert die Bildung von Antikörpern und scheint eine Rolle zu spielen bei der Lupus-Nephritis. (Vera-Lastra et al., 2002).

2.4. Wachstumshormon

=Somatotropin, Growth Hormone (GH), Somatotropes Hormon (STH)

2.4.1. Biochemische Eigenschaften, Bildungsorte

Das GH zählt zusammen mit PRL zu den nicht-glandotropen Hormonen der Hypophyse.

Die Halbwertszeit vom Wachstumshormon liegt bei etwa 20 min. Es gibt weit über 20 Formen des Hormons; die Molekülmasse beträgt zwischen 20 und 22 kDa (Martha & Krieg 1991). Es handelt sich um ein Peptidhormon, dessen Peptidkette sich zusammensetzt aus 191 Aminosäuren, die durch 2 Disulfidbrücken stabilisiert sind. Das Wachstumshormon wird v.a. in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens und auch des Gastrointestinaltraktes gebildet und in Granula gespeichert. Mittlerweile ist bekannt, dass etliche andere Zellgruppen außer den somatotropen zur Bildung und Sekretion von GH fähig sind (Clark et al. 1997). Zwischen dem Wachstumshormon, PRL und dem HCP (=HPL, ein Wachstumshormon, das in der Plazenta gebildet wird: Human Chorionsomatototropin) besteht, wie bereits erwähnt, eine hohe Sequenzhomologie, was auf einen gemeinsamen Ursprung zurückweist. Das GH weist von den Hypophysenhormonen die stärkste Spezifität auf. Zum Beispiel ist das aus Rinderhypophysen gewonnene Wachstumshormon beim Menschen wirkungslos (Karlson et al, 1994).

Ca. 50% des zirkulierenden GH bildet mit einem Bindungsprotein ein „Hormon-Reservoir“. Allgemein kann man sagen, dass die Ausschüttung von GH am höchsten ist während der Pubertät und mit zunehmendem Alter abnimmt. Dies unterstreicht die Wichtigkeit des Hormons für das Wachstum des menschlichen Körpers, soll aber auch nicht darüber hinwegtäuschen, dass es auch im Erwachsenenalter wichtig für physiologische Abläufe des Organismus ist (s.u.).

2.4.2. Mechanismus und Regulation des Hormonhaushaltes von GH

Zahlreiche Reize führen zur Ausschüttung des Wachstumshormons. Der Zeitpunkt und die Höhe der episodenhaften Sekretion sind abhängig von der Tageszeit, dem Aufwachen und den verschiedenen Schlafstadien sowie von Stress, Hunger, Körperversfassung, Alter und Geschlecht. Grundsätzlich ist noch ungeklärt, ob eine Erhöhung des GH-Releasing-Hormons (GHRH) oder ein Absinken des Somatostatins den größten Einfluss auf den Spiegel vom Wachstumshormon besitzt. Der Hypothalamus steuert die Sekretion des GH über das GHRH und den somatotropin releasing inhibiting factor (SRIF) (Klerman et al., 2003).

Es ist wichtig zu erwähnen, dass das Wachstumshormon eine Vielzahl seiner Wirkungen über Somatomedine (IGF (insuline-like growth factor)-1 und -2) entfaltet. Hierbei handelt es sich um Wachstumsfaktoren, die GH-induziert v.a. in der Leber synthetisiert und ausgeschüttet werden. Sie werden relativ gleichmäßig sezerniert und sind im Blut an 6 spezifische Proteine gebunden (IGF-binding-proteins (IGF-BP) 1-6) (Klinke & Silbernagl, 2003).

Es bestehen episodenhafte Phasen, in denen die Hypophyse ohne erkennbare Ursache die GH-Ausschüttung steigert (Schmidt & Thews, 1997).

Bei Untersuchungen des GH-Spiegels über 24 h findet man weniger eine zirkadiane Rhythmik, als vielmehr einen Zusammenhang mit den verschiedenen Schlafstadien. Insbesondere während des non REM-Schlafes findet man erhöhte GH-Spiegel, stimuliert durch GHRH. So stellte sich im Gegenzug heraus, dass bei vermindertem GHRH (z.B. durch Rezeptor-Blockade) eine Inhibition des non REM-Schlafes erfolgt (Obal & Krueger, 2004). Weiterhin steigt das GH in Streßsituationen an (Conte-Devoux et al., 1993). Bekannterweise wirkt GH steigernd auf den Blutzuckerspiegel. So wird in Streßsituationen auf diese Weise Energie für den Körper bereitgestellt.

Ein anderer bekannter Stimulus für eine erhöhte GH-Sekretion ist, wie von Schmidt & Thews (1997) besonders hervorgehoben, die körperliche Aktivität. Die Stärke der Hormonantwort ist dabei abhängig von der Art, der Intensität, der Dauer der Aktivität wie auch vom Fitnesszustand des Körpers und vom Alter (Stokes, 2003).

Nun ist zu erwähnen, dass die GH-Regulation durch eine Vielzahl von Faktoren im Organismus des Menschen (und anderer Lebewesen) beeinflusst wird. In erster Linie sind die hypothalamischen Peptide Somatoliberin (GHRH) und Somatostatin (STH-inhibierendes Hormon, SIH) zu nennen, jedoch sind noch weitere Substanzen aufzuzählen, die hierbei eine Rolle spielen.

Das TRH (thyrotropin-releasing-hormone), welches v.a. zur Ausschüttung von TSH (Thyrotropin) und somit zu einem erhöhten Schilddrüsenhormon-Spiegel führt, kann z.B. dosisabhängig die Sekretion von Wachstumshormon, wie u.a. Kagabu et al. (1998) in Tierexperimenten darstellten, steigern.

Es ist weiterhin bekannt, dass Dopamin-Agonisten zu einem Anstieg des GH-Spiegels führen (Miell et al., 1990). Nach Leebaw et al. (1978) können Dopamin-Agonisten beim gesunden Menschen sowohl einen inhibitorischen als auch einen stimulierenden Effekt auf die Regulation der GH-Ausschüttung ausüben.

Abs et al. (1998) beschreiben die Behandlung von Akromegalie als eine Domäne der Dopamin-Agonisten, welche neben den Somatostatin-Analoga häufig zur Senkung des GH-Spiegels eingesetzt werden. Die erste medikamentöse Behandlung der Akromegalie wurde mit Bromocriptin durchgeführt. Wegen der höheren Affinität zu D2-Rezeptoren führt Cabergolin nach Abs et al. zu einem noch größeren Erfolg in der Suppression des GH-Spiegels. Dopamin-Agonisten werden allein appliziert oder auch in Comedikation mit Somatostatin-Analoga.

Letztendlich scheint es sich so zu verhalten, dass Dopamin-Agonisten zu einer Steigerung der basalen GH-Sekretion führen, wobei andererseits eine unnormal hohe GH-Ausschüttung, z.B. durch eine Hypoglykaemie provoziert, durch Dopamin-Agonisten deutlich gehemmt wird (Bansal et al., 1981).

Das in endokrinen Magenzellen synthetisierte Ghrelin, das erst kürzlich entdeckt wurde, wird auf dem Blutweg zur Adenohypophyse transportiert und führt hier zur Freisetzung von GH (Klinke & Silbernagl, 2003, Lazaczyk et al., 2003). Nach Arafat et al. (2005) führt eine i.m.-Applikation von Glucagon u.a. ebenfalls zu einer gesteigerten Freisetzung von GH, wobei jedoch im Gegenzug die Sekretion von Ghrelin gehemmt wird. Währenddessen führt ein erniedrigter Blutzuckerspiegel zu einer Erhöhung der GH-Ausschüttung, weswegen das Wachstumshormon zu den diabetogenen Hormonen gezählt wird (Klinke & Silbernagl, 2003).

Wie oben bereits angesprochen, sind die bekanntesten und vielleicht wichtigsten Faktoren im Rahmen der Regulation des GH-Spiegels zum einen das GHRH und auf der Gegenseite das Somatostatin, welche daher nochmals näher beschrieben werden sollen:

Das GHRH ist ein hypothalamisches Peptid bestehend aus 40 bis 44 Aminosäuren. Die Wirkung findet statt an der somatotropischen Zelle über eine Induktion des cAMP-second-messenger-Systems und wird an gleicher Stelle inhibiert durch das Somatostatin, welches über das hemmende G-Protein wirkt (Klinke & Silbernagl, 2003). GHRH stimuliert Synthese und Sekretion von Wachstumshormon als auch wahrscheinlich die Proliferation der somatotropen Zellen der Adenohypophyse (Petersenn & Schulte, 2000).

Der GHRH-Rezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der benötigt wird zum einen für eine normale Synthese und Freisetzung von GH, zum anderen für regelrechtes Wachstum und Proliferation der somatotropen Zellen der Adenohypophyse. Entsprechend dazu führt ein Fehlen des Rezeptors zu retardiertem Wachstum, einem Mangel an GH, als auch zu einer Hypoplasie der Adenohypophyse (Gaylinn, 2002).

Das Somatostatin besteht aus 14 zyklisch angeordneten Aminosäuren und wird als Prae-Somatostatin produziert in ZNS, Magen, Pankreas und Darm. Es hat auf auto- und parakrinem Wege v.a. inhibitorische Wirkung auf seine Zielorgane (Krantic et al., 2004).

Laut Klinke & Silbernagl (2003) erhielt das Somatostatin den Namen deswegen, weil als erstes Zusammenhänge mit dem GH-System entdeckt wurden. Es steht aber noch mit etlichen weiteren Funktionen in Verbindung: in der Hypophyse hemmt es neben GH auch TSH (Thyreoida Stimulierendes Hormon) und ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), im Magen die Magensäure, Pepsin, Gastrin, Sekretin, Magensäure, Cholezystokinin, Durchblutung, Nahrungsresorption und Motilität, in der Niere Renin, im Blut die Thrombozytenaggregation, im Pankreas das Insulin, Glucagon, Bicarbonat und pankreatisches Polypeptid.

Aminosäuren führen ebenfalls zu einer erhöhten GH-Sekretion. Hier ist v.a. das Arginin hervorzuheben (Collier et al., 2003). Man geht davon aus, dass Arginin, zumindest teilweise, durch einen antagonisierenden Effekt zum Somatostatin seine stimulierende Wirkung auf die GH-Sekretion erzielt (Broglia et al., 2002). Diese Effekte der Aminosäuren auf Wachstumshormone machen sich u.a. Athleten zu Nutze, die dadurch den Zuwachs von Stärke und Muskelzuwachs forcieren (Chromiak & Antonio, 2002).

Fettsäuren wiederum wirken senkend auf die GH-Sekretion (Maccario et al., 1994). Briard et al. (1998) nehmen an, dass Fettsäuren über einen negativen feedback Mechanismus durch direkte Wirkung an der Adenohypophyse die GH-Ausschüttung beeinflussen, wie sie es an Schafen demonstrierten. Der Mechanismus scheint bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht eindeutig geklärt.

Nach Klinke & Silbernagl (2003) entfaltet wahrscheinlich auch IGF-1 eine negative feedback-Wirkung auf die GH-Sekretion. Diese wird nach Chen et al. (2005) durch frei zirkulierendes IGF-1 und nicht durch gebundenes induziert.

2.4.3. Rezeptoren und Wirkmechanismen

Die Effekte des GH selbst werden vermittelt durch Interaktion mit einem spezifischen Rezeptor der Zelloberfläche, dem GH-Rezeptor (GHR). Der Rezeptor gehört zur Familie der Cytokin-Rezeptoren, dessen intrazelluläre Kaskade sowohl JAK (Janus kinase) und STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) beinhalten, als auch MAPK (mitogen activated protein kinase), Phosphatidylinositol-3-kinase oder die Phospholipase C/ Proteinkinase C aktivieren (Yoshizato et al., 2004). Auf diesem Wege wird auch die Transkription der IGF-1-Gene in der Leber aktiviert, was in vivo-Experimente demonstrieren. Nicht nur in der Leber, sondern in etlichen anderen Organen befinden sich GH-Rezeptoren, durch die z.B. die Bildung von Somatomedinen angeregt wird, welche wiederum auf parakrinem/ autokrinem Wege ihre Wirkung entfalten können (Goodyer et al., 2001).

Der GHR zählt, wie oben erwähnt, zu den Cytokin-Rezeptoren, welche wiederum transmembranöse Rezeptoren darstellen. Der komplette menschliche GHR ist ein Protein bestehend aus 620 Aminosäuren mit einer einzelnen transmembranösen Region. Das GH-binding-proteine (GHBP) entspricht der extrazellulären Domäne des GHR (Postel-Vinay & Finidori 1995).

Da ein Großteil der Wirkungen des Wachstumshormons durch die Somatomedine vermittelt wird, seien ihre Rezeptoren an dieser Stelle ebenfalls kurz erwähnt: insgesamt existieren mit dem IGF-1-R und IGF-2-R zwei IGF-Rezeptoren, wobei zusätzlich mindestens 6 sogenannte IGF-binding-proteines bekannt sind. Die IGF wirken auf auto- und parakrinem Wege (s.o.),

sind daneben auch in extra- und interstitiellen Flüssigkeiten zu finden, wo sie u.a. an sog. IGF-binding-proteins (IGFBP) gebunden sind. Von diesen Proteinen sind bisher 8 Formen bekannt; sie können u.a. die HWZ der IGF erhöhen und Einfluss auf die Zellproliferation nehmen (Kostecka & Blahovec, 1999).

Wie der GHR gehört auch der IGF-1-Rezeptor (und der Insulinrezeptor) zu den Tyrosinkinase-Rezeptoren. Der IGF-1-Rezeptor besteht aus zwei extrazellulären alpha- und zwei transmembranösen beta-Untereinheiten, was für Rezeptortypen der Tyrosinkinase eher untypisch ist, da diese hauptsächlich aus einkettigen Polypeptiden aufgebaut sind (De Meyts et al., 2004).

IGF-1 mediert die wichtigsten wachstumsfördernden Wirkungen des GH und bindet mit geringerer Affinität an Insulinrezeptoren, wie auch Insulin an IGF-1-Rezeptoren bindet. IGF-2 hat seinen eigenen Rezeptor, an den Insulin nicht bindet. Über diesen Rezeptor wird der zielgerichtete Transport lysosomaler Enzyme reguliert (Schmidt & Thews, 1997).

2.4.4. Funktionen des Hormons im Organismus

Roehr gab 2003 seinem Artikel die Überschrift "The many faces of Human Growth Hormone" und zählte darunter die vielen Effekte und resultierend daraus auch Nutzungsmöglichkeiten des GH auf. Somit gab er zu verstehen, wie vielfältig die Wirkungsbereiche dieses Hormons sind. Der bekannteste Effekt betrifft das Wachstum des Organismus. GH und IGF (insuline-like growth factor), ein Polypeptid, welches für das normale Größenwachstum essentiell ist, stimulieren (v.a. in der juvenilen Phase) das Längenwachstum der Knochen (Reinecke et al. 2000). Nach Schmidt & Thews (1997) vermittelt das IGF-I die wichtigsten wachstumsfördernden Wirkungen des GH.

Etlche andere Faktoren (GHRH, endogene (genet.) und exogene (Nahrung) Faktoren, Interaktionen mit anderen Hormonen, Neuropeptiden und Transmittern) spielen eine Rolle beim longitudinalen Wachstum der Knochen im Kindesalter, jedoch ist es allgemein anerkannt, dass das Wachstumshormon wohl das weitaus wichtigste unter diesen darstellt. GH spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Balance zwischen der Knochenresorbtion und Knochenformation des Menschen. Sogar bei Erwachsenen, die an Erkrankungen mit verminderter GH-Bereitstellung leiden, ist eine Zunahme der Knochenmasse mittels erhöhter endogener Bereitstellung von GH möglich (Ohlsson et al., 2000).

Zudem hat das Wachstumshormon Einflüsse auf den Cholecalciferolhaushalt, indem es die intestinale Mineralresorption steigert (Tryfonidou et al., 2003).

Das Wachstum von Knorpel und anderen Geweben wird induziert v.a. durch eine Erhöhung der Zellzahl, weniger durch eine Hyperplasie der Zelle an sich. Dabei führt sowohl das durch GH in der Leber und direkt am Ort des Wachstums gebildete IGF-I, als auch das GH selbst zu diesem Effekt. Weiterhin scheint es erwiesen, dass Wachstumshormon und IGF-I an unterschiedlichen Punkten der Zellentwicklung angreifen. Clark (1997) wiederum beschreibt unterschiedliche Zielorgane für GH und IGF I. Letztendlich kommt es zu synergistischem und/oder additivem Effekt, was durch etliche Studien dargestellt wurde (Ohlsson et al., 1997).

Alleine der Missbrauch des Wachstumshormons durch viele Athleten zeigt den Effekt auf die Stimulation des Muskelwachstums. Daher ist es in diesem Rahmen als Anabolikum in Verruf geraten (Weber, 2002). Der Muskelaufbau wird nach Trainingsübungen begleitet von einem messbaren Anstieg an GH im Blut (Kraemer et al., 2001). GH bewirkt eine Beschleunigung des somatischen Wachstums (Schmidt & Thews 1997) u.a. durch die Stimulation der Myogenese.

Andererseits besteht bei Kindern mit einem Fehlen von GH u.a. auch ein starkes Defizit an Muskelmasse und bei Erwachsenen ein Verlust derselben (Cummings & Merriam, 2003). Cappola et al. (2001) beschrieben über Studien mit älteren Menschen einen offenbar direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmalspiegels von IGF-I und der Muskelkraft, der Geschwindigkeit und Schwierigkeit bei der Ausführung von motorischen Aufgaben. Die Wirkung des Wachstumshormons betrifft neben der Skelettmuskulatur u.a. auch die Herzmuskulatur (Khan & Sane, 2002). Sacca et al. (1994) beschreiben eine durch GH induzierte Hypertrophie der Myozyten und eine Expression der mRNA von kontraktilen Proteinen des Myokards. Bei speziellen Erkrankungen mit einem Überangebot an Wachstumshormon (s.u.) resultieren extreme Verdickungen der Myokardwände bzw. der Herzventrikel mit daraus resultierenden pathologischen Auswurfleistungen. Hinzu kommt eine proliferative Fibrosierung des Interstitiums mit folgender Verminderung der Dehnbarkeit der Herzwände. Im Gegensatz dazu führt eine Verminderung des GH-Angebotes zu einem hypokinetischen Syndrom des Herzens mit reduzierter Herzmuskelmasse und verlangsamter Herzrate (Sacca et al. 1994), was beweisend für die Wichtigkeit des Wachstumshormons in Bezug auf das Herz ist.

IGF I vermittelt die wichtigsten wachstumsfördernden Wirkungen des GH durch eine gesteigerte Proteinsynthese in sämtlichen Körperzellen, woraufhin dann die Zellteilung stimuliert wird (Schmidt & Thews, 1997).

Darüber hinaus ist eine Beeinflussung des Gefäßsystems durch GH bekannt. Es spielt eine Rolle sowohl in der langzeitlichen Senkung des Gefäßwiderstandes, als auch in der akuten Vasodilatation. Diese Stimulation des Endothels geschieht laut Napoli et al (2003) und Boger (1999) durch direkte Induktion der NO-Synthese durch das Endothel, und zwar direkt durch GH vermittelt und nicht durch ein Somatomedin. Zu erwähnen sei, dass GHRH (growth hormone releasing hormone) allein ohne das Wachstumshormon auch einen kardiotropen Effekt besitzt (Muccioli et al, 2000).

Die katabole Wirkung des GH führt zu einer Mobilisierung von Fettsäuren, um Energiereserven bereitzustellen (Schmidt & Thews 1997). Dies repräsentiert eine Adaption des Stoffwechsels an Stress und/oder Hunger (Moller et al. 2003) und verläuft über die Lipolyse des Fettgewebes und die gesteigerte Sensibilisierung der Fettzellen auf die lipolytische Wirkung der Katecholamine (Ottosson et al., 2000). Leung & Ho (1997) beschreiben eine direkte Beeinflussung des GH auf die Fettsäure-Oxidation, eine Wirkung, die nicht durch Somatomedine vermittelt wird.

Der Effekt des Wachstumshormons auf den Kohlenhydratstoffwechsel stellt sich als scheinbar konträr/bimodal dar (Schmidt & Thews, 1997):

- a.) direkt nach Gabe von GH reagiert der Organismus mit einem Absinken des Blutglukosespiegels. Dies wird zum einen zurückgeführt auf die insulinähnliche Wirkung des Somatomedin C (insulin like growth factor (IGF)-I, Ähnlichkeit dem Proinsulin), welches z.T an Insulinrezeptoren (Karlson et al., 1994) der Zellmembranen koppelt und dadurch die Glukoseaufnahme in die Zellen stimuliert. Zum zweiten wird durch IGF die Insulinempfindlichkeit gesteigert (Hussain et al., 1993). Desweiteren senken IGF den Blutzuckerspiegel durch erhöhte Glukosenutzung/-verbrauch und Förderung des Glykogenaufbaus (Karlson et al., 1994). Clemmons et al. (2000) bewiesen die metabolische Wirkung von IGF auf Kohlenhydrate an menschlichen Objekten.

b.) Nach etwa 1h steigt der Blutzuckerspiegel dann durch die direkte Wirkung des Wachstumshormons an (Schmidt & Thews, 1997). Die Glykogenreserven werden zu Glukose abgebaut und an den Blutkreislauf abgegeben. GH inhibiert dabei auch direkt die Glukose-Aufnahme in die Zelle. Es wird eine Insulinresistenz der Zellen erzeugt und daher kommt es folglich zu einer Hyperinsulinaemie (Ng & Veis, 1990). Deswegen zählt das Wachstumshormon zu den diabetogenen Hormonen.

Das Wachstumshormon besitzt eine wichtige Stellung im Rahmen der Regulation der Haemodynamik der Niere (Ritz et al., 1991). Hier steigert das GH signifikant die Glomeruläre Filtrationsrate, was Tryfonidou et al. (2003) an Tierversuchen darstellten. Diese glomeruläre Hyperfiltration ist abhängig von Prostaglandinen, die zu einer Vasodilatation der renalen Gefäße führen (Tonshoff et al., 1993). Nach Hansen et al. (2001) stimuliert GH das RAAS-System, was zur Folge eine erhöhte Wasser- und Natriumresorbtion hat; so hat das Wachstumshormon anscheinend auch einen direkten Effekt auf den distalen Tubulus.

GH hat signifikante Wirkungen auf das menschliche Immunsystem (Napolitano et al., 2002). Es hat direkten Einfluss auf die Regulation von T- und B-Lymphozyten (Mitsunaka et al., 2001), wobei einige Autoren eher von einer Unterstützung der Aufrechterhaltung der Immunhomöostase ausgehen als von einer Immunregulation (Dorshkind & Horseman, 2000 und 2001). Clark (1997) erwähnt, dass GH-mRNA in vielen lymphatischen Geweben wie Thymus, Lymphknoten, Milz oder Tonsillen vorhanden ist und dass einige Autoren v.a. granulozytäre Zellen als Bildungsort für Wachstumshormon im peripheren Blut ansehen. Jedoch ist man sich scheinbar noch nicht darüber einig, ob auch peripher die GH-Sekretion über GHRH und Somatostatin gesteuert wird. Letztendlich spielt wohl v.a. das IGF-I eine wichtige Rolle beim Reifeprozess der Lymphozyten im Knochenmark. Unter IGF-I-Einfluss werden an Experimenten mit Nagern altersbedingte Thymusverkleinerungen revidiert sowie eine erhöhte Lymphozytenzahl und -aktivität und verbesserte Immunantworten nach Antigen-Challenge-Tests beschrieben.

Clark (1997) vermutet beim Organismus unter Normalbedingungen eine Nutzung des IGF als Cofaktor zur Lymphopoese, unter Stressbedingungen als Cofaktor zur Gewebeprotektion bzw. Regeneration zerstörten Immungewebes.

Hinzu kommen noch etliche andere Einflüsse des Wachstumshormons bzw. der

Somatomedine. So sind bestimmte Wirkungen von GH auf die Thermoregulation des Körpers beschrieben worden. Beispielsweise berichten Sneppen et al. (2000) über gesteigerte Schweißneigung bei Patienten mit erhöhtem GH-Angebot. Im Gegenzug sinkt die Schweißkapazität bei Menschen mit einem Minderangebot des Hormons.

2.5. Cortisol

2.5.1. Biochemische Eigenschaften, Bildungsorte

Die Nebenniere besteht morphologisch und funktionell aus drei Schichten. Außen liegt die Zona glomerulosa, in der die Mineralkortikoide, v.a. das Aldosteron, gebildet werden. Die innere Schicht, die Zona reticularis, produziert in erster Linie Androgene. Zwischen diesen Schichten befindet sich die Zona fascicularis. Hier werden hauptsächlich die Glukokortikoide synthetisiert, von denen das Cortisol das mit Abstand wichtigste darstellt.

Cortisol gehört zur Gruppe der Steroidhormone. Im Säugetierorganismus werden aus Cholesterin 6 verschiedene Steroidhormone gebildet, nämlich Progesteron, Cortisol, Aldosteron, Testosteron, Oestradiol und Calcitriol. Diese Steroidhormone bilden jeweils eine Familie von Steroiden ähnlicher Struktur und bestimmter biologischer Wirkung (Karlson et al., 1994).

Die Ausgangssubstanz, das Cholesterin, wird von den hormonsynthetisierenden Drüsenzellen entweder de novo aus Acetyl-CoA gebildet oder aber aus den zirkulierenden Lipoproteinen des Blutes bezogen. Aus seiner Speicherform, nämlich in Form von Lipidtröpfchen oder als Ester mit Fettsäuren, wird es freigesetzt und es beginnt die Biosynthese von C18-, C19-, C21- oder C27-Steroidhormonen (Karlson et al., 1994), wobei das Cortisol zu den C21-Steroiden gehört.

Modifikationen am Cholesterinmolekül werden vornehmlich durch Oxidasen und Veränderungen an den Seitenketten vorgenommen (Kreutzig, 1997).

Aus Cholesterin entsteht als erstes, und zwar Cytochrom (Cyt)-P-450-abhängig, das Pregnenolon, welches wiederum durch Dehydrierung zu Progesteron umgewandelt werden kann. Sowohl aus Pregnenolon direkt, aber auch aus Progesteron, können dann die Glucocorticoide synthetisiert werden, und somit auch das Cortisol. Beim Menschen macht Cortisol ca. 95% der Glucocorticoide aus, 5% stellt das Corticosteron.

Die meisten Enzyme der Steroidbiosynthese gehören zu den Cyt-P-450-Mischoxygenasen und katalysieren die Hydroxylierungen am Cholesterin bzw. seinen Abkömmlingen. Das sogenannte Schrittmacherenzym, welches die limitierende Reaktion von Cholesterin zu Pregnenolon katalysiert, ist das Cyt-P-450-scc (scc für side-chain-cleavage) (Klinke & Silbernagl, 1996). Hierbei handelt es sich um eine Desmolase, durch die die Seitenkette von C20 abgespalten wird. Laut Karlson et al. (1994) sind aber auch die Schritte zur

Cholesterinaufnahme aus dem Plasma oder die Freisetzung aus den Speichern schon in der Lage, sich limitierend auf die Biosynthese der Corticosteroide auszuwirken. Die für die Steroidsynthese benötigten Enzymsysteme sind hauptsächlich lokalisiert im endoplasmatischen Retikulum und in den Membranen der Mitochondrien, die wohl untereinander über spezifische Transportmechanismen verbunden sind, um Zwischenprodukte der Produktionsvorgänge auszutauschen.

Während die Peptidhormone in den Drüsen gespeichert werden können und dann nur noch auf Anreiz ausgeschüttet werden müssen, verlassen die Corticosteroide sofort nach ihrer Synthese, wahrscheinlich per Exozytose, die Zelle (Karlson et al., 1994). Nachdem sie ins Blut gelangen, werden sie zu mehr als 90% an Transportproteine gebunden und werden dadurch geschützt vor Inaktivierung oder renaler Ausscheidung wegen des nun lipophilen Charakters. Die Transportproteine stellen beim Cortisol eher unspezifisch und mit geringerer Affinität das Albumin dar, oder mit höherer Affinität aber weitaus niedrigerer Blutkonzentration das Transcortin (CBG = cortisolbindendes Globulin). Nach Klinke & Silbernagl (1997) wird das Cortisol frei und somit aktiv, indem das Transportmolekül seine Konformation ändert. Dies geschieht z.B in der Umgebung von Entzündungen.

Die Metabolisierung des Cortisols und der anderen Corticosteroide erfolgt in der Leber (Kreutzig, 1997). Da die Steroidhormone nicht gespeichert werden können, steht ihrer Biosynthese ein gleichgroßer Abbau gegenüber. Die Geschwindigkeit des Abbaus, die sich im Stundenbereich befindet, wird bestimmt von der Plasmahalbwertszeit und beträgt beim Cortisol etwa 90 Minuten (Schmidt & Thews, 1997). Nach Karlson et al. (1994) bestehen die wichtigsten Reaktionen zur Inaktivierung der Corticosteroide in der Reduktion von Doppelbindungen, in der Reduktion von Oxo-Gruppen und in der Bildung von Steroid-Konjugaten; d.h. durch Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat entstehen dementsprechend Glucuronide bzw. Sulfatide. Dadurch sind sie wasserlöslich gemacht und werden hauptsächlich renal ausgeschieden. Jedoch verlässt auch ein kleinerer Teil den Körper mit der Gallensäure bzw. wird wieder aufgenommen über den enterohepatischen Kreislauf.

Zusätzlich wird aktives Cortisol auch in der Peripherie inaktiviert durch bestimmte Enzyme (s.u.).

2.5.2. Mechanismus und Regulation des Cortisol-Haushaltes

Die Ausschüttung von Cortisol unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Sie passiert nicht gleichmäßig, sondern vielmehr episodenhaft, wobei Frequenz und Amplitude der Sekretion in den frühen Morgenstunden ihren Höchstwert erreichen. Dadurch sind die Plasmawerte des Cortisols frühmorgendlich am höchsten, während sie über den Tag zunehmend geringer werden und gegen den späten Abend ein Minimum erreichen (Schmidt & Thews, 1997). Mit ziemlicher Regelmäßigkeit findet man noch einen zweiten Anstieg um die Mittagszeit, der evtl. (zumindest teilweise) verbunden ist mit der Mittagsmahlzeit (Klinke, Silbernagel, 2003), wobei dieser Anstieg aber auch unabhängig vom Essen auftritt.

Einige exogene Faktoren führen zur Beeinflussung der Cortisol-Sekretion:

Da es sich bei Cortisol um ein ausgesprochenes „Stresshormon“ handelt, steigt der Plasmaspiegel unter für Körper und/ oder Geist anstrengende und beanspruchenden Situationen. Beispielsweise kommt es unter sehr hohen Temperaturbedingungen zu einer erhöhten Cortisolausschüttung (Brenner et al., 1998).

Starke körperliche Betätigungen führen ebenfalls zu einer Steigerung der Sekretion des Cortisols, was z.B. bei sportlichen Leistungen nachgewiesen werden konnte (Vaananen et al., 2004, Buyukyazim et al., 2003).

Außerordentliche psychische Stressoren, wie z.B. extreme Angstsituationen, gehen ebenfalls einher mit einer erhöhten Cortisol-Ausschüttung. Alpers et al. (2003) beschrieben z.B. eine deutliche Aktivierung der HPA (Hypothalamo-Hypophysär-Adrenale) -Achse von Probanden, als diese einer phobischen Situation exponiert wurden (hier Phobie gg. Autobahn-Fahren).

Jedoch erzeugen nicht alle geistigen Belastungssituationen einen Cortisolanstieg.

Eine Senkung der Cortisol-Sekretion wird v.a. induziert durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus durch das Hormon selbst: es macht sich auch hier seine lipophilen Eigenschaften zu nutze und kann so die Blut-Gehirn-Schranke passieren, um daraufhin an spezifische Glucocorticoidrezeptoren (GR) zu binden, welche in Hypothalamus, Hippocampus und Hypophyse lokalisiert sind. Dadurch wird direkt die Ausschüttung von CRH und ACTH gehemmt (Klinke & Silbernagel, 2003). Diese Inhibierung benötigt nach Juruena et al. (2004) die o.g. spezifischen Glucocorticoidrezeptoren (v.a. bei Stressantworten

und im Rahmen des zirkadianen Rhythmus), wobei die Mineralcorticoidrezeptoren ebenfalls eine bedeutende Rolle spielen bei der Modulation der GR-abhängigen Reaktionen.

Ein weiterer Mechanismus der Regulation des Glucocorticoidhaushaltes ist die Steuerung durch Neurotransmitter. So kann das serotonerge System über die hypothalamo-hypophysär-adrenale Achse zu einem Anstieg von ACTH und Cortisol führen, was u.a. Kilkens et al. (2005) durch einen Citalopram Challenge-Test gezeigt haben. Desweiteren gibt es auch Hinweise auf eine direkte Stimulation der Cortisolausschüttung durch Serotonin (Delarue et al. 1998).

Auch Katecholamine üben Einflüsse auf den Cortisolspiegel aus.

Schule et al. (2004) zeigten in ihrer Studie anhand von Reboxetin, einem selektiven Noradrenalin-Reuptake-Hemmer, ebenfalls einen deutlich steigernden Effekt u.a. auf den Cortisolspiegel.

Die serotonerge und noradrenerge Stimulation (ebenfalls mit Citalopram und Reboxetin) des Glucocorticoidhaushalts wurde ebenfalls in dieser Studie bearbeitet, ist jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.5.3. Rezeptoren und Wirkungsmechanismen

Die Rezeptoren für die Mineral- und Glucocorticoide findet man außer in Leber und Niere auch im Gehirn und in vielen anderen Organen. Lokalisiert sind sie v.a. in Zellkern und Zytosol, die die Hormone aufgrund ihres lipophilen Charakters durch Passage der Zellmembran erreichen können, wobei nach Klinker und Silbernagl (2003) kürzlich auch Hinweise auf membranständige Corticoid-Rezeptoren gefunden wurden. Man unterscheidet bei Corticoid-Rezeptoren zwischen Mineral- (MR) (Typ 1) und Glucocorticoid (GR) (Typ 2) - Rezeptoren, die sich intrazellulär befinden.

Der Glucocorticoid-Rezeptor gehört zur Familie der Kern-Rezeptoren. In Abwesenheit des Liganden (also des Hormones) befindet sich der Rezeptor im Zytosol, und zwar gebunden in einem bestimmten Protein-Komplex. Nach Bindung des Liganden an den Rezeptor dissoziiert der Rezeptor von diesem Komplex und wandert zum Zellkern (Schaaf & Cidlowski, 2003).

Der Ligand-Rezeptor-Komplex bindet hier an bestimmte DNA-Sequenzen, um die Gen-Transkription zu initiieren (Stokes et al., 2000).

Die unten zu sehende Abb. 2 soll den gesamten Ablauf noch einmal vereinfacht darstellen.

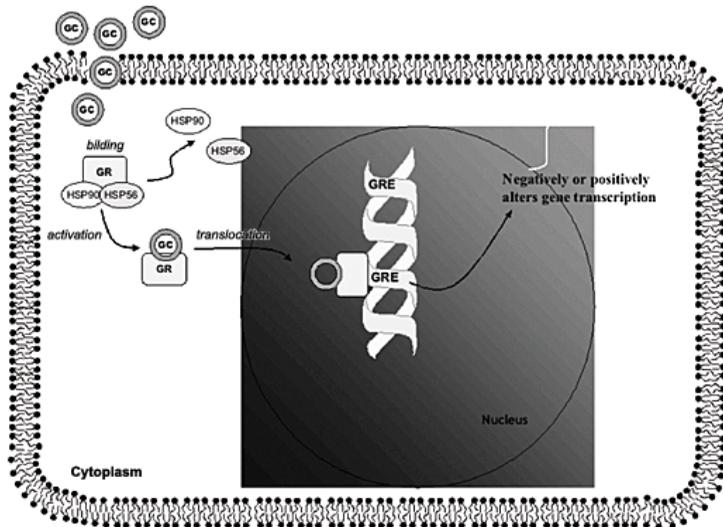


Figure 2 – Model of Glucocorticoid receptor (GR) activation

The GR in its "unactivated" state resides first in the cytoplasm with a multimeric complex of chaperonin proteins including several heat shock proteins (HSP56, HSP90). Endogenous glucocorticoids (GC) (cortisol in humans, corticosterone in rodents) or synthetic glucocorticoids (DEX) act as GR ligands. After being bound by ligand, the GR undergoes a conformational change (activation), dissociates from the chaperonin protein complex, and translocates from the cytoplasm to the nucleus, where it regulates gene transcription by binding to hormone response elements on DNA or by interacting with other transcription factors. The GR then recycles to the cytoplasm and cannot rebind ligand until association with chaperonin protein is completed. Subsequently functions as a ligand-regulated transcription factor by binding to glucocorticoid response elements (GREs).

Abb. 2: Schematische Darstellung eines Glucocorticoid-Rezeptors (aus Juruena et al., 2004)

2.5.4. Funktionen von Cortisol

Cortisol, das, wie schon erwähnt, ein typisches Stresshormon darstellt, sorgt zusammen mit anderen Substanzen wie Katecholaminen und Glucagon für die Bereitstellung von Energie (Matthews & Battezzati, 1993), hauptsächlich in Form von Glucose (daher auch der Name Glucocorticoide). Dies geschieht z.B. durch die Induktion der Gluconeogenese in der Leber (Klinke & Silbernagl, 1996). Weiterhin kommt es zur Inhibierung des Glucosetransportes und der Glucoseverwertung. Allgemein resultiert ein erhöhter Blutzuckerspiegel, daher haben die Glucocorticoide eine diabetogene Wirkung. Da für die Gluconeogenese Aminosäuren verwertet werden, wird auch eine eiweißkatabole Stoffwechsellage induziert. Die Corticosteroide fördern in Muskeln, Knochen, lymphatischem Gewebe und auch in der Haut

den Abbau von Proteinen. Dies wiederum erhöht das Angebot an Aminosäuren, die dann für die Zuckerproduktion in der Leber genutzt werden. Die antianabole Eigenschaft der Corticoide entsteht durch die Hemmung der Aufnahme von Aminosäuren in die Muskelzellen, um weiteres Material für die Glucosegewinnung bereitzustellen (Schmidt & Thews, 1997). Daher resultiert eine Senkung der Synthese der Muskelproteine. Durch den hohen Verbrauch an Aminosäuren kommt es zu einer negativen Stickstoffbilanz. Der Grund hierfür liegt darin, dass Proteine zu Aminosäuren und Stickstoff abgebaut werden. Der Stickstoff wird dann mit dem Harn ausgeschieden und ist dort auch messbar.

Ein weiterer Effekt der Glucocorticoide ist die Induktion der Lipolyse, d.h. der Spaltung der Triglyzeride im Fettgewebe. Es kommt so zum Anstieg der freien Fettsäuren im Blut (Schmidt & Thews, 1997). Auch wird der Glucoseeinbau in die Fettzellen unterdrückt. Dadurch kommt es zur Hemmung der Lipogenese, also einer gesenkten Neubildung von Fettgewebe.

Jedoch gibt es hinsichtlich des Einflusses auf den Fetthaushalt kontroverse Ansichten. In vivo-Experimente haben gezeigt, dass Corticoide gar keine (Owen & Cahill, 1973, zitiert von Ottosson et al., 2000) Effekte auf Fettzellen oder aber eine stimulierende Wirkung auf die Lipogenese (Rebuffe-Scrive et al., 1988; Horber et al., 1991; zitiert von Ottosson et al., 2000) haben, als eine Ausprägung dieser Tatsache ist z.B. das Krankheitsbild des Morbus Cushing u.a. geprägt von der typischen Stammfettsucht und dem sog. Stiernacken, d.h. Fettablagerung an Rumpf und im Nacken zu sehen.

Typischerweise wird durch erhöhte Cortisolspiegel, wie sie oft in der Corticoidtherapie vorkommen, der Knochenabbau gesteigert. Zwischen 30 und 50% der Patienten unter Langzeittherapie erleiden pathologische Frakturen durch die induzierte Demineralisierung des Knochens (Adachi, 2001). Laut Angeli et al. (2002) sind Glucocorticoide die zweithäufigste Ursache für eine Osteoporose. Die Gründe für diesen Effekt sind bisher weitgehend unklar. Möglicherweise liegen sie darin, dass Corticoide mit bestimmten Zytokinen interagieren, die wichtig sind für die Osteoklastogenese. Indirekte Einflüsse liegen in der Hemmung der intestinalen Kalziumresorption, der Modifikation des Vitamin-D-Stoffwechsels und der Induktion einer Hypercalcurie (Manelli & Giustina, 2000), d.h. einer gesteigerten renalen Kalziumausscheidung.

Einer der bekanntesten Effekte von Cortisol ist die Modulation von Immunantworten bzw. die entzündungshemmende Wirkung. So wird durch eine vermehrte Produktion von Lipocortin,

einem Hemmprotein der Phospholipase A₂, die Freisetzung der Arachidonsäure blockiert, aus der Prostaglandine und Leukotriene entstehen.

Eine Lymphozytopenie ist ein sensibler Marker der durch Glucocorticoide hervorgerufenen Effekte (Meibohm et al., 1999). Es wurde u.a. an Kulturen demonstriert, dass es nach Zugabe von Corticosteroiden konzentrationsabhängig zu einer Verminderung der Lymphozytenzahl gekommen ist (Rogers et al., 1997). Karlson et al. (1994) erklären die Lymphopenie u.a. mit einer Umverteilung der Lymphozyten vom Blut in Milz, Lymphknoten und Knochenmark. Bei Challengingversuchen mit Bakterien, in denen Releasing-Hormone von Glucocorticoiden in Tieren appliziert wurden, resultierte sowohl eine Senkung der Anstiegsrate als auch der Höhe der Antikörperproduktion (Wallgren et al., 1994).

Es wurde beschrieben, dass Corticoide zu einer Suppression der Lymphozytenproliferation sowie zu einer verminderten Synthese von makrophagen- und lymphozytenabgeleiteten Zytokinen führt (Peters et al., 1999). Nach Wallgren et al. (1994) zeigte sich, dass gleichzeitig die Anzahl der Neutrophilen ansteigt.

Briegel et al. (2001) zeigten an Patienten in septischem Schock eine deutliche Beeinflussung der Zytokinantworten durch Corticoide. So ergab sich eine signifikante Senkung der Interleukine (IL) 6 und 8, während der TNF (Tumornekrosefaktor) und IL 10 unverändert blieben. Bei Entzündungsreaktionen werden auf unterschiedlichen Wegen die Spiegel der Corticosteroide erhöht. Diese dämpfen die Entzündungsantwort u.a. durch Inhibierung der Zytokinproduktion (Chikanza & Grossman, 1998). Gleichzeitig verlangsamt sich die Wundheilung, da durch Corticoide die Proliferation von Kapillaren und Fibroblasten als auch die Ablagerung von Kollagen im Entzündungsgebiet gedrosselt wird (Karlson et al. 1994). Daher entstehen bei Patienten unter Langzeittherapie mit Corticoiden weitaus häufiger Wundheilungsstörungen bzw. verlangsamte Wundheilungen.

Nach Korczak-Kowalska & Gorski (1987) steigern Glucocorticoide die spontane Differenzierung von humanen B-Zell-Lymphozyten zu Immunglobulin-enthaltenden Plasmazellen. Meibohm et al. (1999) schlossen aus Untersuchungen, dass die Blutlymphozyten sich unter einer physiologischen Kontrolle der Glucocorticoide befinden.

Laut Karlson et al. (1994) besteht zwischen den Rezeptoren von Glucocorticoiden und Mineralcorticoiden eine starke Ähnlichkeit. Daher kann z.B. Aldosteron an Glucocorticoidrezeptoren binden sowie z.B. Cortisol auch an Mineralcorticoidrezeptoren. Zwar ist die Konzentration des Cortisols durchschnittlich um ein Vielfaches höher als die des Aldosterons, jedoch wird durch ein bestimmtes Enzym, die 11-Hydroxysteroid-

Dehydrogenase, das Cortisol am Rezeptor direkt inaktiviert. Daher ist die mineralcorticoide Wirkung der Glucocorticoide letztendlich eher als gering zu betrachten.

Als permissiver Effekt wird die potenz erhöhende Wirkung des Cortisols auf andere wichtige endogene Signalsubstanzen genannt. Dabei wird die Empfindlichkeit von Adrenozeptoren an der Muskulatur von Gefäßen als auch am Endothel selbst gesteigert, was schließlich zu einem erhöhten Tonus und Vasokonstriktion bzw. gesteigertem Gefäßwiderstand führt (Yang & Zhang, 2004). Durch eine gleichzeitige Abnahme des Gefäßtonus der Skelettmuskulatur wird eine Umverteilung des Blutvolumens in Richtung der quergestreiften Muskulatur erreicht (Schmidt & Thews, 1997), was wiederum zeigt, dass Glucocorticoide eine ergotrope Reaktionslage unterstützen. Auf parakrinem Weg wird das Nebennierenmark auch direkt durch Glucocorticoide zur vermehrten Adrenalin-Syntheseleistung stimuliert, und zwar durch eine Enzyminduktion auf sämtlichen Ebenen der Katecholamin-Produktion (Klinke & Silbernagl, 2003).

Eine direkte Beziehung von Corticoiden zum ZNS wird ebenfalls beschrieben. So scheinen sie offensichtlich spezifische Gehirnareale explizit zu beeinflussen, wie z.B. den Hippocampus (Monk & Nelson, 2002). Weiterhin erwähnen McAllister-Williams & Rugg (2002), dass die Applikation von Cortisol bei gesunden Menschen zu Gedächtnisschwächen führen kann. Diese Schwächen sind anscheinend bei Personen mit Hypercortisolämie zu sehen. Corticoide erhöhen die Sensibilität der olfaktorischen, akustischen, gustatorischen und taktilen Wahrnehmung (Klinke & Silbernagl, 2003).

2.6. Interaktionen der Hormone untereinander

2.6.1. Prolaktin und Wachstumshormon

Somatostatin (= STH-inhibierendes Hormon) hemmt neben der Sekretion von Wachstumshormon auch die von ACTH, TSH und Prolaktin (Freeman et al. 2000). Der inhibierende Effekt beruht hauptsächlich auf Bindung von Somatostatin an die Rezeptor-Subtypen 2 und 5 (Zatelli et al. 2003). So werden langwirkende Somatostatin-Analoga zur Therapie von prolaktinsezernierenden Hypophysentumoren erfolgreich angewandt (Kovacs & Horvath, 2005). Thyreotrope, somatotrope und laktotrope Zellen verfügen über Bindungsstellen für Somatostatin und es erscheint, dass u.a. die inhibierende Wirkung auf den Prolaktinspiegel direkt über Somatostatinrezeptoren erfolgt, unabhängig vom Wachstumshormon.

GHRF (Growth-Hormon Releasing Factor) scheint bei gesunden Personen keine Effekte auf den Prolaktinspiegel auszuüben; bei Kindern mit geringer Körpergröße ohne eine bestehende Störung im GH-System resultierte nach Applikation von GHRF keine Veränderung des Prolaktinspiegels, während bei denen mit einem chronischen GH-Defizit zumindest bei einigen Patienten eine positive Antwort des laktotropen Gewebes beobachtet wurde (van Vliet et al., 1985). Ghrelin, ein GHRP, welches an spezifische Rezeptoren in Hypothalamus und Hypophyse bindet (siehe auch Kapitel 2.4.2.), stimuliert die Ausschüttung von Prolaktin beim Menschen, wobei an Ratten demonstriert wurde, dass es die Prolaktinsekretion verringerte (Tena-Sempere et al., 2004).

Letztendlich kann anscheinend keine eindeutige, direkte Beziehung zwischen der Ausschüttung von Wachstumshormon und Prolaktin ausgemacht werden, was u.a. Volkl et al., (2005) in Untersuchungen an erkrankten Kindern beschrieben.

2.6.2. Interaktionen zwischen Cortisol und Prolaktin

Taylor et al. (1995) berichteten, dass schon das häufigere über einen suppressiven Effekt von Glucocorticoiden auf die Prolaktin-Ausschüttung der Adenohypophyse hingewiesen wurde. Dies wurde an mehreren Versuchen mit Ratten und Menschen (z.B. Lupien et al.,

1995) unter Dexamethason-Applikation bestätigt. Der zugrunde liegende Mechanismus dieses Effektes scheint demnach teilweise abhängig zu sein von Lipocortin 1, einem Protein, welches antiinflammatorische und antiproliferatorische Mechanismen von Glucocorticoiden vermittelt (s.o.) und mit den neuroendokrinen Steroid-Systemen des Gehirns in Verbindung steht.

Eine mit Zellkulturen der Adenohypophyse durchgeführte Studie, in der die Zellen mit Cortisol inkubiert wurden, stellte sich heraus, dass durch das Glucocorticoid zwar die Zellen von GH differenziert wurden, jedoch die Zelldifferenzierung von Prolaktin dosisabhängig supprimiert wurde. In einem parallelen Versuch ohne Cortisol zeigten sich letztendlich mehr laktotrope Zellen (Sato & Watanabe, 1998).

Fu und Porter (2003) schlossen dagegen nach einer Studie an Embryonenzellen von Hühnern, dass Glucocorticoide zu einer Induktion der laktotropen Zelldifferenzierung in der Kultur führten ähnlich wie bei somatotropen Zellen, nur dass die Exposition der laktotropen Zellen eine längere Dauer erfordert. Dieser Effekt ist nach Fu und Porter (2003) u.a. abhängig von Glucocorticoid-Rezeptoren.

In Tierversuchen mit Ratten hat sich bestätigt, dass nach einer Adrenalectomie die Plasmaspiegel von Prolaktin signifikant ansteigen, wobei dieser Effekt durch Substitution von Glucocorticoiden umgekehrt werden kann. Eine Vorbehandlung laktierender Weibchen mit Dexamethason führte zum kompletten Sistieren der durch den Saugreiz induzierten Prolaktinausschüttung. Durch Blockade von Glucocorticoidrezeptoren wird die Prolaktinausschüttung deutlich gesteigert. Es wird angenommen, dass eine Modulation der Ansprechbarkeit der TIDA-Neurone (tuberoinfundibuläres dopaminerges System) auf die inhibitorischen Signale der Glucocorticoide verantwortlich ist für die geschwächte Prolaktinsekretion (Freeman et al., 2000).

Formicheva & Nemirovich-Danchenko (2003) beschrieben bei Versuchen an Ratten eine steigernde Wirkung von Prolaktin auf den Spiegel von Corticosteron im Blut der Versuchstiere; Moro et al. (1997) wiesen ebenfalls bei Versuchen mit Hyperprolaktinämie-Patienten im Vergleich zu Gesunden auf eine senkende Wirkung von Dopamin und eine steigernde Wirkung von Prolaktin auf CRH und ACTH hin.

Insgesamt lassen sich auch hier anscheinend keine einheitlichen Aussagen über die

Interaktionen von Prolaktin und Glucocorticoiden machen, so dass diese Frage auch Gegenstand der hier gemachten Untersuchungen sein wird.

2.6.3. Interaktionen zwischen Cortisol und GH

In der Pädiatrie ist bekannt, dass Glucocorticoide suppressierende Effekte haben auf das regelrechte Wachstum durch Störung der Wachstumsfaktoren. Dabei kommt es zu abnormen, spontanen Ausschüttungen von GH, einer abgeschwächten Antwort von Wachstumshormon auf andere stimulierende Effekte und einer gesenkten Produktion von IGF-1. Diese Cortisol-Wirkungen auf das Wachstum werden induziert durch eine verringerte Hormonantwort von GH, vermittelt durch eine Steigerung des Somatostatin-Tonus (Fine, 1993)

Klaus et al. (2000) bestätigten dies. So habe Cortisol in Bezug auf das Wachstum eine ändernde Wirkung auf die somatotrope Achse an sich, als auch direkten, lokalen Einfluss auf die Chondrozyten der Wachstumsplatte. In hohen Dosen reduzieren Glucocorticoide die Expression von GH- und IGF-1-Rezeptoren, jedoch sei der stärkste wachstumshemmende Effekt durch die Reduzierung der basalen und hormonstimulierten IGF-1-Sekretion zu erklären.

Laut Mauras (2001) ist es durchaus möglich, einige Nebeneffekte von chronischer Steroidtherapie bei Kindern (z.B. bei zystischer Fibrose oder juveniler chron. Arthritis) durch eine zusätzliche Gabe von Wachstumshormon zu lindern. So wirkt sich dies nicht nur auf das retardierte Längenwachstum positiv aus, sondern beeinflusst auch die katabole Stoffwechsellage und senkt die steroidinduzierte Adipositas.

Jedoch haben Glucocorticoide offensichtlich einen dualen Effekt auf die GH-Sekretion. Während eine langdauernde Applikation zu einer chronischen Mindersekretion führt, resultiert eine akute systemische Cortisol-Gabe offensichtlich in einem Anstieg der GH-Ausschüttung (Bertoldo et al., 2005).

Dieser Kurzzeiteffekt wird von Friess et al. (1994) an gesunden Männern demonstriert. Die Probanden zeigten nach einer i.v.-Applikation von Cortisol zu Beginn des Schlafes und in der zweiten Hälfte der Nacht eine vergleichsweise erhöhte Ausschüttung von Wachstumshormon, während die Sekretion während der Einschlafphase unverändert blieb. Insgesamt stieg die

AUC (Area under the Curve) unter Cortisol-Applikation im Vergleich zum Placebodurchgang deutlich an.

Pralong et al. (1991) beschreiben einen mindernden Effekt von Glucocorticoiden auf die GH-Ausschüttung zur Tageszeit, jedoch eine verzögerte und geringere Einwirkung auf die nächtliche Sekretion, also eine tageszeitabhängige Wirkung der Steroide auf das Wachstumshormon.

Die akuten und verzögerten Effekte der Glucocorticoide auf das GH-System erklären Casanueva et al. (1988) durch eine schnelle, aktivierende Wirkung auf das GH-Releasing-Hormon (GHRH) und eine verzögerte Blockierung der GHRH-induzierten GH-Sekretion.

Nach Arvat et al. (1997) besitzen zumindest GHRP eine ACTH-freisetzende Wirkung und fördern somit die Ausschüttung von Cortisol. Somit entsteht durch das (synthetische) GHRP Hexarelin eine messbare Erhöhung des Plasmacortisolspiegels.

2.7. Gegenstand der Arbeit

Da dopaminerge Challenge-Tests vielfach in der psychiatrischen und zum Teil internistischen Diagnostik verwendet werden, stellt sich häufig die Frage nach dem besten Indikator für die dopaminerge Funktion.

Der dopaminerge Agonist Bromocriptin wirkt sich auf das hormonelle System des menschlichen Organismus in bestimmter Weise aus. Diese Effekte, insbesondere auf die hormonellen Systeme von Prolaktin, Wachstumshormon und Cortisol, wurden im Theorieteil schon eingehend beschrieben.

Gegenstand der Arbeit ist nun die Frage, ob die ausgelösten Hormonreaktionen als gleichwertige Indikatoren der Funktionstüchtigkeit des dopaminergen Systems angesehen werden können. Dazu stellt sich zunächst die Frage, ob die genannten Hormonantworten durch die Bromocriptin-Applikation überhaupt induziert werden, und ob diese Veränderungen der Hormonspiegel bei denselben Individuen gleichsinnig und gleich stark sind.

Desweiteren stellen sich die Fragen, ob vermeintliche Korrelationen der untersuchten Hormonsysteme unter Placebo sich unter dopaminergem Beeinflussung verändern, und ob diese zeitlich parallel verlaufen, ob durch die angewandte Dosis von 1,25mg Bromocriptin Nebenwirkungen ausgelöst werden, und falls dies so ist, ob Korrelationen zu den Hormonreaktionen bestehen.

Fragestellungen:

1. Entstehen Veränderungen der hormonellen Serumspiegel unter dopaminergem Stimulation, die unter Placebo nicht vorhanden waren?
2. Korrelieren die einzelnen Hormonreaktionen unter Placebo miteinander? Ändern sich die Zusammenhangsverhältnisse unter der dopaminergen Stimulation?
3. Werden vegetative Nebenwirkungen erkennbar, die durch die dopaminerge Stimulation erklärbar sind?
4. Sind Korrelationen erkennbar zwischen den vegetativen Nebenwirkungen und den einzelnen Hormonreaktionen unter Placebo und unter dopaminergem Stimulation mit Bromocriptin?

3. Methodik

3.1. Versuchspersonencharakteristik

Für diese Studie, die im Fachbereich Psychologie von Oktober 2000 bis Juli 2001 stattfand, wurden 36 männliche, gesunde Versuchspersonen gewählt, die zwischen 18 und 38 Jahren sein sollten. Es wurde eine Festlegung bezüglich des Körpergewicht bezogen auf die Körpergröße getroffen, um durch diesbezüglich zu große Unterschiede keine Probleme mit zu breiten Schwankungen der medikamentösen Wirkung im Körper zu erhalten. Der Broca-Index (Körpergewicht in kg/ Körpergröße in cm - 100) erlaubte daher ein normales Körpergewicht mit einer Schwankungsbreite von +/- 20 %. Unter diesen Voraussetzungen lag das Körpergewicht der Versuchspersonen zwischen 61 und 98,5 kg ($M=76,7$; $s=8,8$).

Um einen Einfluss auf die zu ermittelnden Hormone zu verhindern bzw. um Gefahren eines Versuchsabbruchs zu vermeiden, wurden vor der Auswahl der Probanden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- aktuelle Cortisonbehandlungen, z.B. im Rahmen einer atopischen Diathese oder Autoimmunerkrankungen, floride Allergien wie allergische Rhinitis, Neurodermitis, allergisches Asthma
- aktuelle Grippeerkrankungen, Erkältung
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonie jeglicher Genese
- chronische Kopfschmerzen, Migräne
- Leber-, Nieren- oder Harnwegserkrankungen
- Diabetes mellitus
- Schilddrüsendysfunktion
- Hormonelle Dysfunktionen jeglicher Art
- neurologische Erkrankungen, Epilepsie
- Einnahme von Psychopharmaka
- Frühere oder aktuelle Behandlung mit Psychotherapie, psychiatrische Grunderkrankungen

Da es sich wegen einer zusätzlichen in dieser Arbeit nicht berücksichtigten Fragestellung um eine Raucherdeprivationsstudie handelte, mussten die Probanden mindestens 13 Zigaretten täglich konsumieren. Die Rauchgewohnheiten wurden von den psychologischen Mitarbeitern per Fragebogen ermittelt.

Der Proband Nr. 15 (DABU) wurde nach der Auswertung wegen Verwechslung der Präparatapplikation aus der Auswertung ausgeschlossen.

Das Anwerben der Probanden gelang über Plakate, Flyer, und über das regionale Magazin „Express“. Den Versuchspersonen wurden 400 DM bezahlt und die zusätzliche Möglichkeit angeboten, im Verlauf des Versuchs bis zu 100 DM im Rahmen psychologischer Tests zu gewinnen.

3.2. Vortermine

Es handelte sich bei dieser Studie um ein von der DFG gefördertes Projekt. Daher lag auch zu Beginn der Experimente eine Genehmigung durch die Ethikkommission der deutschen Gesellschaft für Psychologie vor. Die Untersuchungen der Vortermine wurden hauptsächlich durch die psychologischen Versuchsleiter durchgeführt. Hierbei wurden die Probanden in einem dafür vorgesehenen Raum erneut informiert über die Ziele, Durchführungen und Bedingungen der Studie (Informationsblatt und Einverständniserklärung s. Anhang). Die Probanden wurden über die Wirkungen, Nebenwirkungen und medikamentösen Wechselwirkungen der einzelnen Medikamente sowie über die angewandten Dosierungen in der Studie und die therapeutischen Dosierungen informiert. Die Teilnahmebedingungen wurden erneut und explizit aufgezählt. Die Probanden mussten sich damit einverstanden erklären, am Vortag sowie an den Untersuchungstagen auf Alkohol und Medikamente sowie Bananen, Nüsse und Schokolade, wegen deren Einfluss auf die zu messenden Hormonwerte, zu verzichten. Eine Einhaltung von standardisierten Vorgaben zu Schlaf-, Ess- und Trinkregelungen (z.B. am Vortag vor 0 Uhr zu Bett gehen, kein Kaffee oder Tee, keine Mittagsmahlzeit am Untersuchungstag) musste ebenfalls als Teilnahmevoraussetzung gelten. Ab 12 Uhr mittags durfte nicht mehr geraucht werden.

Desweiteren nutzte man diese Gelegenheit zur Prüfung von Ein- und Ausschlusskriterien. Hierzu wurde ein Gesundheitsfragebogen zur Überprüfung des allgemeinen Gesundheitszustandes ausgehändigt. Zu diesem Zeitpunkt wurden auch Körpergröße und Gewicht

gemessen zur Bestimmung des Broca-Index. Blutdruck- und Pulsmessung wurden vom medizinischen Versuchsleiter durchgeführt, wobei nur systolische Drücke bis 140, diastolische bis 90 mmHg und Pulse bis 100/min akzeptiert wurden. Die Probanden mussten sich einverstanden erklären mit der Durchführung von 11 Blutentnahmen mit insgesamt 110ml Blutvolumen pro Versuchstag.

Eine Milchunverträglichkeit führte wegen der Einnahme der Medikamente mit Milch zum Ausschluss.

Letztendlich durften die Probanden nicht im Rahmen einer Schichtarbeit beschäftigt sein wegen der Einflüsse auf die hormonellen Zyklen.

Da sich die Untersuchungsräume im 5. Stock befanden, mussten die Probanden wegen der Einflüsse von körperlicher Anstrengung auf die hormonellen – und Blutdruckwerte den Fahrstuhl benutzen.

3.3. Pharmakologische Substanzen

Zum eigentlichen Ziel der Studie gehörte die Überprüfung der hormonellen Ansprechbarkeit auf bestimmte Botenstoff-Systeme, nämlich die von Serotonin, Noradrenalin und natürlich Dopamin. Daher wurde neben Bromocriptin (Handelsname Bromocriptin ratiopharm 2.5R) der selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer Citalopram (Cipramil R) und der selektive Noradrenalin-Reuptake-Hemmer Reboxetin (Edronax R) eingesetzt.

Da es für Reboxetin schon eine optimale Dosisbestimmung gab, wurden lediglich für Bromocriptin und Citalopram Vorversuche durchgeführt, um eine ausreichende Hormonantwort mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu erlangen. Dabei traten bei einer einmaligen Dosis von 2,5 mg Bromocriptin Fälle von Übelkeit/ Erbrechen auf, v.a. in Zusammenhang mit Nikotinkonsum, die bei 1,25 mg ausblieben. Aufgrund dieser Tatsache wurde die niedrigere Dosierung gewählt.

Eine genauere Erläuterung von Bromocriptin wurde bereits im Rahmen der Beschreibung des dopaminergen Systems (Kap. 2.2.5.) gegeben; Citalopram und Reboxetin sind nicht Gegenstand dieser Arbeit; deswegen wird an dieser Stelle auf deren Beschreibung verzichtet.

3.4. Versuchsplan

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt als placebokontrollierte Doppelblindstudie im balancierten cross-over-Versuch. D.h. jede Versuchsperson absolvierte vier Versuchstage im Abstand von je einer Woche mit unterschiedlicher Reihenfolge der Medikamente. Die Reihenfolge der Medikamentenbedingungen wurde zwecks Verhinderung von Reihenfolgeeffekten balanciert. Weder Proband noch Versuchsleiter waren über das aktuell gegebene Medikament informiert. Die Medikamente wurden in identischen Kapseln verabreicht. Ebenfalls „blind“ erfolgte auch die Bestimmung der Hormonkonzentrationen.

Jeder Proband erhielt in der Regel einen festen Wochentag, an dem er in 4 aufeinander folgenden Wochen erscheinen musste. An jedem Tag wurden parallel (wg. der zeitlichen Betreuung um 15min. verschoben) 2 Personen untersucht.

3.5. Erhebung der Hormonwerte

Da in dieser Arbeit nur die endokrinen Parameter von Cortisol, Wachstumshormon und Prolaktin von Bedeutung sind, werden diese näher beschrieben. Die für diese Arbeit irrelevanten emotionalen, motivationalen und Testdaten in den apparativen Verfahren werden nicht beschrieben.

3.5.1. Gewinnung des Serums

Anhand eines festen Zeitmusters wurde festgelegt, zu welchen Zeitpunkten die Blutentnahmen stattfinden sollten (s.u.). Nachdem gegen 12.26 Uhr die Braunüle gelegt wurde, schloss sich daran die erste Blutentnahme (BE) mit der Bezeichnung „B0“ an. Um 14.30 erfolgte die nächste BE („B1“), woraufhin in halbstündigen Abständen die jeweils nächste BE folgte („B2“, „B3“ usw.). Um 19 Uhr wurde mit „B10“ die letzte BE durchgeführt und die Braunüle entfernt.

Damit das System nicht durch Blutkoagel verstopfen konnte, lief permanent ein langsamer Strom an isotonem NaCl über den 2. Zugang eines Dreiwegehahns. Über den ersten Zugang wurde das Blut entnommen.

Um Messfehler wegen Verdünnung durch die Kochsalzlösung weitgehend zu vermeiden, wurden bei jeder BE 8ml vorgezogen und verworfen. Daraufhin wurde das zu verwertende Blut entnommen, und zwar 7,5 ml in eine Sarstedt Serum-Monovette (Best.-Nr. 01.1602). Um wiederum eine Verstopfung des Systems zu vermeiden, wurden 4ml Kochsalzlösung nachinjiziert.

Das erhaltene Blut blieb ca. 15 min. bei Zimmertemperatur stehen, bis es zentrifugiert wurde. Dies geschah 10 min lang bei 6000 U/min in einer Beckman-Zentrifuge (Modell TJ-6R). Danach wurde das überstehende Serum abgezogen, davon einmal 600µl sowie 2x 300µl in 3 verschiedene Eppendorf-Cups pipettiert und direkt im Anschluss bei -20 C° tiefgefroren.

3.5.2. Konzentrationsbestimmung von Cortisol

Hierzu wurde sich der DRG Cortisol Mikrotiterplatten-Enzymimmunoassay (BioChem), basierend auf dem Prinzip einer kompetitiven Bindung, bedient. Dabei wird die Serumprobe mit Enzymkonjugatlösung auf einen Mikrotiterstrip pipettiert, welcher mit Antiserum beschichtet ist. Es resultiert eine Konkurrenz von Serum und Konjugat um die freien Bindungsstellen im Antiserum. Die Cortisolkonzentration ist dann umgekehrt proportional zur Menge an gebundenem Enzymkonjugat.

3.5.3. Konzentrationsbestimmung von Prolaktin

Im Rahmen des auf der Sandwich-Technik basierenden DRG Prolaktin MTPL-Enzymimmunoassay der Herstellerfirma BioChem zur Prolaktinkonzentrationsbestimmung (ng/ml) im Serum werden die Proben in mit Antikörper beschichtete Wells gegeben und mit einem Prolaktin-Antiserum enthaltenden Enzymkonjugat inkubiert. Nach Zugabe von Farbentwicklungslösung ergibt sich die Prolaktinkonzentration in der Probe als proportional zur Intensität der Farbentwicklung.

3.5.4. Konzentrationsbestimmung von GH

Zur GH-Konzentrationsbestimmung wurde ebenfalls die monoklonalen, auf Antikörper basierenden Enzymimmunoassay- Kits der DRG (DRG-Instruments GmbH Germany) genutzt.

3.6. Versuchsdurchführung

Die Versuche fanden statt in den Versuchsräumen der Abteilung für Differentielle Psychologie Fachbereich Psychologie der Universität Giessen. Wie oben erwähnt, wurden täglich 2 parallele Untersuchungen durchgeführt. Die dafür vorgesehenen Räume befanden sich zu beiden Seiten des Arbeitsraumes der Untersucher und waren durch kleine Löcher in den Wänden mit diesem Raum verbunden. Durch eben diese Löcher wurden über undurchsichtige, schwarze Schläuche die Blutentnahmen durchgeführt, so dass dem Proband die Blutentnahme nicht gewahr wurde.

Die Versuchsräume waren ausgestattet mit je einem gepolsterten Untersuchungsstuhl mit aufrechter, leicht nach hinten geneigter Lehne (standardisiert). Die i.v.-Zugänge wurden je nach Händigkeit des Probanden an den nicht dominanten Arm positioniert. Über einen Dreivegehahn konnte Blut entnommen und durch eine 0.9%-ige NaCl-Infusion das System freigehalten werden (s.o.).

Vor dem sitzenden Probanden befand sich in jedem Raum ein rollbarer Tisch, der aus Standardisierungsgründen möglichst im Abstand von 63cm positioniert war und auf dem ein Monitor und die Tastatur mit Maus platziert waren.

Das Beleuchtungssystem, welches ebenfalls standardisiert war, bestand aus Neonröhren, welche je nach Sitzausrichtung des Probanden so eingestellt wurden, dass dieser nicht geblendet wurde. Die Fenster waren abgedunkelt, so dass Licht- oder sonstige äußere Einflüsse unterbunden werden konnten.

Raum und Position der einzelnen Probanden wurden über die Versuchstage beibehalten.

Die Versuchsleiter verfügten über Protokollbögen, in welche sie u.a. Händigkeit, Blutdruck, Puls, Infusionsmenge der Kochsalzlösung und sämtliche, vom standardisierten Ablauf abwei-

chenden Vorkommnisse (Art, Zeitpunkt usw.) einzutragen hatten. Dies sollte ermöglichen, eventuelle unerklärliche Hormonabweichungen ggf. nachvollziehen zu können.

Wie oben bereits erwähnt, wurde ein standardisierter Zeitabstand von 1 Woche zwischen den Versuchstagen des einzelnen Probanden eingehalten, um einen vollständigen Abbau der vorher gegebenen Substanz gewährleisten zu können.

Die Probanden nahmen an jedem Versuchstag um 12 Uhr 40 (siehe Tab. 0) ein Standardessen ein, welches über einen Kaloriengehalt von etwa 700 verfügte.

Jeder der 4 Versuchstermine eines Probanden verlief identisch, abgesehen von einigen Fragebögen, die den psychologischen Teil der Studie betrafen.

Die unten dargestellte Tabelle soll den genauen Ablauf eines Versuchstages widerspiegeln. Sie beinhaltet ebenfalls die dem psychologischen Teil zuzuordnenden Zeitpunkte der Fragebögen, um auch hier eventuelle Einflüsse auf das hormonelle Geschehen in Betracht ziehen zu können.

Tabelle 0: Untersuchungsablauf

Zeit		MKSL	Blut	
12.15	Ankunft des Probanden anschl. evtl. Toilettengang			
12.20	Vorversuch Reaktion			
12.26	Auswahl d. Essens anschl. Brauñile legen			BO
12.40	Wecker stellen			
12.40	Mittagessen, 200 ml Wasser			
12.50	Rauchen, anschl. FB			
13.05	Elektroden (EKG, EMG) kleben anschl. habituelle FB (13.20)			
14.23	Toilettengang 5 Minuten anschl. NaCl-Infusion anschießen			
14.30	FB Geld o. Zigarette Wahlentscheidung	(x)		B1
15.00	Medikament/Placebo, FB 200 ml Milch			B2 (Baseline)
15.30				B3
16.00	FB	(x)		B4
16.30				B5
17.00	100 ml Wasser			B6
17.30	FB Wahlentscheidung	(x)		B7
18.00	FB			B8
18.30				B9
19.00	FB	x		B10

(MKSL = mehrdimensionale körperliche Symptomenliste)

(FB = psychologischer Fragebogen)

Bei dem Test „Wahlentscheidung“ handelt es sich um ein Spiel, das die Tendenz zum Belohnungsaufschub erfasst, bei „Geld oder Zigarette“ handelt es sich um ein Verfahren zur Erfassung des aktuellen Rauchbedürfnisses. Beide Verfahren sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Nach dem Punktieren der Vene und Legen des Verweilkatheters wurde die erste Blutentnahme (B0) durchgeführt. Falls es im Rahmen dieser Aktion zu einer vagal induzierten hypotonen Krise kam, wurde der Versuch abgebrochen und der Proband zu einem anderen Termin wieder einbestellt. Es waren maximal 2 Stechversuche erlaubt, gelang die Venenpunktion dennoch nicht, kam es ebenfalls zum Versuchsabbruch.

Das Legen des Verweilkatheters sowie die Einnahme der Mahlzeit wurden absichtlich auf diesen frühen Zeitpunkt gelegt, um speziell die Cortisolantwort auf die Venenpunktion, Stress und die Essenseinnahme abzugrenzen von den durch die Medikamente provozierten Hormonantworten.

Postprandial rauchten die Probanden im angrenzenden Treppenhaus eine Zigarette mit gleichem Wert an Kondensat und Nikotin (0,9 und 12mg), um einen evtl. unterschiedlichen Effekt auf die Ansprechbarkeit der Transmittersysteme zu vermeiden.

Die Probanden durften natürlich während der Untersuchungszeit nicht schlafen, um diesbezügliche Einflüsse auf die Botenstoff-Systeme auszuschließen

Zur Messung von EKG und Lidschlagrate (EMG) wurden Elektroden auf Brust (ggf. rasiert) und den infraorbitalen Hautbereich (über den Morbus orbicularis oculi) der Probanden geklebt. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Um etwa kurz vor 14.30 Uhr nahmen die Probanden platz, die zweite Blutentnahme wurde durchgeführt und die Infusion angeschlossen. Um 15 Uhr wurde die jeweilige Substanz in Form einer Kapsel appliziert. Der weitere Ablauf kann der oben dargestellten Tabelle 0 entnommen werden.

Die 10. und letzte BE wurde um 19 Uhr durchgeführt.

Zum Abschluss wurden erneut Blutdruck und Puls gemessen. Dem Probanden wurde ein Snack angeboten und er wurde entlassen.

3.7. Responsivitätsmaß

Zum einen wegen interindividuell unterschiedlicher Basalwerte der Hormone, zum weiteren wegen zirkadianer Rhythmik einiger beteiligter Hormonsysteme (siehe theoretischer Teil), wurde im Vorfeld der Untersuchung als Baseline-Wert der Blutwert zum Zeitpunkt der

Medikamentengabe (=t₂) festgelegt, um unverfälschte Hormonantworten ermitteln zu können. Dieser Wert galt im Weiteren als Referenzwert sämtlicher erhobenen Response-Werte.

Dieser Messzeitpunkt lag also etwa 2 ½ h nach dem Legen der Brauniule und mehr als 2 h nach dem Essen und der letzten Zigarette.

Das für diese Arbeit genutzte Responsivitätsmaß wurde ermittelt aus der Summe der jeweiligen Hormonkonzentrationen der Zeitpunkte zwischen Baselinemessung und der letzten Blutentnahme (B10), geteilt durch die Anzahl der Blutentnahme zwischen B2 und B10(=8) abzüglich des Wertes der Baseline (t₂). Es wird definiert als die mittlere, ausgangswert-korrigierte Hormonreaktion über das festgelegte Zeitintervall.

Dieses Maß wurde unter Bromocriptin und Placebo für jedes der drei Hormone ermittelt. Durch Subtraktion des unter Placebo ermittelten Maßes von dem unter Bromocriptin gewonnenen konnte auch die Nettowirkung des Medikamentes berechnet werden. Um dieses Maß später mit qualitativen Maßen in Zusammenhang zu bringen, wurden diese „Response“-Maße für Bromocriptin, Placebo und die Differenz Bromocriptin-Placebo zusätzlich mediandichotomiert.

3.8. Mehrdimensionale körperliche Symptomenliste (MKSL)

Die MKSL nach Janke et al. (1984) wird sehr häufig in der Anaesthesie und in Medikamentenstudien eingesetzt und erfragt die subjektiven Erfahrungen des Patienten zu mehreren Funktionssystemen des Körpers (Herz-Kreislauf-System, Thermoregulation, gastro-intestinales System, Schmerzempfinden). Z.B. eruierten Gerlach et al. (2002) mit Hilfe der MKSL den Erfolg einer Praemedikation durch die Gabe von Opipramol im Vergleich zu Placebo in einem Doppelblindversuch an 24 Testpersonen am Abend vor der Operation.

3.9. Statistische Auswertung

1. Um die Wirksamkeit der Bromocriptingabe im Vergleich zu Placebo auf die drei Hormone Prolaktin, Wachstumshormon und Cortisol zu testen, wurde eine Varianzanalyse mit dem 1. Messwiederholungsfaktor Substanz (Bromocriptin/ Placebo) und den 10 Messzeitpunkten als 2. Messwiederholungsfaktor gerechnet.

2. Obwohl hierin der Haupteffekt ja bereits Niveauunterschiede zwischen Bromocriptin und Placebo ausweist, wurde zusätzlich der Responsewert jedes Hormons unter Verum und Placebo mit Hilfe des paarweisen t-Tests geprüft, da potentielle Ausgangswertunterschiede bei der Beurteilung des Reaktionsvergleichs ausgeklammert werden sollten.

3. Um den Zusammenhang zwischen den Hormonreaktionswerten zu prüfen, und zugleich um festzustellen, ob sich dieser Zusammenhang auch in unstimuliertem Zustand findet, wurden die oben beschriebenen Responsewerte der drei Hormone unter Bromocriptin und unter Placebo jeweils paarweise miteinander korreliert. Ebenso wurden noch einmal die Placebo-bereinigten Bromocriptin-Responsewerte korreliert, um zu testen, ob überhaupt durch die Stimulation gleichsinnige Hormonantworten postuliert werden können.

4. Die als Nebenwirkung von Bromocriptin in Frage kommenden körperlichen Symptome wurden zunächst zu 5 Symptomen kombiniert (Herzklopfen, Wärmegefühl, Kältegefühl, Mundtrockenheit, Übelkeit/ Magenverstimmung), wobei Magen-Darm-Symptome, Kälte- und Wärmegefühl jeweils aus zwei Einzelsymptomen zusammengesetzt waren. Da sich hierbei sehr linksschiefe Häufigkeitsverteilungen ergaben, wurden diese 5 Merkmale dichotomiert als nicht vorhanden (=0) und leicht bis stark ausgeprägt (1-4). Lediglich bei dem Symptom Wärmegefühl wurde nicht und leicht (0 bis 1) zusammengefasst, um eine ausgeglichene Häufigkeitsverteilung zu gewinnen.

5. Diese dichotomierten Werte wurden mit Hilfe des χ^2 Tests auf Unterschiede unter Placebo und Verum verglichen.

6. Der Zusammenhang zwischen den dichotomierten körperlichen Symptomen und der quantitativen Hormonantwort wurde mit Hilfe der nicht-parametrischen Korrelation nach Spearman geprüft.

7. Zusätzlich erfolgte eine Gegenüberstellung der dichotomierten subjektiven Symptome und den dichotomierten Hormonresponse-Werten der drei Hormone unter Placebo und unter Bromocriptin getrennt, mit Hilfe von χ^2 -Tests, deren Ergebnisse jedoch nur als Ergänzung im Anhang (Tab. 22-51) zu finden sind.

Im Rahmen der Dichotomisierung der Hormonantworten wurden folgende cut-off-points für die Festlegung der Mediane gewählt, welche unter der jeweiligen Bedingung aussagen, ab

welcher Konzentration des gemessenen Hormons die Einteilung in low-response bzw. high-response erfolgte. (vergl. Tab. 1).

Tab. 1: „Cut-Off-Points“ im Rahmen der Dichotomisierung der Hormonsummenmaße

Placebo	Bromocriptin
'Median Cort-Plac (((t3 bis t10) : t8) - t2)' . 1 'low <= -3,62' 2 'high > -3,62'.	'Median Cort-Bromo ((t3 bis t10) : 8) - t2' . 1 'hi >= -4,95' 2 'lo < -4,95'.
'Median GH-Plac (((t3 bis t10) : t8) - t2)' . 1 'low <= 0,59' 2 'high > 0,59'	'Median GH-Bromo ((t3 bis t10) : 8) - t2' . 1 'hi >= 1,09' 2 'lo < 1,09'
'Median PRL-Plac (((t3 bis t10) : t8) - t2)' . 1 'low < 0,14' 2 'high >= 0,14'.	'Median PRL-Bromo ((t3 bis t10) : 8) - t2' . 1 'low >= -1,48' 2 'high < -1,48'.

t = Meßzeitpunkt

4. Ergebnisse

4.1. Die Antwort der Hormone auf die Stimulation mit Bromocriptin

Als erstes soll nun geprüft werden, ob die applizierte Substanz überhaupt einen messbaren Unterschied des hormonellen Verlaufes über die gemessene Zeit bewirken konnte.

Der Verlauf jedes Hormons wird jeweils dargestellt über die Messzeitpunkte t_1 -10 (-30 min., 0, +30 min., +60 min...+240 min), auf der X-Achse abgetragen. Die Baseline wurde, wie im Teil der Methodik bereits erwähnt, als Messzeitpunkt t_2 (0 min, d.h. bei Medikamentenapplikation, roter Pfeil) festgelegt.

Auf der Y-Achse jeweils ablesbar ist der Konzentrationswert eines jeden Hormons, in ng/ml (vgl. Abb. 3 für Prolaktin).

4.1.1. Prolaktin (PRL)

Im Folgenden (Abb.3) werden die Hormonantworten auf Placebo/ Verum von PRL im Vergleich dargestellt, während die entsprechenden Ergebnisse der Varianzanalyse in Tabelle 2 aufgeführt sind.

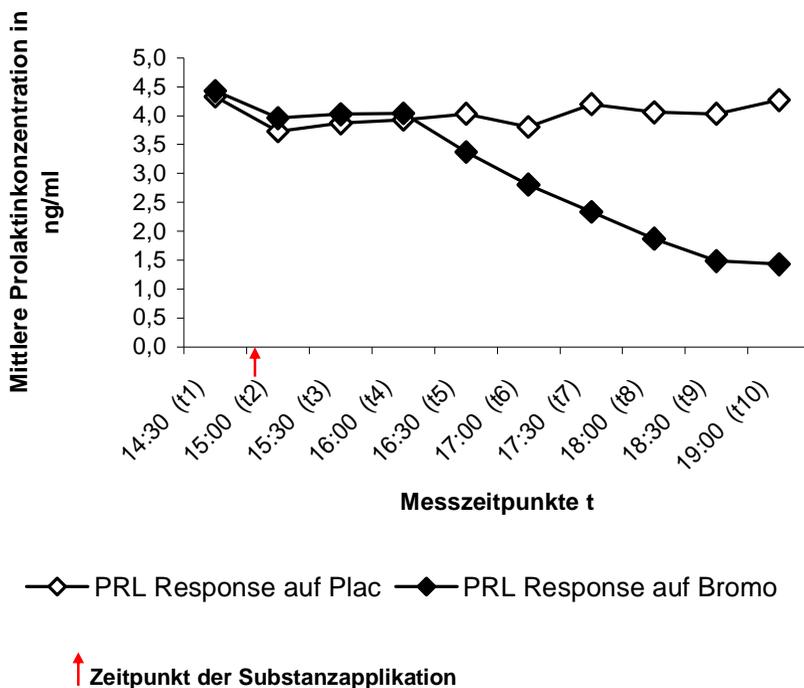


Abb.3: Mittelwerte der Prolaktinkonzentrationen unter der Placebo- und Bromocriptinbedingung

Tab. 2: Ergebnisse der Varianzanalyse der Bromocriptin- vs. Placeboeffekte für die Prolaktinkonzentration

Einflußgröße	F	df	p
Substanz	54,517	1/ 33	< 0,001
Zeit	42,735	9/ 297	< 0,001
Substanz x Zeit	43,139	9/ 297	< 0,001

Somit bewirkt Bromocriptin eine hochsignifikante Absenkung der gemessenen Prolaktinproduktion im Vergleich zum Prolaktinniveau unter Placebo ($F=54,517$; $p<0,001$), was ebenfalls durch den t-Test für den Vergleich zwischen den beiden Baseline-bereinigten Responsewerten bestätigt wurde ($t=-8,024$, $p<0,001$) (Bromocriptin $M = -1,44 \pm 0,168$; Placebo $M = 0,282 \pm 0,135$). Ebenfalls hochsignifikant stellt sich die Wechselwirkung zwischen Substanz und Zeitfaktor dar; der Verlauf der Hormonkurve unter der Placebobedingung unterscheidet sich deutlich von dem unter der Verumbedingung.

4.1.2. Wachstumshormon (GH)

Es folgt die Darstellung der Hormonantwort des GH in Analogie zu den Ergebnissen zu PRL (Abb.4: Placebo- und Bromocriptinwerte und Tab.3 mit den zugehörigen Werten der Varianzanalyse)

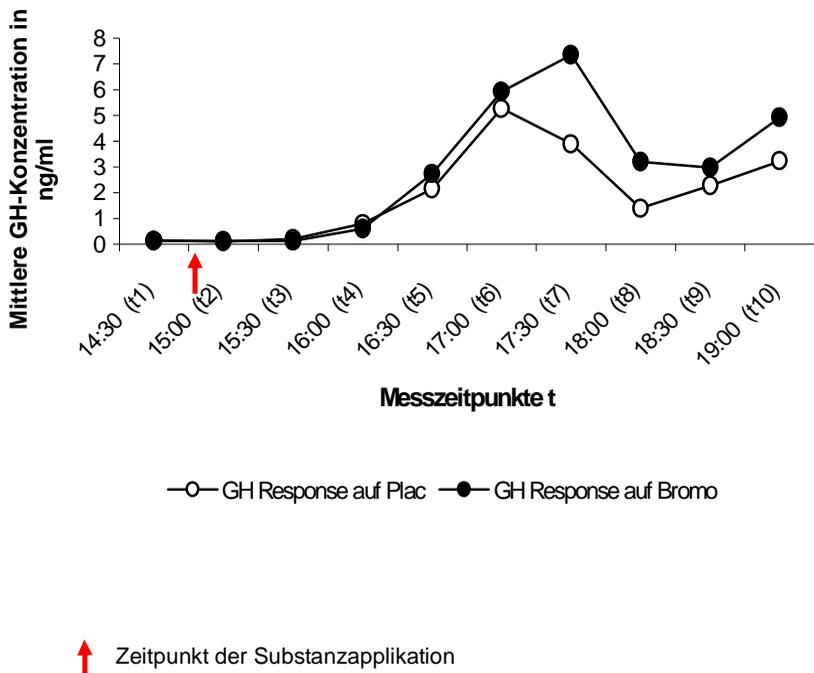


Abb.4: Mittelwerte der GH-Konzentrationen unter Placebo- und Bromocriptinbedingung

Tab. 3: Ergebnisse der Varianzanalyse von Bromocriptin vs. Placebo für die GH-Konzentration

Einflußgröße	F	df	p
Substanz	2,105	1/ 33	0,156
Zeit	7,192	9/ 297	< 0,001
Substanz x Zeit	0,76	9/ 297	0,703

Der in der Abbildung sichtbare Niveauunterschied nach Bromocriptinapplikation im Vergleich zu der Placebobedingung ergab insgesamt keine generellen signifikanten Unterschiede in der Messung der GH-Antwort ($F=2,105$; $p=0,156$) in der Varianzanalyse, und ein ähnliches Ergebnis für den Responsewert im t-Test (M Bromocriptin = $3,24 \pm 0,693$; M Placebo = $2,33 \pm 0,769$; $t = 1,387$; $p = 0,175$). Der Zeitfaktor erbrachte wiederum einen hochsignifikanten Einfluss auf den Verlauf der Hormonantwort von GH ($F=7,192$; $p<0,001$). Dieser kommt durch den starken Anstieg zwischen 16.30 Uhr und 18.00 Uhr zustande. Allerdings dokumentiert sich der frühere Gipfel unter Placebo nicht in einer signifikanten Wechselwirkung ($F = 0,76$; $p = 0,73$).

Auf diesen ungewöhnlichen Verlauf auch unter Placebo (ab 16.00 Uhr) wird in der Diskussion näher eingegangen.

4.1.3. Cortisol

Die Verlaufskurven von Cortisol unter Placebo und Bromocriptin gibt Abb. 5 und die Ergebnisse der entsprechenden Varianzanalyse Tab. 4 wieder.

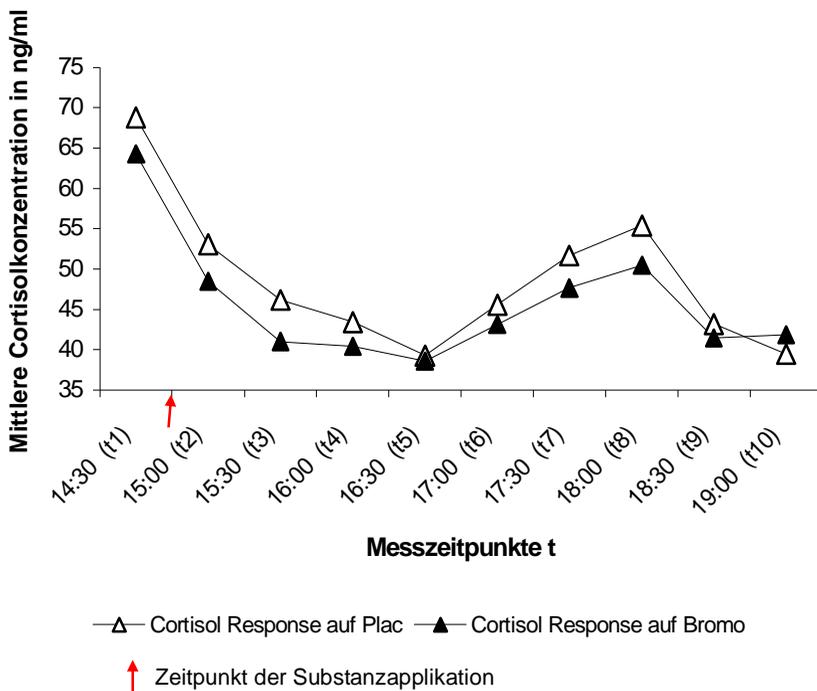


Abb.5: Mittelwerte der Cortisolkonzentrationen unter der Placebo- und der Bromocriptinbedingung

Tab. 4: Ergebnisse der Varianzanalyse von Bromocriptin vs. Placebo für die Cortisol-Konzentration

Einflussgröße	F	df	p
Substanz	2,631	1/ 32	0,115
Zeit	15,445	9/ 288	< 0,001
Substanz x Zeit	0,375	9/ 288	0,946

Sowohl in der Varianzanalyse als auch im t-Test zwischen den summierten Responsemaßen ergab die Bromocriptin-Applikation keine signifikanten Effekte ($F=2,631$; $p=0,115$; $t = 0,144$, $p = 0,88$; $M \text{ Bromocriptin} = -7,42 \pm 3,589$; $M \text{ Placebo} = -8,12 \pm 4,216$), wogegen der Zeitfaktor offenbar einen hoch signifikanten Einfluss auf den Hormonverlauf hat ($F=15,445$; $p<0,001$). Auch hier ergibt sich ein ungewöhnlicher Anstieg des Hormons unter den beiden Bedingungen (diesmal ab 16.30 Uhr), der zu diskutieren ist.

4.2. Zusammenhang zwischen den 3 Hormonsystemen unter der Placebobedingung

Die folgende Tabelle 5 gibt die Korrelationen der 3 Hormonresponsemaße unter der Placebobedingung wieder.

Tab.5: Die Korrelationen der Hormonresponsemaße unter Placebo

			Korrelationen		
			GH_GP2 GH Plac ((Summe t3 bis t10):8)-t2	COR_CP2 Cort Plac ((Summe t3 bis t10):8)-t2	PRL_PP2 PRL Plac ((Summe t3 bis t10):8)-t2
GH_GP2 GH Plac ((Summe t3 bis t10):8)-t2	Korrelation nach Pearson		1	,008	-,045
	Signifikanz (2-seitig)		,	,964	,797
	N		35	35	35
COR_CP2 Cort Plac ((Summe t3 bis t10):8)-t2	Korrelation nach Pearson		,008	1	,258
	Signifikanz (2-seitig)		,964	,	,135
	N		35	35	35
PRL_PP2 PRL Plac ((Summe t3 bis t10):8)-t2	Korrelation nach Pearson		-,045	,258	1
	Signifikanz (2-seitig)		,797	,135	,
	N		35	35	35

Wie der Tabelle 5 zu entnehmen ist, sind unter der Placebobedingung zwischen den 3 Hormonresponsemaßen keine signifikanten Zusammenhänge erkennbar.

4.3. Zusammenhang zwischen den 3 Hormonsystemen unter der Bromocriptinbedingung

Die folgende Tabelle 6 gibt die Korrelationen der Hormonresponsemaße unter der Verumbedingung wieder:

Korrelationen

		GH_GB2 GH Bromo ((Summe t3 bis t10):8)-t2	CORT_CB2 Cort Bromo ((Summe t3 bis t10):8)-t2	PRL_PB2 PRL Bromo ((Summe t3 bis t10):8)-t2
GH_GB2 GH Bromo ((Summe t3 bis t10):8)-t2	Korrelation nach Pearson	1	-,522**	-,405*
	Signifikanz (2-seitig)	,	,002	,016
	N	35	34	35
CORT_CB2 Cort Bromo ((Summe t3 bis t10):8)-t2	Korrelation nach Pearson	-,522**	1	,356*
	Signifikanz (2-seitig)	,002	,	,039
	N	34	34	34
PRL_PB2 PRL Bromo ((Summe t3 bis t10):8)-t2	Korrelation nach Pearson	-,405*	,356*	1
	Signifikanz (2-seitig)	,016	,039	,
	N	35	34	35

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Eine hoch signifikant negative Korrelation ergibt sich trotz nicht signifikanter Cortisolanstiege zwischen GH und Cortisol (Korrelation nach Pearson $\rho = -0,522$; $p=0,002$). Dies besagt, dass Personen, die insgesamt auf Bromocriptin einen starken GH-Anstieg aufweisen, eher schwach mit Cortisol reagieren.

Das GH-System korreliert auch signifikant negativ mit der Prolaktinantwort (Korrelation nach Pearson $\rho = -0,405$; $p=0,016$), d.h. offenbar ist trotz der insgesamt schwächeren GH-Reaktion diese bei denselben Personen ausgeprägt, die auch eine stärkere PRL-Absenkung zeigen.

Eine positive Korrelation besteht zwischen Cortisol und Prolaktin (Korrelation nach Pearson $\rho = 0,356$, $p=0,039$).

Insgesamt bestehen unter dopaminergem Stimulation offensichtlich Zusammenhänge, die unter Normalbedingungen nicht vorhanden sind, was weiterer Bestand des Diskussionsteils sein wird.

4.4. Prüfung körperlicher Nebenwirkungen der dopaminergen Stimulation im Vergleich mit Spontansymptomen unter Placebo

Zur Klärung der Frage, ob die niedrige Dosis von Bromocriptin von 1,25mg immer noch zu typischen, messbaren Nebenwirkungen der dopaminergen Substanz führt, wurden folgende 5 relevanten Symptomenbereiche gewählt, die mittels der mehrdimensionalen körperlichen Symptomenliste (MKSL) erfragt wurden: Herzklopfen (bestehend aus 1 Item), Wärme (zusammengesetzt aus Hitzegefühl und heiße Wangen)/ Kältegefühl (Items kalte Finger-/ Zehenspitzen und Frieren), Mundtrockenheit (1 Item), Missempfindungen Magen/ Übelkeit (Items körperliches Unwohlsein und Übelkeit). Die potenziellen Effekte auf das Brechzentrum wurden durch die Kombination der Items Übelkeit und Magenbeschwerden erfasst und die anticholinerge Wirkung durch das Item Mundtrockenheit.

Wegen der bekannten Angriffspunkte von Dopamin am Herz-/ Kreislaufsystem bzw. dem peripheren Gefäßsystem wurde das Herzklopfen und Wärme- bzw. Kältegefühl als zu untersuchende Parameter ausgewählt.

Die subjektiven Symptome am Ende der Untersuchung (Messzeitpunkt t10, 19.00 Uhr) wurden unter Bromocriptin und Placebo verglichen, um zu testen, ob die Symptome als Nebenwirkungen der Substanz anzusehen sind oder in gleicher Häufigkeit bzw. sogar bei denselben Probanden unter Placebo als persönlichkeitspezifisches Merkmal allgemeiner Klagsamkeit auftreten. Daher werden im Folgenden zu jeder einzelnen Nebenwirkung zuerst die Häufigkeitsverteilungen unter Bromocriptin denen unter Placebo zur Übersicht gegenübergestellt, wobei als Basis für den Vergleich der MKSL-Symptome die dichotomierte Version der Symptome verwendet wurde. Die Originalhäufigkeiten sind dazu abgebildet, um nebeneinander Bromocriptin und Placebo rein deskriptiv aufzulisten und zu zeigen, wo dichotomiert wurde.

4.4.1. Häufigkeiten der Nebenwirkungssymptome unter der Bromocriptin- bedingung im Vergleich zu denen unter der Placebobedingung

Tab.6-20 geben die Häufigkeitsverteilungen der Ausprägungen der einzelnen Symptome im Vergleich zwischen der Placebo- zu der Bromocriptinbedingung wieder

Da Bromocriptin als Dopaminagonist potenziell stimulierend auf das Herz wirken kann, sowohl was die Herzfrequenz, die Kontraktion des Myokards als auch die Überleitungsgeschwindigkeit betrifft (siehe auch Kapitel 5.4.), wurde dieses Symptom zur Überprüfung von möglichen Nebenwirkungen der Substanz gewählt.

Tab.6 und 7: Herzklopfen unter Placebo und Bromocriptin im Vergleich der Ausprägungen der Grundhäufigkeiten; Tab. 8: Zusammenhang des dichotomierten Symptoms Herzklopfen unter Bromocriptin und Placebo

Tab. 6 : Herzklopfen unter Placebo

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 gar nicht	26	74,3	74,3	74,3
1 sehr schwach	4	11,4	11,4	85,7
2 schwach	2	5,7	5,7	91,4
3 etwas	1	2,9	2,9	94,3
4 ziemlich	2	5,7	5,7	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tab. 7: Herzklopfen unter Bromocriptin

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 gar nicht	28	80,0	80,0	80,0
1 sehr schwach	2	5,7	5,7	85,7
2 schwach	2	5,7	5,7	91,4
3 etwas	2	5,7	5,7	97,1
4 ziemlich	1	2,9	2,9	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tabelle 8: Zusammenhang von Herzklopfen unter Placebo und Bromocriptin

(Frequenzen der dichotomierten Symptome)

Herzklopfen Bromocriptin	Herzklopfen Placebo		
	nein	ja	Gesamt
nein	25	3	28
ja	1	6	7
Gesamt	26	9	35

χ^2 n. Pearson = 16,49; p=0,001

Sowohl unter der Placebo- als auch unter der Bromocriptinbedingung sind die subjektiv wahrgenommenen Symptome Herzklopfen kaum vorhanden. Über 85% der Probanden beschrieben unter beiden Bedingungen gar keine bzw. sehr schwache Ausprägungen des Symptoms (Tab. 6 und 7). Dementsprechend äußerten 28 Probanden unter Bromocriptin gegenüber 26 unter der Placebobedingung kein Herzklopfen und es besteht mit einem χ^2 von 16,49 offensichtlich der Anschein, dass es sich um dieselben Individuen handelt, die sich unter beiden Bedingungen zu der gleichen Antwort hinsichtlich der Symptomatik äußerten, mit p=0,001 ein hochsignifikanter Zusammenhang bzw. kein Bromocriptin -induzierter Effekt (Tab. 8).

Wegen der Prüfung der gleichen Organsysteme auf gegensätzliche Auswirkungen auf die Befindlichkeit der Personen werden im Folgenden die Symptome Wärme- und Kältegefühl zusammen beschrieben.

Durch die o.g. Effekte auf das vaskuläre System können in einigen Fällen durch Vasodilatation bzw. -konstriktion auch Wärme- oder Kältegefühle auftreten, die bei unseren Probanden aus je 2 Items zusammengestellt sind und daher etwas häufiger nachweisbar waren.

Tab. 9 und 10: Wärmegefühl unter Placebo und Bromocriptin im Vergleich der Ausprägungen der Grundhäufigkeiten; Tab. 11: dichotomierte Darstellung des Symptoms unter Bromocriptin und Placebo

Tab. 9: Wärmegefühl unter Bromocriptin

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	9	25,7	25,7	25,7
,50	6	17,1	17,1	42,9
1,00	3	8,6	8,6	51,4
1,50	2	5,7	5,7	57,1
2,00	9	25,7	25,7	82,9
2,50	2	5,7	5,7	88,6
3,00	2	5,7	5,7	94,3
4,50	1	2,9	2,9	97,1
5,00	1	2,9	2,9	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tab. 10: Wärmegefühl unter Placebo

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	8	22,9	22,9	22,9
,50	3	8,6	8,6	31,4
1,00	6	17,1	17,1	48,6
1,50	5	14,3	14,3	62,9
2,00	8	22,9	22,9	85,7
2,50	2	5,7	5,7	91,4
3,00	1	2,9	2,9	94,3
5,50	2	5,7	5,7	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tabelle 11: Zusammenhang von Wärmegefühl unter Placebo und Bromocriptin

(Frequenzen der dichotomierten Symptome)

Wärmegefühl Bromocriptin	Wärmegefühl Placebo		
	nein	ja	Gesamt
nein	13	5	18
ja	4	11	15
Gesamt	17	16	33

χ^2 n. Pearson: 6,798; p = 0,009

Etwa die Hälfte der Probanden gab unter den beiden Bedingungen ein Wärmegefühl an. Zu erkennen sind die Schwerpunkte bei der Ausprägung 0 und 2,0 unter den beiden Bedingungen. Ebenfalls die kumulierten Prozente steigen fast parallel an, so dass unter Bromocriptin keine auffälligen Unterschiede zu der Placebobedingung auszumachen sind. Deswegen fällt auch bei der Gegenüberstellung des dichotomierten Symptoms Wärmegefühl unter den beiden Bedingungen der χ^2 Test signifikant aus ($\chi^2=6,798$ p = 0,009), da 13 von 18 resp. 11 von 16 Probanden unter Verum und Placebo identische Angaben machten (Tab.11). D.h., die Substanz führt auch bei Wärmegefühl nicht zu einer Änderung der Symptomatik im Vergleich zu der Placebobedingung. Wiederum scheinen die gleichen Probanden dieselben Symptome zu verspüren.

Tab. 12 und 13: Kältegefühl unter Placebo und Bromocriptin im Vergleich der Ausprägungen der Grundhäufigkeiten; Tab. 14: Zusammenhang des dichotomierten Symptoms unter Bromocriptin und Placebo

Tab. 12: Kältegefühl unter Placebo

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	18	51,4	51,4	51,4
,50	2	5,7	5,7	57,1
1,00	5	14,3	14,3	71,4
1,50	2	5,7	5,7	77,1
2,00	3	8,6	8,6	85,7
3,00	4	11,4	11,4	97,1
3,50	1	2,9	2,9	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tab. 13: Kältegefühl unter Bromocriptin

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	17	48,6	48,6	48,6
,50	2	5,7	5,7	54,3
1,00	6	17,1	17,1	71,4
1,50	2	5,7	5,7	77,1
2,00	1	2,9	2,9	80,0
2,50	5	14,3	14,3	94,3
4,00	2	5,7	5,7	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tabelle 14: Zusammenhang von Kältegefühl unter Placebo und Bromocriptin

(Frequenzen der dichotomierten Symptome)

Kältegefühl Bromocriptin	Kältegefühl Placebo		
	nein	ja	Gesamt
nein	12	5	17
ja	6	12	18
Gesamt	18	17	35

χ^2 n. Pearson: 4,86; p = 0,028

Bei ca. 40-50% der Fälle wurde Kältegefühl beschrieben, Wärmegefühl noch häufiger.

Ca. die Hälfte der Probanden gaben keine Kältegefühle unter beiden Bedingungen an. Die andere Hälfte verteilt sich ähnlich gleichmäßig mit leichten Schwerpunkten bei 1,0 und 2,5 auf der Skala der Symptomausprägungen. Auch hier finden sich im Vergleich beider Bedingungen kaum Unterschiede.

In der Tab. 14 ist erkennbar, dass die Anzahl der Angaben von Kältegefühl annähernd gleich häufig unter Bromocriptin und Placebo ist (18 resp. 17) und dass dies auch wieder überzufällig bei den gleichen Probanden der Fall ist, so dass ein signifikanter Zusammenhang mit einem χ^2 von 4,86 $p=0,028$ resultiert.

Eine weitere bekannte Nebenwirkung von Bromocriptin ist die Mundtrockenheit. Ob diese durch direkte anticholinerge Effekte der Substanz entsteht, oder eventuell das Überwiegen sympathomimetischer Wirkungen ausschlaggebend ist, scheint nicht vollständig geklärt. Jedenfalls ist dieses Symptom eines der am häufigsten beklagten unter der Bromocriptinmedikation.

Tab. 15 und 16: Mundtrockenheit unter Placebo und Bromocriptin im Vergleich der Ausprägungen der Grundhäufigkeiten; Tab. 17: Zusammenhang des dichotomierten Symptoms unter Bromocriptin und Placebo

Tab. 15: Mundtrockenheit unter Placebo

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 gar nicht	23	65,7	65,7	65,7
1 sehr schwach	5	14,3	14,3	80,0
2 schwach	3	8,6	8,6	88,6
3 etwas	2	5,7	5,7	94,3
4 ziemlich	2	5,7	5,7	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tab. 16: Mundtrockenheit unter Placebo

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 gar nicht	22	62,9	62,9	62,9
1 sehr schwach	7	20,0	20,0	82,9
2 schwach	4	11,4	11,4	94,3
3 etwas	2	5,7	5,7	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tabelle 17: Zusammenhang von Mundtrockenheit unter Placebo und Bromocriptin
(Frequenzen der dichotomierten Symptome)

Mundtrockenheit Bromocriptin	Mundtrockenheit Placebo		Gesamt
	nein	ja	
nein	17	6	23
ja	5	7	12
Gesamt	22	13	35

χ^2 n. Pearson: 3,512 p = 0,012

Eine starke Übereinstimmung der Symptomfrequenzen zwischen der Placebo- und der Bromocriptinbedingung wird auch hier deutlich.

Die Mundtrockenheit konnte nach der einmaligen Gabe von Bromocriptin bei den Versuchspersonen in ca. 35% der Fälle gefunden werden, also nur diskret häufiger als unter der Placebobedingung (Tab. 20 und 21). Dementsprechend stellt sich auch das dichotomierte Verteilungsmuster (Tab. 22) dar, in dem unter Verum gegenüber Placebo (12 resp. 13) wiederum annähernd die gleiche Häufigkeitsverteilung widerspiegelt wird. Auch hier ist der χ^2 -Test mit p= 0,012 signifikant, d.h. wiederum sind es dieselben Personen, die vorwiegend unter Placebo und Verum die gleichen Angaben machen.

Durch die dopaminergen Effekte auf die Area postrema (siehe 2.2.4.) ist eine weitere bekannte Nebenwirkung der Substanz die Induktion von Übelkeit/ Erbrechen.

Tab. 18 und 19: Missempfindungen Magen/ Übelkeit unter Placebo und Bromocriptin im Vergleich der Ausprägungen der Grundhäufigkeiten; Tab. 20: Zusammenhang des dichotomierten Symptoms unter Bromocriptin und Placebo

Tab. 18: Übelkeit unter Bromocriptin

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	23	65,7	65,7	65,7
,50	4	11,4	11,4	77,1
1,00	3	8,6	8,6	85,7
1,50	4	11,4	11,4	97,1
3,00	1	2,9	2,9	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tab. 19: Übelkeit unter Placebo

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig ,00	19	54,3	54,3	54,3
,50	7	20,0	20,0	74,3
1,00	2	5,7	5,7	80,0
1,50	3	8,6	8,6	88,6
2,00	2	5,7	5,7	94,3
2,50	1	2,9	2,9	97,1
3,00	1	2,9	2,9	100,0
Gesamt	35	100,0	100,0	

Tabelle 20: Zusammenhang von Missempfindungen des Magens/ Übelkeit unter Placebo und Bromocriptin

(Frequenzen der dichotomierten Symptome)

Übelkeit/ Magen Bromocriptin	Übelkeit/ Magen Placebo		Gesamt
	nein	ja	
nein	16	7	23
ja	3	9	12
Gesamt	19	16	35

χ^2 n. Pearson: 6,311; p = 0,012

Auch das Auftreten von Missempfindungen des Magens bzw. Übelkeit wurde von den Probanden unter Placebo im Vergleich mit Bromocriptin ähnlich häufig beschrieben (16 unter Placebo resp. 12 unter Bromocriptin). Daher besteht auch hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Bedingungen ($p=0.012$), was die Aussage zulässt, dass Bromocriptin nach einmaliger Applikation von 1,25mg zu keiner Zunahme der gastrointestinalen Beschwerden führt.

4.4.2. Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den MKSL-Symptomen und den Hormonreaktionen

Zunächst wurden die Korrelationen der dichotomierten Symptome mit den quantitativen Hormonreaktionen unter Placebo und Bromocriptin berechnet.

Die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen und den Hormonen unter den Bedingungen Placebo bzw. Verum sind zu rein deskriptiven Zwecken im Anhang als Vierfeldertafeln Tab. 22-51 eingehend dargestellt.

Zusätzlich wurden für die Zusammenhangsanalysen zwischen subjektiven Missempfindungen und den Hormonantworten noch einmal Rangkorrelationen nach Spearman mit den Placebo-korrigierten Hormonreaktionswerten auf Bromocriptin berechnet, um den „Nettoeffekt“ der Bromocriptin-induzierten Hormonreaktionen zu prüfen (Anhang Tab. 52).

Zunächst werden die Korrelationen der einzelnen Nebenwirkungen mit den einzelnen Hormonen unter den beiden Bedingungen getrennt in folgender Tabelle 21 gegenübergestellt.

Tab. 21: Rangkorrelationen nach Spearman zwischen den quantitativen Hormonresponsemaßen auf Bromocriptin und auf Placebo mit den korrespondierenden dichotomierten Nebenwirkungssymptomen der MKSL (n=35)

Hormon-antwort	Bedingung	Mundtrockenheit	Herzklopfen	Missempfindung Magen/ Übelkeit	Kältegefühl	Wärmegefühl
COR	Bromo.	-0,107	0,033	-0,056	0,033	0,183
	Placebo	-0,304	-0,097	0,057	-0,238	0,280
GH	Bromo.	0,179	-0,255	-0,006	-0,028	-0,142
	Placebo	-0,220	0,026	0,003	0,173	-0,411*
PRL	Bromo.	-0,072	0,191	0,054	0,096	0,023
	Placebo	-0,064	0,000	0,176	0,054	0,000

* = signifikant auf dem 5% Niveau

Nur zwischen der GH-Reaktion und dem Wärmegefühl gab es einen signifikanten Zusammenhang, jedoch nur unter Placebo: je geringer die GH-Reaktion unter nicht stimulierter Bedingung, desto höher war das subjektive Gefühl von Wärme. Unter Bromocriptin allerdings geht dieser Zusammenhang offensichtlich verloren, weil durch die dopaminerge Stimulation in die Thermoregulation eingegriffen wurde.

Dies dokumentierte sich in der Korrelation mit den Placebo-korrigierten Werten ebenfalls in einem signifikant negativen Zusammenhang von $\rho = -0,436$ $p = 0,009$ (siehe Anhang, Tab. 52). D.h. die Relation unter Placebo setzt sich hier durch, obwohl die MKSL-Werte unter Bromocriptin herangezogen wurden.

Dies wird weiterhin Thema der Diskussion sein. Keiner der übrigen Korrelationskoeffizienten war signifikant.

5. Diskussion

Dopaminerge Stimulation und ihre Auswirkungen auf die Hormonsysteme

5.1.1. Prolaktin unter dopaminerger Stimulation

Wie eingangs erwähnt, stellt Dopamin als PIF („prolactin inhibiting factor“, Shin et al., 1987) sozusagen den regulatorischen Gegenpart zum Prolaktin dar. Dies stellte sich auch in den Ergebnissen unseres Bromocriptin-Challenge-Tests wieder heraus. Der Mittelwert der Prolaktinkonzentrationen sämtlicher Probanden war gegenüber dem unter der Placebo-Bedingung deutlich geringer. Die unten dargestellte Abbildung 6 soll dies noch einmal an Hand des Vergleiches zwischen dem Prolaktinverlauf unter Placebo und der Placebo-korrigierten Prolaktinkurve unter Bromocriptin verdeutlichen und auch den signifikanten Haupteffekt der Zeit auf den Prolaktinverlauf verbildlichen.

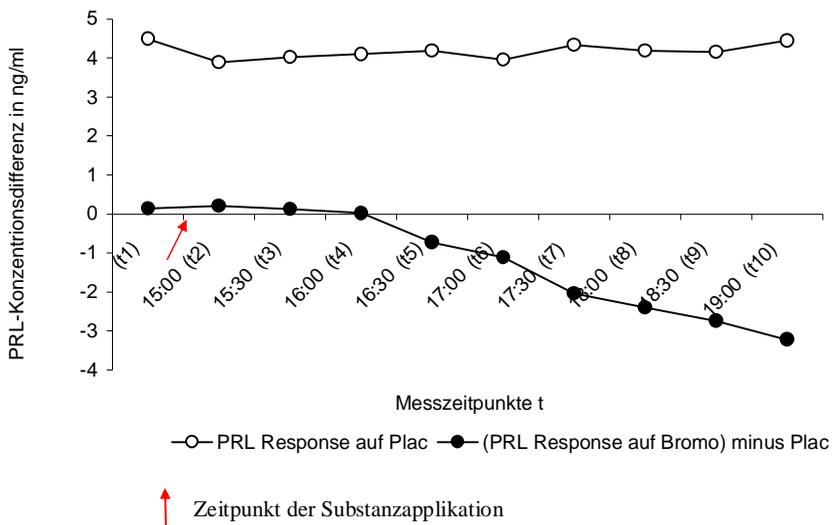


Abb. 6: Prolaktinverlauf unter Bromocriptin nach Placebokorrektur im Vergleich zum Verlauf unter der Placebobedingung

Wie im Theorieteil erwähnt, geschieht die Regulation des Prolaktinhaushaltes v.a. durch die sich auf der Membran von laktotropen Zellen befindlichen D2-Rezeptoren, auf die das Bromocriptin sehr spezifisch wirkt. Durch diesen bekannten Effekt der dopaminergen Substanz war die oben abgebildete Reduktion des Prolaktinspiegels zu erwarten.

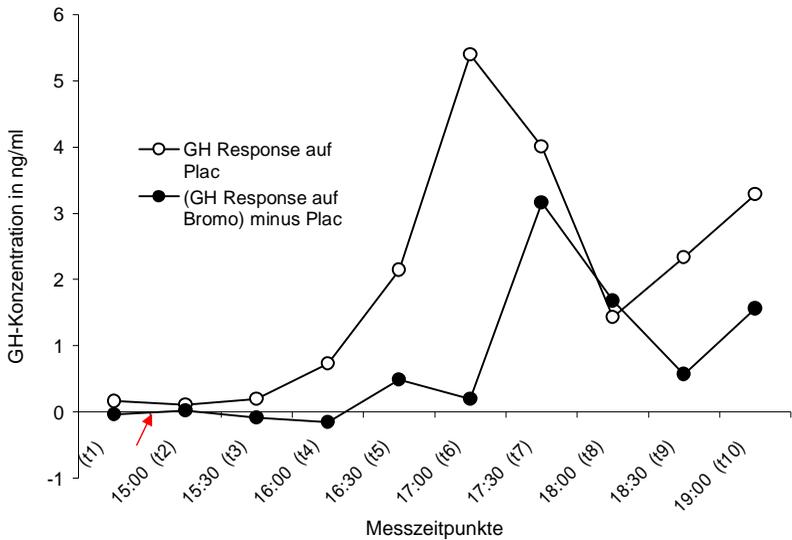
Auffällig ist desweiteren, dass das Hormon beginnt, verstärkt zu sinken ab dem Zeitmesspunkt t4, also 60 Minuten nach Applikation der Substanz (roter Pfeil). Offensichtlich spiegelt dies die Zeit wider, die benötigt wird nach oraler Applikation bis zur Anflutung am Wirkungsort. Nach Cicinelli et al. (1996) liegt der zu erwartende messbare Zeitpunkt des Prolaktinabfalls bei etwa 2h nach Applikation.

Wie aus dem Verlauf unter Placebo erkennbar wird, hat die evtl. entstandene Stresssituation für die Probanden im Rahmen der Nikotin deprivation und recht lang dauernden sitzenden Position vor dem Monitor offenbar nicht ausgereicht, um einen steigenden Einfluss auf den Hormonspiegel auszuüben, was im Endeffekt der Aussage von Delitala et al., (1987) Recht gibt, welche psychischen Stress eher selten als Auslöser für Veränderungen im Prolaktinspiegel (und GH-Spiegel) sehen .

5.1.2. GH unter dopaminergem Stimulation

Auch das Wachstumshormon erfuhr durch die dopaminerge Stimulation eine Änderung des Plasmaspiegels, die allerdings nicht signifikant von Placebo verschieden war. Da die Probanden im Normalbereich liegende Ausgangswerte eine halbe Stunde vor Medikamentengabe hatten, war eine steigende Wirkung von Bromocriptin auf den GH-Spiegel zu erwarten, was bei alleiniger Betrachtung der GH-Kurve unter Bromocriptin auch den Anschein hatte. Es musste allerdings überprüft werden, ob dies auch nach Abzug der Placebowerte noch erkennbar ist. Daher wird in Abb. 7 die Placebo-korrigierte Verlaufskurve dargestellt. Es bleibt ein Anstieg 2 ½ Stunden nach Medikamentengabe sichtbar. Die Annahme, dass die Steigerung hauptsächlich über D1-Rezeptoren vermittelt wird (Bluet-Pajot et al. (1990)), konnte wegen der D2-Spezifität von Bromocriptin nicht bestätigt werden. Möglicherweise entsteht der Effekt, wie von Vance et al. (1987) postuliert, durch die senkende Wirkung von Dopamin auf die hypothalamische Somatostatinausschüttung, welche wiederum die steigende Wirkung von GHRH auf den GH-Spiegel erklärt (Kapitel 2.2.5.2.). Kitajima et al. (1989) (Kapitel 2.2.5.2.) nahmen zusätzlich eine direkte stimulierende Wirkung des

dopaminergen Systems auf die GHRH-Ausschüttung und somit auf den GH-Spiegel an. Wahrscheinlich ist, dass die Steigerung von GH durch ein komplexes Zusammenspiel der verschiedenen erwähnten Möglichkeiten entsteht und nicht durch einen einzelnen Vorgang zustande kommt.



↑ Zeitpunkt der Substanzapplikation

Abb. 7: Verlauf des GH nach Placebokorrektur im Vergleich zum Verlauf unter Placebobedingungen

Ebenfalls wird aus Abb. 7 die wichtige Zeit-Komponente erkennbar. Nachdem ein leichter Anstieg der GH-Konzentration etwa 1h (t4) nach Substanzgabe zu sehen ist, folgt ein steiler Anstieg ab 2h nach Applikation. Dies entspräche auch dem zu erwartenden Zeitpunkt des Wirkungseintritts, zumindest bei GH (s.o.).

Auffällig am Verlauf von GH ist der ungewöhnliche Anstieg im Verlauf unter Placebo. Nach Schmidt & Thews (1997, Kap. 2.4.2.) gibt es anscheinend Sekretionsphasen der Hypophyse ohne erkennliche Ursache, die aber eher episodenhaft aussehen sollten. Da es davon bei gesunden Menschen ca. 4-8/Tag gibt (Prank et al., 1997), könnte eine solche pulsatile Frei-

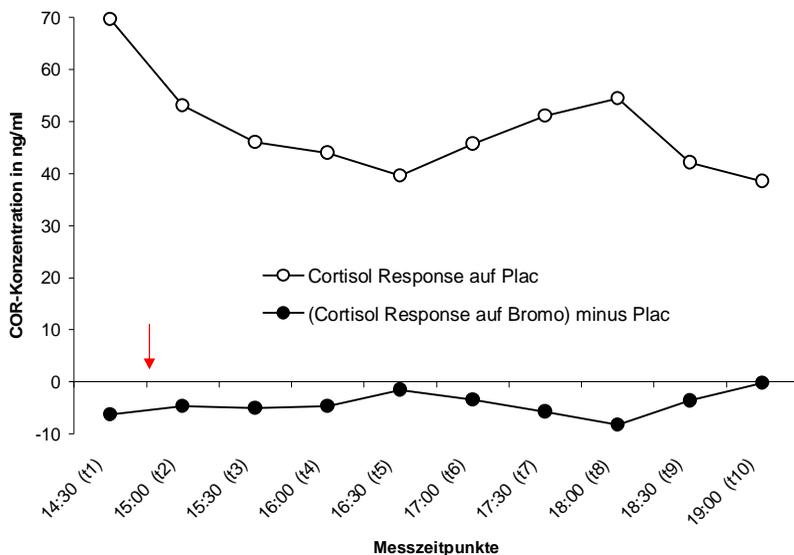
setzung gerade um die Nachmittagszeit zwischen 16 und 17 Uhr stattfinden. Um zu eruieren, ob sich weitere ähnliche „bursts“ ereignen, reichte das hier gewählte Zeitfenster nicht aus. Desweiteren besteht, wie erwähnt, ein näherer Zusammenhang zwischen bestimmten Schlafphasen, v.a. der non-REM-Phase, und einem messbar höheren GH-Plasmaspiegel. In den Zeitintervallen, in denen keine psychologischen Tests absolviert werden mussten, hatten die Probanden potentiell die Möglichkeit, einzunicken. Es ist jedoch fraglich, ob sie dabei in eine non-REM-Schlafphase eingetreten sind. Zudem wurde im Rahmen psychologischer Tests um 14.30 und um 19.00 ein Geldgewinnspiel durchgeführt, welches eher zu Aufregung hätte führen können als zu (Ein-) Schlafphasen. Allerdings würde hier der direkte zeitliche Zusammenhang fehlen.

Augenscheinlich ist auch, wie im Ergebnisteil schon erwähnt, der ungewöhnliche, zeitversetzte Anstieg des Hormons unter Bromocriptin im Vergleich zur Placeboreihe. Möglicherweise ist diese Tatsache dadurch zu erklären, dass die stimulierende Wirkung dopaminerger Substanzen wirklich hauptsächlich D1-Rezeptor-gesteuert ist (Bluet-Pajot et al. (1990), s.o.), und daher durch die o.g. komplexeren Vorgänge insgesamt eine Verzögerung eintritt. Auch hier könnte wiederum eine zeitliche Verschiebung durch das Erreichen der Substanz bzw. einer wirksamen Dosis am Wirkungsort eine Rolle spielen, v.a. da eine therapeutisch subdosierte, jedoch für die hier benötigten Zwecke ausreichende Dosis für Bromocriptin gewählt wurde.

5.1.3. Bromocriptin und Cortisol

Da nach wie vor wenig Literatur über die Interaktion zwischen dem dopaminergen System und den Glucocorticoiden zu finden ist, wurde die Cortisolreaktion auf Bromocriptin bestimmt, um weitere Daten über die Zusammenhänge zwischen den Systemen in Erfahrung zu bringen.

Jedoch zeigte sich, wie in Kapitel 2.2.5.3. bereits erwähnt, auch in der vorliegenden Studie keine deutliche Tendenz eines dopaminergen Einflusses auf den Cortisolhaushalt. Vielmehr schien dieser völlig unbeeinflusst zu sein von der Bromocriptin-Applikation, wie die unten dargestellte Abbildung 8 widerspiegelt, wenn man von der Reaktion unter Bromocriptin die unter Placebo subtrahiert.



↓ Zeitpunkt der Substanzapplikation

Abb. 8: Verlauf des Cortisols nach Placebokorrektur im Vergleich zum Verlauf unter der Placebobedingung

Da im Rahmen unserer Studie die Probanden bestimmte Voraussetzungen i.S. Rauchgewohnheiten erfüllen mussten, um per definitionem als nikotinabhängig gelten zu können, wäre nach der Theorie von Reuter und Hennig (2003, siehe auch Kap. 2.2.5.3.) ein stimulierender Effekt des Bromocriptins auf den Cortisolspiegel anzunehmen gewesen. Diese Annahme konnten wir nicht bestätigen. Hier stellt sich die Frage, ob eventuell eine höhere Bromocriptindosis für eine messbare Cortisolreaktion erforderlich gewesen wäre, oder ob der Suchtfaktor vielleicht noch ausgeprägter sein muss, um diesen Effekt nachweisen zu können. Um eine direkte Verbindung zwischen Cortisol und dem dopaminergen System nachzuweisen, ist es eventuell erforderlich, ebenso die hypothalamischen und hypophysären Hormone zu bestimmen, um Zusammenhänge überzeugender darstellen zu können. So wäre der steigernde Effekt auf den Cortisolspiegel, der von Swerdlow et al., (1999) angenommen wird, durch Stimulation der CRH-Ausschüttung im Hypothalamus, welche wiederum die ACTH-Sekretion der Hypophyse stimuliert, besser verfolgbar.

Physiologischerweise, also ohne Bromocriptin, wäre prinzipiell ein Absinken des Cortisols am Nachmittag im Rahmen des zirkadianen Rhythmus zu erwarten gewesen, der sich in dieser Studie jedoch nicht erkennen ließ. Vielmehr schien der Hormonspiegel v.a. unter der Placebobedingung zwischen 16.30 Uhr und 18.00 Uhr einen steigenden Verlauf anzunehmen, der sich dann wieder abflachte. Es stellt sich die Frage, ob dieser Effekt durch die gleiche experimentelle Stressinduktion erklärbar sein könnte, der sich unter dopaminergem Stimulation in etwas schwächerer Form dargestellt hat. Eine Stresssituation könnte ja, wie bereits erwähnt, z.B. durch das Geldgewinnspiel hergestellt worden sein. Um dieser Möglichkeit nachzugehen, hätte man eventuell begleitend eine Langzeit-Blutdruck- und Herzfrequenzmessung durchführen müssen, da ja das Cortisol, wie im Theorieteil erwähnt, unter Stresssituationen permissive Effekte hat auf die Wirkung der Katecholamine in Bezug auf die glatte Gefäßwandmuskulatur.

5.2. Korrelationen der 3 Hormonsysteme unter Placebobedingung

Um überprüfen zu können, ob überhaupt Korrelationen zwischen den 3 Hormonsystemen bestehen, und um eine Vergleichsreihe für Korrelationen bzw. Korrelationsänderungen unter dopaminergen Bedingungen zu besitzen, wurden die hormonellen Zusammenhänge auch unter der Placebobedingung geprüft. Es ergaben sich keinerlei Korrelationen zwischen den Hormonsystemen unter Placebo (Tab. 5).

Während der Prolaktinverlauf unter Placebo weitgehend unbeeinflusst blieb, erfuhren der GH- und der Cortisol-Spiegel, wie oben erwähnt (Abb. 5 und 6), einen ungewöhnlichen Anstieg. Durch die unveränderten Hormonspiegel von Prolaktin wäre demnach auch keine Auswirkung auf die jeweils anderen beiden Hormonsysteme zu erwarten gewesen. Nach Tena-Sempere et al. (2004), die ja mit Ghrelin, einem GH-Agonisten, durch direkte Wirkung an Hypothalamus und Hypophyse einen Anstieg des Prolaktinspiegels nachwiesen (siehe Kap. 2.6.1.), hätte daher ebenfalls mit einer Prolaktinerhöhung gerechnet werden können, die sich aber nicht einstellte.

Über direkte Auswirkungen von GH auf Cortisol ist wenig beschrieben. Arvat et al. (1997, siehe Kap. 2.6.1.) erwähnten einen stimulierenden Effekt von GHRH auf ACTH, und somit einen Anstieg des Cortisols parallel zum GH-Anstieg. Sollte der Zusammenhang zwischen beiden Hormonsystemen auf dieser Ebene bestehen und der hier festgestellte GH-Anstieg

durch das GHRH induziert worden sein, so konnte er in der vorliegenden Studie zumindest unter unstimulierter Bedingung nicht bestätigt werden.

5.3. Korrelationen der 3 Hormonsysteme unter der Bromocriptinbedingung

Im Gegensatz zu den Hormonzusammenhängen unter der Placebobedingung ergaben sich unter dopaminergem Stimulation erkennbare Korrelationen im Vergleich der 3 Hormonsysteme. Dies lässt die Annahme zu, dass die Korrelationen ausschließlich bedingt sind durch den Zusammenhang zwischen den Hormonen mit dem dopaminergen Transmittersystem bzw. dass überhaupt grundsätzlich eine Verbindung besteht zwischen jedem Hormon und dem Dopamin.

Wie im Ergebnisteil beschrieben, ergab sich eine hoch signifikant negative Korrelation zwischen Cortisol und GH unter Bromocriptineinfluss (Tab. 6). Hätte sich die Annahme von Swerdlow et al. (1999) bestätigt, nämlich dass der Cortisolspiegel ebenfalls gestiegen wäre durch die dopaminerge Stimulation, wäre die Korrelation zwischen GH und Cortisol eventuell positiv ausgefallen.

Da nach Klinke & Silbernagl (2003) das Somatostatin in der Hypophyse die Ausschüttung von ACTH hemmt, war unter der Annahme, dass dopaminerge Substanzen ihre GH-steigernde Wirkung u.a. durch die Hemmung des Somatostatins ausüben (Vance et al., 1987, s.o.), eine negative Korrelation der beiden Hormonsysteme nicht unbedingt zu erwarten. Vielmehr wäre nach diesen Hypothesen ein Anstieg beider Hormonspiegel zu erwarten gewesen. Falls die Ergebnisse dieser Studie ein Ausdruck der niedrig gewählten Bromocriptindosis sind, scheint das GH-System sensibler auf dopaminerge Schwankungen zu reagieren als das Cortisol.

Sollte der Anstieg, zumindest teilweise, durch einen Anstieg von GHRH induziert worden sein, hätte man nach Arvat et al. (1997) durch Erhöhung von ACTH ebenfalls einen Anstieg von Cortisol erwarten können. Deswegen scheint der GH-Anstieg entweder durch die Hemmung der Somatostatine und nicht über GHRH erklärbar zu sein, oder der Anreiz der ACTH-Ausschüttung durch das GHRH war nicht groß genug, um eine messbare Erhöhung des Plasmacortisolspiegels zu bewirken.

Eine positive Korrelation ergab sich unter der Bromocriptinbedingung im Gegensatz zu der Placebobedingung zwischen Cortisol und Prolaktin. Da der Cortisolspiegel durch die dopaminerge Stimulation im Mittel weitgehend unbeeinflusst blieb, kann über die Rolle der Glucocorticoide im Dopamin- bzw. Prolaktinhaushalt jedoch nur spekuliert werden.

Nach Swerdlow et al. (1999) hätte der Cortisolspiegel unter dopaminerger Stimulation ja steigen sollen, was im Endeffekt eher eine negative Korrelation zwischen Prolaktin und Cortisol unter Bromocriptinbedingung bedeutet hätte. Ebenso lassen auch Freeman et al. (2000, Kap. 2.6.2.) einen eher divergierenden Verlauf von Prolaktin zu Cortisol erwarten, welcher durch die dopaminerge Stimulation ja nochmals verschärft werden sollte. Daher war dieses Ergebnis nicht zu erwarten.

Andererseits gibt es aber eine inverse Beziehung zwischen Dopamin und Serotonin (5HT); so bezeichnet Küttler (1996) die Secale-Alkaloide, und somit auch Bromocriptin, als 5-HT₁-Serotonin-Rezeptor-Antagonisten. Durch die über Bromocriptin induzierte Senkung der serotonergen Aktivität wiederum dürfte eine konsekutive Senkung des Cortisolspiegels angenommen werden (Pariante et al. 2004).

Zusätzlich hätte, nach Wrobel et al. (2004, siehe Kap. 2.2.5.3.), ein Anstieg des Cortisols zu erhöhter Affinität von Dopamin an D₂-Rezeptoren führen können, was möglicherweise in einer noch stärkeren Senkung des Prolaktinspiegels resultiert hätte.

Prinzipiell stellt sich die Frage, ob eher das Dopamin oder das (niedrige) Prolaktin einen Einfluss auf den Cortisolhaushalt hat. Während man häufiger die Interaktionen von Dopamin zu Cortisol darstellte, gibt es vergleichsweise wenig Literatur zum Cortisolverlauf nach Prolaktinapplikation.

In Kap. 2.6.2. wurde bereits erwähnt, dass u.a. Moro et al. (1997) einen reduzierenden Effekt von Dopamin bzw. einen stimulierenden von Prolaktin auf den Cortisolspiegel für möglich halten, was sich demnach, zumindest was die Korrelation angeht, eher auf unsere Studie übertragen ließe.

Eine negative, ebenfalls signifikante Korrelation, die nach Placeboapplikation nicht vorhanden war, besteht unter der Bromocriptinbedingung zwischen GH und Prolaktin. Da unter der Placebobedingung keinerlei Korrelation bestand, muß auch hier der gemeinsame Nenner für die hormonellen Zusammenhänge im dopaminergen System bestehen. Da eine dopaminerge Stimulation zur Steigerung von GH und zum Absinken des Prolaktinspiegels im

Blut führt, hat das Ergebnis den Erwartungen entsprochen, die im Einleitungsteil (siehe auch Abb. 0) postuliert wurden.

In Kap. 2.6.2. bereits erwähnt, bestehen ebenfalls weitgehend unklare Zusammenhänge zwischen GH und Prolaktin. So kann beispielsweise ein durch Bromocriptin induziertes Absinken von Somatostatin einerseits ein Ansteigen von GH bewirken, andererseits sind auch hemmende Eigenschaften des Somatostatins auf die Prolaktinproduktion bekannt, so dass dies ein möglicher Erklärungsansatz für die erhobenen Befunde sein könnte. Nach Aussagen von van Vliet et al. (1985, Kap. 2.6.1.) scheint die Ursache im Anstieg weniger durch GHRH induziert worden zu sein, da die Probanden sich in guter Gesundheit befanden.

5.4. Die subjektiven Symptome unter der Bromocriptinbedingung im Vergleich zu denen unter der Placebobedingung

Wie im theoretischen Teil (2.2.4.) bereits beschrieben, kann Bromocriptin potentiell zu Nebenwirkungen führen. Zwar treten die meisten Nebenwirkungen unter Bromocriptin nur unter höheren Dosierungen auf (Küttler, 1996), jedoch besteht die Möglichkeit, dass bei Gesunden, die nie Dopaminagonisten einnahmen, unter niedriger Dosierung und einmaliger Applikation unerwünschte Effekte auftreten, denn Nebenwirkungen treten mit Bromocriptin besonders zu Therapiebeginn auf. Wie im Methodikteil erwähnt, wurde sich, zur Findung einer optimalen Medikamentendosis, Testdurchläufen mit 2,5 mg und 1,25 mg Bromocriptin bedient. Im Anschluß an diese Testläufe wurde sich wegen aufgetretener Nebenwirkungen für die niedrigere Dosis entschieden. Diese sollte im Rahmen der Hauptstudie weiter auf die potentiellen Nebenwirkungen überprüft werden.

Da es im Rahmen dieser Arbeit in erster Linie nur um den Zusammenhang zwischen bromocriptinbedingten Hormonantworten und den subjektiven Symptomen ging, waren die Häufigkeiten der Symptome unter Bromocriptin mit den Spontanangaben unter Placebo verglichen worden, da die unspezifischen Symptome, die hier als Nebenwirkungen nachgewiesen werden sollen, ja bekanntermaßen auch spontan sehr oft auftreten.

Als Dopaminagonist kann Bromocriptin in der Lage sein, neben den zentralen auch periphere Effekte zu erzielen. Diese entstehen, wie in Kap. 2.2.3. bereits kurz erwähnt, sowohl über Dopamin-Rezeptoren im Nieren- und Splanchnikusgebiet als auch durch Stimulation von

alpha- und beta-Rezeptoren. Während reines Dopamin in höheren Dosierungen eine Freisetzung von Noradrenalin induziert und somit indirekt sympathomimetisch wirkt, fungiert es in niedrigen Konzentrationen als direktes Sympathomimetikum (Küttler, 1996).

Am Herzen wirkt es u.a. positiv inotrop (Verstärkung der Kontraktion der Herzmuskulatur) als auch positiv chronotrop (beschleunigte Überleitung im Reizleitungssystem des Herzens) und kann so u.a. zu vermehrter O₂-Last mit evtl. resultierender Angina pectoris-Symptomatik als auch zu Arrhythmie neigung führen. Deshalb ist Bromocriptin u.a. kontraindiziert bei Angina pectoris, schwerem Bluthochdruck, koronarer Herzerkrankung und auch bei arterieller Verschlusskrankheit. Aus diesen Gründen wurde in der mehrdimensionalen körperlichen Symptomenliste (MKSL) die subjektive Empfindung von Herzklopfen ausgewählt. Da es durch sympathomimetische Stimulation zusätzlich zu Vasokonstriktion und auch -dilatation in der Peripherie kommen kann, wurde sich zusätzlich für die Auswertung der Empfindungen von Kälte und Wärme entschieden.

Da mit 80% der Probanden der Großteil gar keine Empfindungen bezüglich Herzklopfens angab und nur ein einziger ziemlich starkes Herzklopfen empfand, muss man davon ausgehen, dass mit der gewählten Bromocriptindosis keine kardialen Komplikationen zu erwarten sind. Dies spiegelt sich auch wider im Vergleich der Symptommhäufigkeiten zu der Placebobedingung, in der praktisch nur minimale Unterschiede zu den Verteilungen unter der Bromocriptinbedingung erkennbar sind.

Bei den Angaben von Kälte- bzw. Wärmegefühlen lagen die Werte ebenfalls eher in gemäßigten Bereichen, so dass auch bezüglich der Wirkungen auf das periphere Gefäßsystem davon ausgegangen werden kann, dass zumindest bei Gesunden eine einmalige, orale Bromocriptin-Applikation von 1,25mg zu keinen subjektiv spürbaren Veränderungen führt. Auch bei den Symptomen Wärme- bzw. Kältegefühl waren die subjektiven Angaben unter beiden Bedingungen annähernd gleich verteilt, so dass man keinen Einfluss der Substanz, zumindest in diesem Dosisbereich, auf diese Symptome annehmen kann.

Unter einer Bromocriptinmedikation tritt zusätzlich häufiger Mundtrockenheit, wahrscheinlich auf dem Boden einer anticholinergen Wirkung an den Speicheldrüsen, auf. Daher wurde über die MKSL auch dieses Symptom abgefragt, um ein Auftreten des Symptoms unter unserer Medikationsdosis prüfen zu können.

Auch hier scheint das Medikament bei dieser Dosierung und zumindest einmaliger Gabe im Rahmen eines gesunden Probandenkollektivs keine starken Symptome hervorzurufen. Ebenfalls stellt sich die Frage, ob die 20% der Versuchspersonen, die eine gewisse Symptomatik verspürten, diese eventuell durch andere, unabhängig vom Bromocriptin entstandenen, Ursachen erfuhren, denn auch unter der Placebobedingung gab ein Fünftel der Probanden eine gewisse Ausprägung der Symptomatik an. Auch bei dieser Nebenwirkung ähnelt sich das Verteilungsmuster sehr stark unter beiden Bedingungen.

Da Bromocriptin als selektiver D2-Rezeptor-Agonist bekannt ist, über die Erregung der D2-Rezeptoren in der Area postrema Übelkeit bzw. Erbrechen hervorzurufen, besteht in diesen Symptomen eine typische und häufige Nebenwirkung der Substanz. Daher wirken Dopaminantagonisten wie Metoclopramid oder Domperidon durch ihre höhere Affinität an D2-Rezeptoren im ZNS und Magen gegen Übelkeit und Erbrechen (Nappi et al., 1987) und finden u.a. auf diesem Gebiet ihre klinische Anwendung als Antiemetikum.

Diese Kenntnisse führten dazu, dieses Symptom näher zu erfragen bzw. auszuwerten.

Weit über die Hälfte der Probanden gaben auch hier keinerlei Probleme an, lediglich ein Proband klagte über stärkere Missempfindungen des Magens mit Übelkeit. Möglicherweise führt auch eine kleinere Menge an Bromocriptin zu Nausea bei einigen besonders vulnerablen Individuen. Die Probanden erhielten zuletzt mittags eine Mahlzeit und die ausgewertete Symptomenliste wurde gegen 19 Uhr erhoben. Niemand lehnte nach Versuchsbeendigung einen Snack ab. Es kann durchaus sein, dass ein Hungergefühl zur o.g. Symptomatik führte. Da wir weiterhin davon ausgehen, dass unsere Patienten eine gewisse Nikotinsucht aufweisen, könnte unter der Deprivation ebenfalls ein Gefühl der Übelkeit auftreten. Speziell Probanden, die weniger Zeit mit Computerarbeit verbringen und während der Versuchsdauer ihr Augenmerk über mehrere Stunden auf den Monitor richten mussten, um u.a. die Fragebögen zu bearbeiten, könnten dadurch eine gastrointestinale Symptomatik entwickelt haben. Daher sind die Ursachen der Symptomatik wahrscheinlich nicht nur auf das Medikament zurückzuführen.

Die dichotomisierte Aufteilung der subjektiven Einstufung der Magensymptomatik (Tab.20) zeigt im Vergleich zwischen der Placebo- und der Verumbedingung daher auch kaum Unterschiede auf.

Insgesamt lässt diese Studie den Schluss zu, dass eine einmalige Gabe von 1,25mg Bromocriptin, zumindest was die typischen Medikamentennebenwirkungen angeht, bei einem

gesunden Probandenkollektiv zu keinen Nebenwirkungen führt. Man muss davon ausgehen, dass, wie oben angedeutet, sowohl eine gewisse Vulnerabilität, als auch die Umstände der Studiensituation, zu einer Anfälligkeit führt, bestimmte Symptome zu empfinden, insbesondere dann, wenn explizit danach gefragt wird.

5.5.Zusammenhänge zwischen den 3 Hormonsystemen und den Nebenwirkungen

Karmazyn et al. (1982) beschreiben eine positiv inotrope Wirkung von Prolaktin, die eventuell über eine Freisetzung von Katecholaminen entsteht. Im Rahmen der dopaminergen Stimulation fällt der Prolaktinspiegel ab, was demnach eher eine negative Inotropie am Herzmuskel zur Folge hätte und in diesem Fall zu einer Verringerung des subjektiven Gefühls von Herzklopfen führen würde. Der Tab. 21 ist zu entnehmen, dass in dieser Studie kein Zusammenhang erkennbar wurde zwischen der Prolaktinreaktion bzw. Änderungen des Prolaktinspiegels unter der Bromocriptinbedingung und u.a. dem Symptom Herzklopfen.

Ein erhöhter Prolaktinspiegel, wie er z.B. im Rahmen einer Hyperprolaktinaemie bei bestimmten Adenohypophysentumoren vorkommt, führt anscheinend zu einer reduzierten Kerntemperatur des Körpers, wie Drago & Amir (1984) an Experimenten mit Ratten bewiesen.

Demzufolge hätte in der vorliegenden Studie ggf. durch den gesunkenen Prolaktinspiegel ein gestiegenes subjektives Wärmegefühl bzw. kein Kältegefühl auftreten sollen. Auch hier konnten keine eindeutigen Hinweise darauf festgestellt werden. Es stellt sich die Frage, in welchem Zeitraum sich die Körpertemperatur ändert und ob diese Änderung dann groß genug wäre, um deutlich für die Probanden spürbar zu sein und ausschließlich durch die Prolaktinänderung resultierte.

Wie oben erwähnt, entsteht die Mundtrockenheit unter Bromocriptin wahrscheinlich durch eine anticholinerge Wirkung. Ein direkter Zusammenhang mit Prolaktin ist nicht beschrieben und konnte auch in dieser Arbeit nicht erkannt werden.

Bei Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen, die im Rahmen dieser Studie ebenfalls kaum vorkamen, scheinen Zusammenhänge zu bestehen mit dem prolaktinergen System. Lagiou et al., (2003) beschrieben bei Frauen, die zu Beginn ihrer Schwangerschaft an den o.g. Symptomen leiden, dass diese häufig mit einem niedrigen Spiegel an Prolaktin einhergingen, während ebenfalls gesagt wird, dass viele Autoren keine Zusammenhänge zwischen dem Hormon und den o.g. Symptomen sehen. Tatsächlich wird Prolaktin sehr häufig erwähnt in Zusammenhang mit dem dopaminergen System, welches bekannterweise über die Area postrema Übelkeit/ Erbrechen auslösen kann, wobei ein direkter Zusammenhang prinzipiell noch nicht ausgemacht werden konnte. Sowohl unter der Placebobedingung als auch unter der Verumbedingung wurde diesbezüglich kein Zusammenhang offensichtlich.

Zwischen GH und der Herzfunktion sind direkte Zusammenhänge bekannt. So beschrieben z.B. Nyström et al. (2005) eine schnell einsetzende und dauernde Erhöhung der Herzrate bei erhöhtem Spiegel von GH. Wie auch schon in Kap. 2.4.4. beschrieben, besitzt das Hormon eine ausgesprochen wichtige Funktion, was die Ausbildung der Myokardwände und die damit einhergehende Auswurfleistung des Herzens betrifft. Letztendlich hat in dieser Studie der GH-Anstieg offenbar nicht ausgereicht für eine merkbare Veränderung der Herzleistung bzw. -funktion.

Jorgensen et al. (2003) bewiesen, dass die Steigerung der GH-Ausschüttung, zumindest unter körperlicher Aktivität, einhergeht mit einer Steigerung der Körpertemperatur. GH steigert dabei die Schweißsekretion. Desweiteren induziert GH, wie in Kap. 2.4.4. beschrieben, durch bestimmte Mechanismen eine akute und lang anhaltende Dilatation der Gefäße. Die Probanden zeigten zwar, sowohl unter Placebo, als auch unter Bromocriptin, gestiegene GH-Spiegel, jedoch empfanden sie indes keine deutlichen subjektiven Gefühle von Wärme. Ganz im Gegenteil wird sowohl unter der Placebobedingung als auch (immer noch) unter der placebokorrigierten Bromocriptinbedingung ein signifikant negativer Zusammenhang erkennbar (Tab. 21 und Anhang Tab. 52).

Während bekannt ist, dass GH einen direkten Einfluss hat auf die Größe und das Wachstum der Speicheldrüsen, ist ein regulatorischer Effekt des Hormons auf die exokrinen Funktionen

nicht bekannt. Auch bei den Probanden konnte diesbezüglich keine Korrelation festgestellt werden.

Der Anstieg des GH hatte offensichtlich auch keine Wirkungen auf den gastrointestinalen Bereich, wobei ebenfalls kein Effekt des Hormons auf das Brechzentrum bekannt ist. Die Zusammenhangsanalysen sind der Tab. 21 (Kap. 4.4.2.) zu entnehmen.

Wie in Kap. 2.5.4. erwähnt, besitzt Cortisol permissive Effekte, über die es die Wirkungen der Katecholamine verstärken kann. Im Rahmen dieser Fähigkeit wäre bei Erhöhung des Cortisolspiegels u.a. eine erhöhte Herzfrequenz, u.U. auch mit einem verstärkten Herzschlag möglich gewesen. Zudem hätte über diese Wirkungsweise eine periphere Vasokonstriktion erfolgen können mit einem konsekutiven Kältegefühl, speziell im Bereich der Akren.

Wegen der weitgehend unveränderten Cortisolspiegel ergab sich aber auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Hormon und der Mundtrockenheit. Cortisol wird bekannterweise als Additivum eingesetzt bei Chemotherapien, z.B. mit Cisplatin. Hier wirkt es deutlich reduzierend auf den emetischen Effekt des Chemotherapeutikums. Dieser wird u.a. verdeutlicht durch eine Studie von Samma et al. (1985), in der zwei Drittel der Patienten keine gastrointestinalen Nebenwirkungen mehr aufwiesen. Tab. 50 und 51 (Anhang) lassen erkennen, dass im Gegensatz zu der Placebobedingung unter der Bromocriptinbedingung ein hochsignifikanter Zusammenhang besteht zwischen Cortisol und dem Symptom Übelkeit, was darauf schliessen lässt, dass das Hormon offenbar mit der Ausprägung der Übelkeit ansteigt. Nach der o.g. antiemetischen Wirkung von Cortisol könnte es sein, dass das Hormon evtl. gegenregulatorisch angestiegen ist, um der Symptomatik entgegenzuwirken.

Bei Verwendung des dichotomisierten Hormonresponsemaßes zum Vergleich mit den Nebenwirkungssymptomen mit Hilfe des χ^2 -Tests bestätigte sich das Ergebnis für GH (Anhang, Tab. 32 bis 41). Es ergab sich aber auch für Cortisol unter Placebo ein Zusammenhang mit dem Wärmegefühl (Anhang, Tab. 45), der aber diesmal positiv ausfällt ($\chi^2 = 5,025$; $p = 0,025$) und sich in abgeschwächter Form auch unter Bromocriptin zeigte ($\chi^2 = 2,940$; $p = 0,085$). D.h. mit höheren Cortisolwerten war unter beiden Bedingungen ein höheres Wärmegefühl verbunden. Diesbezüglich sind keine direkten Zusammenhänge zwischen Cortisol und der Körperkern-Temperatur beschrieben. Hennig et al. (1993), die an gesunden Probanden die

Cortisolantworten auf Kältestress erhoben, konnten zwar erhöhte Cortisolspiegel messen, machten hierfür aber eher die Stresssituation verantwortlich. Frank et al. (1997) maßen bei gesunden Probanden nach Senkung der Körperkern-Temperatur durch gekühlte Infusionen u.a. die Cortisolspiegel, konnten aber keine Veränderungen feststellen. Dies bestätigten Untersuchungen die Frank et al. (1995) an narkotisierten Patienten machten; sowohl die Patienten mit niedrigerer Kerntemperatur als auch solche mit regelrechter Temperatur wiesen leicht erhöhte Cortisolwerte, wahrscheinlich im Rahmen der Stresssituation unter der chirurgischen Operation, auf. Diese Werte unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. Möglicherweise entstand das verstärkte Wärmegefühl der Probanden, welches anscheinend mit steigenden Cortisolwerten einherging, durch die erhöhte Katecholamintätigkeit und den damit verbundenen physiologischen Leistungen des Körpers (z.B. verstärkte Herzleistung).

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte im Rahmen einer vom Fachbereich Psychologie durchgeführten Raucher-Deprivationsstudie die Vergleichbarkeit und Aussagekraft verschiedener Hormonantworten auf einen Dopamin-Challenge-Test. Hierzu wurde in Form eines balancierten Crossover-Versuchsplanes unter Doppelblindbedingung Bromocriptin im Vergleich zu Placebo verabreicht. Die hormonellen Reaktionen von Prolaktin (PRL), Wachstumshormon (GH) und Cortisol wurden im Blut gemessen, wobei für PRL ein Abfall, für GH ein deutlicher und für Cortisol ein geringer Anstieg unter Bromocriptin erwartet wurden. Diese Hormonantworten sollten auf ihren Zusammenhang überprüft werden. Desweiteren wurden für Bromocriptin typische Nebenwirkungen mit Hilfe einer Symptomliste erfasst und sowohl auf Zusammenhänge mit der Substanz als auch mit den 3 Hormonreaktionswerten überprüft.

Diese Arbeit war ausgelegt auf die Beantwortung folgender Fragen:

1. Werden überhaupt messbare, signifikante Niveau- und Verlaufsänderungen aller drei Hormonblutspiegel durch Bromocriptin provoziert?
2. Besteht ein Zusammenhang der Hormonverläufe bereits in unstimuliertem Zustand unter Placebo?
3. Ist die Ansprechbarkeit auf Bromocriptin durch gleichsinnige Antworten aller drei Hormonsysteme gekennzeichnet, d. h. kommt es zu Änderungen der hormonellen Zusammenhänge unter dem dopaminergen Challenge-Test?
4. Kommt es unter Bromocriptin zu einer stärkeren Häufigkeit und Intensität von typischen Nebenwirkungen als unter Placebo?
5. Bestehen Zusammenhänge zwischen den erhobenen Nebenwirkungen und den Reaktionen der 3 Hormone auf die Placebo- und auf die Verumapplikation?

Hierzu wurden 36 männliche Studenten im Abstand von je einer Woche einbestellt und erhielten in identischen Kapseln entweder Placebo oder 1.25 mg Bromocriptin. Es wurde den Probanden im Abstand von 30 min über einen Zeitraum von 270 min. unter jeder Substanzbedingung Blut entnommen, um darüber die Plasmaspiegel der Hormone zu bestimmen. Ferner füllten sie zu Beginn und am Ende der Untersuchung eine Liste zu körperlichen Symptomen (MKSL) aus.

Folgende Ergebnisse konnten erzielt werden:

1. Unter der Bromocriptinbedingung im Vergleich zur Placeboreihe waren sowohl für PRL (hochsignifikant) als auch für GH (tendenziell) Niveau- und Verlaufsunterschiede nachweisbar, während diesbezüglich bei Cortisol keinerlei von Placebo signifikant verschiedene Veränderungen auftraten.
2. Nachdem als so genannte Responsemaße die vom Ausgangswert bereinigten Summenmaße über 8 Messzeitpunkte gebildet waren, um die Korrelation zwischen den Hormonreaktionen berechnen zu können, stellte sich heraus, dass unter der Placebo-bedingung keinerlei signifikante Zusammenhänge zwischen den 3 Hormonsystemen bestanden.
3. Im Gegensatz dazu traten unter dopaminerger Challenge-Situation durchaus signifikante Korrelationen auf. So ergab sich eine deutliche, negative Korrelationen zwischen GH und Prolaktin, was der Erwartung entsprach. Cortisol korrelierte jedoch in unerwarteter Weise signifikant positiv mit Prolaktin und negativ mit GH, d.h. ein Nichtansprechen von Cortisol auf dopaminerge Stimulation, gekennzeichnet durch den einfachen zirkadianen Abfall, ging mit stärkeren Reaktionen der beiden anderen Hormonantworten einher. Es scheint also in der Tat das dopaminerge System ursächlich am Zusammenhang der verschiedenen Hormonsysteme beteiligt zu sein, wobei aber die verschiedenen neurochemischen Wege der Hormonstimulation offenbar nicht in gleicher Weise angestoßen werden.
Ferner hat sich offenbar die Theorie von Swerdlow (1995) nicht bestätigt, die besagt, dass eine dopaminerge Stimulation zu erkennbarer Steigerung des Cortisolspiegels führe.
4. Für die Auswertung der mehrdimensionalen körperlichen Symptomenliste ergab sich, dass unter Bromocriptin die Bereiche Herzklopfen, Wärme- bzw. Kältegefühl, Mundtrockenheit sowie Übelkeit/ Missempfindungen des Magens keine Steigerung von körperlichen Missempfindungen im Vergleich zu Placebo erkennenließen, so dass man davon ausgehen darf, dass mit einer Gabe von 1,25 mg Bromocriptin eine durchaus hormonell messbare, jedoch nicht unverträgliche Dosierung gewählt wurde.
5. Die Korrelationen zwischen den gewählten Nebenwirkungssymptomen und den 3 Hormonsystemen zeigten unter der Placebobedingung einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen dem Wärmegefühl und GH, der unter der Bromocriptinbedingung nicht mehr erkennbar war. Jedoch setzte sich offenbar diese negative Korrelation unter der Placebobedingung ebenfalls in der Placebo-bereinigten

Bromocriptinantwort durch. Ein hochsignifikanter Zusammenhang ließ sich erkennen zwischen Cortisol und der Magenverstimmung/ Übelkeit unter der Bromocriptinbedingung. In den anderen Korrelationen zwischen den Symptomen und den Hormonen wurden keine Zusammenhänge mit den Symptomen sichtbar, so dass davon ausgegangen werden kann, dass, wenn solche Nebenwirkungen von Bromocriptin bei einigen wenigen Personen aufgetreten sein sollten, diese nicht durch die Hormonantwort verursacht wurden.

6. Summary

Within a larger study on effects of deprivation from nicotine performed in the Department of Psychology at the University of Giessen the present experiment investigated the comparability and significance of different hormone responses to a bromocriptine-challenge-test. Therefore bromocriptine was applied in a balanced placebo controlled design in a double blind manner. The blood level of hormone responses of prolactin (PRL), growth hormone (GH) and cortisol were measured. It was expected to observe a decrease of prolactin levels and a marked increase of GH as well as a slight increase of cortisol as responses to bromocriptine. The relationships between these hormone responses were to be investigated. Furthermore typical side effects of bromocriptine were assessed by means of a specific symptom check list, which were tested for correlations with the substance as well as with the three hormone responses.

The study was designed to answer the following questions:

1. Are there measurable, significant changes of levels and response curves of all three hormones at all?
2. Is there a relationship between the response curves of the hormones already under non-stimulated conditions?
3. Is the responsiveness to bromocriptine characterized by similar responses of all three hormones; i.e. are there changes of correlations between response curves of the three hormones under the dopaminergic challenge as compared to the placebo condition?
4. Are there higher frequencies and intensities of typical side effects in the bromocriptine condition than in the placebo condition?
5. Are there correlations between the observed side effects and the responses of the three hormone systems upon the application of the placebo and of the drug?

Method: 36 male students were tested at intervals of one week and received identical capsules containing either placebo or 1,25mg of bromocriptine. Blood samples were taken at intervals of 30 minutes across a period of 270 minutes under each substance condition, in order to determine plasma levels of the hormones. Furthermore, participants filled in a list of physical symptoms at the beginning and at the end of each test day.

The following results were obtained:

1. As compared to placebo differences of levels as well as of response curves were observed for PRL (highly significant) and for GH (observed only as a tendency) while cortisol responses did not show differences between the placebo and the bromocriptine condition.
2. After computing so called response measures defined as baseline corrected sum scores across 8 time points of measurement in order to compute correlations between the hormone responses, it was found, that under the placebo condition no correlations between the three hormone systems could be observed.
3. On the other hand, under the dopaminergic challenge, substantial correlations between the hormones were obtained: As expected, a significant negative correlation between GH and PRL was obtained. In contrast, cortisol unexpectedly was positively correlated with prolactin and negatively with GH, which means that non-response to the dopaminergic stimulation, characterized by a decline of cortisol as it is typical for a normal circadian decrease, was accompanied by stronger responses of both the two other hormones. Indeed it seems that the dopaminergic system is causally responsible for the relationships between the different hormone systems, although the different neurochemical pathways of hormonal stimulation are obviously not activated in the same way. Furthermore, Swerdlow's theory (1995) which claims that a dopaminergic stimulation leads to a noticeable increase of cortisol, could not be confirmed.
4. The analysis of the multidimensional list of physical symptoms showed that under bromocriptine the domains of heart rate, sense of warmth and coldness, dry mouth and nausea/ gastric symptoms did not exhibit any increase of negative sensations in comparison to the placebo condition, so that it may be assumed, that the dose of 1,25mg bromocriptin chosen was suitable to produce measurable hormone responses without causing substantial side effects.
5. The correlations between the side effects investigated and the three hormone systems showed a significant negative correlation between the sense of warmth and GH under placebo, which was not observed any more with bromocriptine. However, this negative correlation obtained with placebo was still observed when tested for the placebo corrected bromocriptine response.

A significant positive correlation was obtained between cortisol and nausea/gastric symptoms. The other correlations between side effects and hormones did not show any additional relationships, so that it may be assumed that, in case some individuals developed side effects, these were not related to the hormone responses.

Literaturverzeichnis

Abs, R., Verhelst, J., Maiter, D., Van Acker, K., Nobels, F., Coolens, JL., Mahler C., Beckers, A. **Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients.** Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998;83(2):374-378.

Adachi, JD. **Corticosteroid-induced osteoporosis.** International Journal of Fertility and Women's Medicine., 2001;46(4):190-205.

Allen, DL., Mitchner, NA., Uveges, TE., Nephew, KP., Khan, S., Jonathan, NB. **Cell-Specific Induction of c-fos Expression in the Pituitary Gland by Estrogen.** Endocrinology Vol. 138, No. 5:2128-2135.

Alpers, GW., Abelson, JL., Wilhelm, FH., Roth, WT. **Salivary cortisol response during exposure treatment in driving phobics.** Psychosomatic Medicine., 2003; 65(4):679-87.

Anderson, R., Mitchell, R. **Biphasic effect of GABAA receptor agonists on prolactin secretion: evidence for two types of GABAA receptor complex on lactotrophes.** European Journal of Pharmacology., 1986;(13);124(1-2):1-9.

Angeli, A., Dovio, A., Sartori, ML., Masera, RG., Ceoloni, B., Prolo, P., Racca, S., Chiappelli, F. **Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment.** Annals of the New York Academy of Sciences., 2002;966:97-107.

Anissa, Abi-Dargham., M.D., Roberto, Gil, M.D., John Krystal, M.D., Ronald M. Baldwin, Ph.D., John P. Seibyl, M.D., Malcom Bowers, M.D., Christopher H. van Dyck, Dennis S. Charney, M.D., Robert B. Innis, M.D., Ph.D., and Marc Laruelle, M.D. **Increased Striatal Dopamine Transmission in Schizophrenia: Confirmation in a Second Cohort.** American Journal of Psychiatry, 1998;155:761-767.

Apfelbaum, ME., **Effect of serotonin on basal and TRH-induced release of prolactin from rat pituitary glands in vitro.** Acta Endocrinologica. 1987;114(4):565-71.

Arafat, MA., Otto, B., Rochlitz, H., Tschop, M., Bahr, V., Mohlig, M., Diederich, S., Spranger, J., Pfeiffer, AF. **Glucagon inhibits ghrelin secretion in humans.** European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2005;153(3):397-402.

Arosio, M., Ronchi, CL., Epaminonda, P., di Lembo, S., Adda, G. **New therapeutic options for acromegaly.** Minerva Endocrinologica. 2004;29(4):225-39.

Arvat, E., Maccagno, B., Ramunni, J., Di Vito, L., Broglio, F., Deghenghi, R., Camanni, F., Ghigo, E. **Hexarelin, a synthetic growth-hormone releasing peptide, shows no interaction with corticotropin-releasing hormone and vasopressin on adrenocorticotropin and cortisol secretion in humans.** Neuroendocrinology. 1997;66(6):432-8.

Balsa, JA., Cacicedo, L., Lara, JI., Lorenzo, MJ., Pazos, F., Sanchez-Franco, F. **Autocrine and/or paracrine action of vasoactive intestinal peptide on thyrotropin-releasing hormone induced prolactin release.** Endocrinology. 1996;137(1):144-50.

Bansal, SA., Lee, LA., Woolf, PD. **Dopaminergic stimulation and inhibition of growth hormone secretion in normal man: studies of the pharmacologic specificity.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1981;53(6):1273-7.

Behr, Joachim. **Interaktion zwischen entorhinalem Kortex und Hippokampus bei der Temporallappenepilepsie.** hu-berlin.de/habilitationen, 2004, S.23

Ben-Jonathan, N., Hnasko, R. **Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor.** Endocrine Reviews. 2001;22(6):724-63.

Bertoldo, F., Olivieri, M., Franchina, G., De Blasio, F., Lo Cascio, V. **Inhaled beclomethasone dipropionate acutely stimulates dose-dependent growth hormone secretion in healthy subjects.** Chest. 2005;128(2):902-5.

Berwaer, M., Monget, P., Peers, B., Mathy-Hartert, M., Bellefroid, E., Davis, JR., Belayew, A., Martial, JA. **Multihormonal regulation of the human prolactin gene expression from 5000 bp of its upstream sequence.** *Molecular and Cellular Endocrinology.* 1991;80(1-3):53-64.

Blackwell, RE. **Hyperprolactinemia. Evaluation and management.** *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1992;21(1):105-24.

Bluet-Pajot, MT., Mounier, F., Durand, D., Kordon, C. **Involvement of dopamine D1 receptors in the control of growth hormone secretion in the rat.** *The Journal of Endocrinology.* 1990;127(2):191-6.

Boger, RH. **Nitric oxide and the mediation of the hemodynamic effects of growth hormone in humans.** *Journal of Endocrinological Investigation.* 1999;22(5 Suppl):75-81.

Boisvert, P., Brisson, GR., Peronnet, F., Gareau, R. **Acute administration of bromocriptine abolishes the hyperprolactinemic response induced by submaximal exercise in man.** *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 1992;70(10):1379-83.

Brenner, I., Shek, PN., Zamecnik, J., Shephard, RJ. **Stress hormones and the immunological responses to heat and exercise.** *International Journal of Sports Medicine.* 1998;19(2):130-43.

Brenner, I., Shek, PN., Zamecnik, J., Shephard, RJ. **Stress hormones and the immunological responses to heat and exercise.** *International Journal of Sports Medicine.* 1998;19(2):130-43.

Briard, N., Rico-Gomez, M., Guillaume, V., Sauze, N., Vuaroqueaux, V., Dadoun, F., Le Bouc, Y., Oliver, C., Dutour, A. **Hypothalamic mediated action of free fatty acid on growth hormone secretion in sheep.** *Endocrinology.* 1998;139(12):4811-9.

Briegel, J., Jochum, M., Gippner-Steppert, C., Thiel, M. **Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2001;12 Suppl 17:70-4.

Broglio, F., Benso, A., Gottero, C., Prodam, F., Grottoli, S., Tassone, F., Maccario, M., Casanueva, FF., Dieguez, C., Deghenghi, R., Ghigo, E., Arvat, E. **Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans.** *Clinical Endocrinology*. 2002;57(2):265-71.

Buyukyazim, G., Karamizrak, SO., Islegen, C. **Effects of continuous and interval running training on serum growth and cortisol hormones in junior male basketball players.** *Acta Physiologica Hungarica*. 2003;90(1):69-79.

Byrnes, EM., Johnson, BJ., Bruno, JP. **D1- and D2-receptor mediation of motoric behavior in rats depleted of DA as neonates: effects of age and size of depletion.** *Neuroscience Letters*. 1994;181(1-2):69-72.

Camanni, F., Massara, F., Belforte, L., Molinatti, GM. **Changes in plasma growth hormone levels in normal and acromegalic subjects following administration of 2-bromo-alpha-ergocryptine.** *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1975;40(3):363-6.

Cappola, AR., Bandeen-Roche, K., Wand, GS., Volpato, S., Fried, LP. **Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women.** *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(9):4139-46.

Casanueva, FF., Burguera, B., Tome, MA., Lima, L., Tresguerres, JA., Devesa, J., Dieguez, C. **Depending on the time of administration, dexamethasone potentiates or blocks growth hormone-releasing hormone-induced growth hormone release in man.** *Neuroendocrinology*. 1988;47(1):46-9.

Chang, A., Shin, SH., Pang, SC. **Dopamine D2 receptor mediates both inhibitory and stimulatory actions on prolactin release.** *Endocrine*. 1997;7(2):177-82.

Chen, JW., Hojlund, K., Beck-Nielsen, H., Sandahl, Christiansen, J., Orskov, H., Frystyk, J. **Free rather than total circulating insulin-like growth factor-I determines the feedback on growth hormone release in normal subjects.** *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):366-71. Epub 2004

Chikanza, IC., Grossman, AS. **Hypothalamic-pituitary-mediated immunomodulation: arginine vasopressin is a neuroendocrine immune mediator.** British Journal of Rheumatology. 1998;37(2):131-6.

Chromiak, JA., Antonio, J. **Use of amino acids as growth hormone-releasing agents by athletes.** Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.). 2002;18(7-8):657-61.

Cicinelli, E., Cignarelli, M., Petruzzi, D., Matteo, MG., Ruccia, C., Schonauer, LM. **Nasal spray vs oral administration of bromocriptine: pharmacology and effect on serum prolactin in puerperal women.** Journal of Endocrinological Investigation. 1996;19(7):427-32.

Clark, RG., Thomas, GB., Mortensen, DL., Won, WB., Ma, YH., Tomlinson, EE., Fairhall, KM., Robinson, IC. **Growth hormone secretagogues stimulate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and are diabetogenic in the Zucker diabetic fatty rat.** Endocrinology. 1997;138(10):4316-23.

Clemmons, DR., Moses, AC., McKay, MJ., Sommer, A., Rosen, DM., Ruckle, J. **The combination of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces insulin requirements in insulin-dependent type 1 diabetes: evidence for in vivo biological activity.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85(4):1518-24.

Collier, SR., Casey, DP., Kanaley, JA. **Growth hormone responses to varying doses of oral arginine.** Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. 2005;15(2):136-9. Epub

Colthorpe, KL., Nalliah, J., Anderson, ST., Curlewis, JD. **Adrenoceptor subtype involvement in suppression of prolactin secretion by noradrenaline.** Journal of Neuroendocrinology. 2000;12(4):297-302.

Conte-Devolx, B., Guillaume, V., Grino, M., Boudouresque, F., Magnan, E., Cataldi, M., Oliver, C. **Stress. Neuroendocrine aspects.** L'Encephale. 1993;19 Spec No 1:143-6.

Cooke, NE., Coit, D., Shine, J., Baxter, JD., Martial, JA. **Human prolactin. cDNA structural analysis and evolutionary comparisons.** The Journal of Biological Chemistry. 1981;256(8):4007-16.

Costello, LC., Franklin, RB. **Effect of prolactin on the prostate.** The Prostate. 1994;24(3):162-6.

Cuk, M., Cuk, D., Dvornik, S., Mamula, O., Manestar, MM. **Recent findings regarding physiological characteristics and effects of renal dopamine.** Lijec Inverted Question Marknic Inverted Question Markki Vjesnik. 2004;126(5-6):147-55.

Cummings, DE., Merriam, GR. **Growth hormone therapy in adults.** Annual Review of Medicine. 2003;54:513-33. Epub

De Bernal, M., de Villamizar, M. **Restoration of ovarian function by low nocturnal single daily doses of bromocriptine in patients with the galactorrhea-amenorrhea syndrome.** Fertility and sterility. 1982;37(3):392-6.

De Meyts, P., Palsgaard, J., Sajid, W., Theede, AM., Aladdin H. **Structural biology of insulin and IGF-1 receptors.** Novartis Foundation Symposium. 2004;262:160-71; discussion 171-6, 265-8.

Delarue, C., Contesse, V., Lefebvre, H., Lenglet, S., Grumolato, L., Kuhn, JM., Vaudry, H. **Pharmacological profile of serotonergic receptors in the adrenal gland.** Endocrine Research. 1998;24(3-4):687-94.

Delitala, G., Tomasi, P., Virdis, R. **Prolactin, growth hormone and thyrotropin-thyroid hormone secretion during stress states in man.** Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism. 1987;1(2):391-414.

Di Chiara, G. **Alcohol and dopamine.** Alcohol Health and Research World. 1997;21(2):108-14.

Diaz-Torga, G., Gonzalez Iglesias, A., Achaval-Zaia, R., Libertun, C., Becu-Villalobos, D. **Angiotensin II-induced Ca²⁺ mobilization and prolactin release in normal and hyperplastic pituitary cells.** The American Journal of Physiology. 1998;274(3 Pt 1):E534-40.

Dorshkind, K., Horseman, ND. **Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis.** Bioessays. 2001;23(3):288-94.

Double, KL., Halliday, GM., Henderson, J., Griffiths, FM., Heinemann, T., Riederer, P., Gerlach, M. **The dopamine receptor agonist lisuride attenuates iron-mediated dopaminergic neurodegeneration.** Experimental Neurology. 2003;184(1):530-5.

Drago, F., Amir, S. **Effect of Hyperprolactinaemia on core temperature of the rat.** Brain Research Bulletin. 1984;12:355-358.

Drago, F., D'Agata, V., Spadaro, F., Grassi, M., Valerio, C. **Prolactin as a protective factor in stress-induced gastric ulcers.** Annals of the New York Academy of Sciences. 1990;597:248-51.

Drozak, J., Bryla, J. **Dopamine: not just a neurotransmitter.** Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online) 2005;59:405-20.

Eis, D. Multiple **Chemikaliensensitivität und ähnliche Symptomenkomplexe.** MCS und ähnliche Syndrome, 2002.

Engleman EA, McBride WJ, Li TK, Lumeng L, Murphy JM. **Ethanol drinking experience attenuates (-)sulpiride-induced increases in extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens of alcohol-preferring (P) rats.** Alcoholism, Clinical and Experimental Research. 2003;27(3):424-31.

Falkenburger BH., Barstow, KL., Mintz, IM. **Dendrodendritic Inhibition Through Reversal of Dopamine Transport Science.** 2001;293(5539):2465-70.

Fine RN. **Corticosteroids and growth.** Kidney International. Supplement. 1993;43:S59-61.

Fischer, B., Davids, E., Gastpar, M. **Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug.** Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie. 2004;72(9):497-502.

Flogstad, AK., Halse, J., Grass, P., Abisch, E., Djoseand, O., Kutz, K., Bodd, E., Jervell, J. **A comparison of octreotide, bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1994;79(2):461-5.

Fomicheva, EE., Nemirovich-Danchenko, EA. **Effect of prolactin on the level of corticosterone in the blood and synthesis of lymphocyte-activating factors by macrophages under conditions of glucocorticoid loading.** Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova. 2003;89(9):1117-26.

Frank, SM., Higgins, MS., Breslow, MJ., Fleisher, LA., Gorman, RBM., Sitzmann, JV., Raff, H., Beattle, C. **The Catecholamine, Cortisol, and Hemodynamic Responses to Mild Perioperative Hypothermia: A Randomized Clinical Trial.** Anesthesiology. 1995; 82(1):83-93.

Franken, IH., Booij, J., van den Brink, W. **The role of dopamine in human addiction: From reward to motivated attention.** European Journal of Pharmacology. 2005; [Epub ahead of print]

Freeman, ME., Kanyicska, B., Lerant, A., Nagy, G. **Prolactin: structure, function, and regulation of secretion.** Physiological Reviews. 2000;80(4):1523-631.

Friess, E., V, Bardeleben, U., Wiedemann, K., Lauer, CJ., Holsboer, F. **Effects of pulsatile cortisol infusion on sleep-EEG and nocturnal growth hormone release in healthy men.** Journal of Sleep Research. 1994;3(2):73-79.

Fu, X., Porter, TE. **Glucocorticoid induction of lactotrophs and prolactin gene expression in chicken embryonic pituitary cells: a delayed response relative to stimulated growth hormone production.** Endocrinology. 2004;145(3):1322-30.

Gala, RR. **The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat.** Life Sciences. 1990;46(20):1407-20.

Gaylinn, BD. **Growth hormone releasing hormone receptor.** Receptors & channels. 2002;8(3-4):155-62.

Gerlach, K., Uhlig, T., Plathof, J., Klassen, A., Stoll, KD., Schmucker, P., Hueppe, M. **Effects of Opipramol as an Evening Anaesthesiologic Premedication.** Neuropsychobiology 2002;46:161-166 (DOI: 10.1159/000066393)

Goiny, M., Uvnas-Moberg, K., Cekan, S. **Bromocriptine and apomorphine stimulation of cortisol secretion in conscious dogs; evidence for a stimulatory site located outside the blood brain barrier.** Psychopharmacology. 1986;89(1):108-12.

Goodyer, CG., Figueiredo, RMO., Krackovitch, S., De Souza Li, L., Manalo, JA. , Zogopoulos, G.. **Characterization of the growth hormone receptor in human dermal fibroblasts and liver during development.** American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. Metab 281: E1213-E1220, 2001.

Gorelick, DA., Wilkins, JN. **Bromocriptine treatment for cocaine addiction: Association with plasma prolactin levels.** Drug and Alcohol Dependence. 2005;

Hansen, TK., Moller, J., Thomsen, K., Frandsen, E., Dall, R., Jorgensen, JO., Christiansen, JS. **Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans.** American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. 2001;281(6):E1326-32.

Häßler, F., Buchmann, J, Bohne, S. **Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung aggressiven Verhaltens bei Menschen mit geistiger Behinderung mit Risperidon.** Der Nervenarzt. Seiten : 278 – 282

Hennig, J., Laschefski, U., Becker, H., Rammsayer, T., Netter, P. **Immune cell and cortisol responses to physically and pharmacologically induced lowering of body core temperature.** Neuropsychobiology. 1993;28(1-2):82-6.

Hennig, J. & Netter, P. **Neurotransmitter und Persönlichkeit.**

Hertling I., Philipp, M., Dvorak, A., Glaser, T., Mast, O., Beneke, M., Ramskogler, K., Saletu-Zyhlarz, G., Walter, H., Lesch, O.M. **Flupenthixol versus Risperidone: Subjective Quality of Life as an Important Factor for Compliance in Chronic Schizophrenic Patients.** *Neuropsychobiology* 2003;47:37-46 (DOI: 10.1159/000068874).

Hussain, MA., Schmitz, O., Mengel, A., Keller, A., Christiansen, JS., Zapf, J., Froesch, ER. **Insulin-like growth factor I stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation, and enhances insulin sensitivity in humans.** *The Journal of Clinical Investigation.* 1993;92(5):2249-56.

Jaber, M., Robinson, SW., Missale, C., Caron, MG. **Dopamine receptors and brain function.** *Neuropharmacology.* 1996;35(11):1503-19.

Janke, W., Erdmann, G., **Mehrdimensionale körperliche Symptomenliste.** Universitäten Berlin/ Würzburg. Institut für Psychologie.

Jaquet, P., Pellegrini, I. **Interactions between prolactin with its receptor.** *Annales d'Endocrinologie.* 1989;50(5):399-403.

Jarvik, ME., Caskey, NH., Wirshing, WC., Madsen, DC., Iwamoto-Schaap, PN., Elins, JL., Eisenberger, NI., Olmstead, RE. **Bromocriptine reduces cigarette smoking.** *Addiction.* 2000;95(8):1173-83.

Jaskiw, GE., Popli, AE., **A meta-analysis of the response to chronic L-dopa in patients with schizophrenia: therapeutic and heuristic implications.** *Psychopharmacology.* Pages: 365 – 374.

Jezova, D., Jurcovicova, J., Vigas, M., Murgas, K., Labrie F. **Increase in plasma ACTH after dopaminergic stimulation in rats.** *Psychopharmacology.* 1985;85(2):201-3.

Jezova, D., Viggas, M. **Apomorphine injection stimulates beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol release in healthy man.** Psychoneuroendocrinology. 1988;13(6):479-85.

Jorgensen, JO., Krag, M., Kanaley, J., Moller, J., Hansen, TK., Moller, N., Christiansen, JS., Orskov, H. **Exercise, hormones, and body temperature. regulation and action of GH during exercise.** Journal of Endocrinological Investigation. 2003;26(9):838-42.

Jose, PA., Raymond, JR., Bates, MD., Aperia, A., Felder, RA., Carey, RM. **The renal dopamine receptors.** Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 1992;2(8):1265-78.

Juruena, MF., Cleare, AJ., Pariante, CM. **The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression.** Revista Brasileira de Psiquiatria, 2004;26(3):189-201.

Kagabu, Y., Mishiba, T., Okino, T., Yanagisawa, T. **Effects of thyrotropin-releasing hormone and its metabolites, Cyclo(His-Pro) and TRH-OH, on growth hormone and prolactin synthesis in primary cultured pituitary cells of the common carp, Cyprinus carpio.** General and Comparative Endocrinology. 1998;111(3):395-403.

Karlson, P., Doenecke, D., Koolman, J., **Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler.** 1994

Karmazyn, M., Daly, MJ., Moffat, MP., Dhalla, NS. **A possible mechanism of inotropic action of prolactin on rat heart.** American journal of physiology. Endocrinology and Metabolism.243: E458-E463, 1982.

Khan, AS., Sane, DC., Wannenburg, T., Sonntag, WE. **Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging cardiovascular system.** Cardiovascular Research. 2002;54(1):25-35.

Kilkens, TO., Honig, A., Fekkes, D., Brummer, RJ. **The effects of an acute serotonergic challenge on brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls.** *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;22(9):865-74.

Kitajima, N., Chihara, K., Abe, H., Okimura, Y., Fujii, Y., Sato, M., Shakutsui, S., Watanabe, M., Fujita, T. **Effects of dopamine on immunoreactive growth hormone-releasing factor and somatostatin secretion from rat hypothalamic slices perfused in vitro.** *Endocrinology*. 1989;124(1):69-76.

Kitamura, Y., Taniguchi, T., Shimohama, S., Akaike, A., Nomura, Y. **Neuroprotective mechanisms of antiparkinsonian dopamine D2-receptor subfamily agonists.** *Neurochemical Research*. 2003;28(7):1035-40.

Klaus, G., Jux, C., Fernandez, P., Rodriguez, J., Himmele, R., Mehls, O. **Suppression of growth plate chondrocyte proliferation by corticosteroids.** *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2000;14(7):612-5.

Klerman, EB., Adler, GK., Jin, M., Maliszewski, AM., Brown, EN. **A statistical model of diurnal variation in human growth hormone.** *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*. 2003;285(5):E1118-26.

Klinke, R., Silbernagl, S. **Lehrbuch der Physiologie.** 2001

Korczak-Kowalska, G., Gorski, A. **Glucocorticoid (GS)-dependent immunomodulation of immunoglobulin biosynthesis in vitro. I. GS stimulate spontaneous immunoglobulin synthesis.** *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 1987;35(5):631-6.

Koska, J., Rovensky, J., Zimanova, T., Vigas, M. **Growth hormone and prolactin responses during partial and whole body warm-water immersions.** *Acta Physiologica Scandinavica*. 2003;178(1):19-23.

Kostecka, Y., Blahovec, J. **Insulin-like growth factor binding proteins and their functions (minireview).** *Endocrine Regulations*. 1999;33(2):90-4.

Koulu, M., Lammintausta, R. **Human growth hormone and dopaminergic drugs, with special reference to deprenyl (selegiline): a summary of studies on volunteers.** Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum. 1983;95:91-4.

Kovacs, K., Horvath, E. **Effects of medical therapy on pituitary tumors.** Ultrastructural Pathology. 2005;29(3-4):163-7.

Kraemer, WJ., Dudley, GA., Tesch, PA., Gordon, SE., Hather, BM., Volek, JS., Ratamess, NA. **The influence of muscle action on the acute growth hormone response to resistance exercise and short-term detraining.** Growth Hormone & IGF research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. 2001;11(2):75-83.

Krantic, S., Goddard, I., Saveanu, A., Giannetti, N., Fombonne, J., Cardoso, A., Jaquet, P., Enjalbert, A. **Novel modalities of somatostatin actions.** European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2004;151(6):643-55.

Kreutzig, T., **Biochemie.** 9.Auflage, 1997

Küttler, T., **Pharmakologie und Toxikologie,** 17. Auflage. 1996.

Lagiou, P., Tamimi, R., Mucci, LA., Trichopoulos, D., Adami, HO., Hsieh, CC. **Nausea and vomiting in pregnancy in relation to prolactin, estrogens, and progesterone: a prospective study.** Obstetrics and Gynecology. 2003;101(4):639-44.

Lasco, A., Cannavo, S., Gaudio, A., Morabito, N., Trifiletti, A., Di Cesare, E., Basile, G., Nicita-Mauro, V., Frisina, N. **Raloxifene and pituitary secretion in post-menopausal women.** Journal of Endocrinological Investigation. 2002;25(10 Suppl):95-6.

Laverriere, JN., Morin, A., Tixier-Vidal, A., Truong, AT., Gourdj, D., Martial, JA. **Inverse control of prolactin and growth hormone gene expression: effect of thyroliberin on transcription and RNA stabilization.** The EMBO journal. 1983;2(9):1493-9.

Lazarczyk, MA., Lazarczyk, M., Grzela, T. **Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide (review)**. International Journal of Molecular Medicine. 2003;12(3):279-87.

Lee, TY., Pan, JT. **Involvement of central GABAergic neurons in basal and diurnal changes of tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity and prolactin secretion**. Life Sciences. 2001;68(17):1965-75.

Leebaw, WF., Lee, LA., Woolf, PD. **Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone secretion**. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1978;47(3):480-7.

Lengyel, AM., Grossman, A., Bouloux, PM., Rees, LH., Besser, GM. **Effects of dopamine and morphine on immunoreactive somatostatin and LH-releasing hormone secretion from hypothalamic fragments in vitro**. The Journal of Endocrinology. 1985;106(3):317-22.

Lenkei, Z., Nuyt, AM., Grouselle, D., Corvol, P., Llorens-Cortes, C. **Identification of endocrine cell populations expressing the AT1B subtype of angiotensin II receptors in the anterior pituitary**. Endocrinology. 1999;140(1):472-7.

Leroy-Martin, B., Bouhdiba, M., Saint Pol, P., Peyrat, JP. **Peripheral effects of prolactin in reproductive function. II. Female reproductive function**. Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction. 1989;18(3):288-94.

Leroy-Martin, B., Bouhdiba, M., Peyrat, JP., Saint, Pol P. **Peripheral effects of prolactin in reproductive function. I. Male reproductive function**. Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction. 1989;18(1):39-45.

Leung, KC., Ho, KK. **Stimulation of mitochondrial fatty acid oxidation by growth hormone in human fibroblasts**. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997;82(12):4208-13.

Liang, SL., Pan, JT. **An endogenous serotonergic rhythm acting on 5-HT(2A) receptors may be involved in the diurnal changes in tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity and prolactin secretion in female rats**. Neuroendocrinology. 2000;72(1):11-9.

Liao, RM., Lin, JY., Cheng, RK., Liao, JJ. **Effects of SCH23390 and raclopride on a run-climb-run behavioral task in rats.** The Chinese Journal of Physiology. 2001;44(4):151-60.

Lu, JC., Scott, P., Strous, GJ., Schuler, LA. **Multiple internalization motifs differentially used by prolactin receptor isoforms mediate similar endocytic pathways.** Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.). 2002;16(11):2515-27.

Lupien, S., Richter, R., Risch, SC., Mirow, A., Gillin, JC., Hauger, RL. **Time course of the corticosteroid-dopaminergic interaction during metyrapone and dexamethasone administration.** Psychiatry Research. 1995;58(1):23-35.

Lux-Lantos, V., Rey, E., Libertun, C. **Activation of GABA B receptors in the anterior pituitary inhibits prolactin and luteinizing hormone secretion.** Neuroendocrinology. 1992;56(5):687-93.

Lykouras, L., Markianos, M., Hatzimanolis, J., Oulis, P., Christodoulou, G. **Prolactin secretion in response to haloperidol challenge in delusional (psychotic) and non-delusional depression.** European Psychiatry : the Journal of the Association of European Psychiatrists.

Maccario, M., Procopio, M., Loche, S., Cappa, M., Martina, V., Camanni, F., Ghigo, E. **Interaction of free fatty acids and arginine on growth hormone secretion in man.** Metabolism: Clinical and Experimental.

Manelli, F., Giustina, A. **Glucocorticoid-induced osteoporosis. Trends in endocrinology and metabolism:** TEM. 2000;11(3):79-85.

Martha, PM. Jr., Krieg, RJ. Jr. **Growth hormone physiology: current concepts.** Child Nephrology and Urology. 1991;11(3):122-9.

Masson, G., Mestre, D., Blin, O. **Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man.** Fundamental & Clinical Pharmacology. 1993;7(8):449-63.

Mattheij, JA., Swarts, HJ. **Evidence that exteroceptive stimuli other than suckling have no major effect on plasma prolactin in lactating rats.** Acta Endocrinologica. 1987;114(3):417-25.

Matthews, DE., Battezzati, A. **Regulation of protein metabolism during stress.** Current Opinion in General Surgery. 1993;72-7.

Mauras, N. **Growth hormone therapy in the glucocorticosteroid-dependent child: metabolic and linear growth effects.** Hormone Research. 2001;56 Suppl 1:13-8.

McAllister-Williams, RH., Rugg, MD. **Effects of repeated cortisol administration on brain potential correlates of episodic memory retrieval.** Psychopharmacology (Berl.)

Meibohm, B., Derendorf, H., Mollmann, H., Frohlich, P., Tromm, A., Wagner, M., Homrighausen, S., Krieg, M., Hochhaus, G. **Mechanism-based PK/PD model for the lymphocytopenia induced by endogenous and exogenous corticosteroids.** International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1999;37(8):367-76.

Mendez, I., Carino, C. Diaz L. **Prolactin in the immunological system: synthesis and biological effects.** Revista de Investigacion Clinica; Organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion. 2005;57(3):447-56.

Miell, JP., Pralong, FP., Corder, R., Gaillard, RC. **Stimulation of growth hormone release in man by the potent D2-dopamine agonist CV 205-502: comparison of responses to intravenous and oral administration.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1990;71(6):1519-24.

Missale, C., Nash, SR., Robinson, SW., Jaber, M., Caron, MG. **Dopamine receptors: from structure to function.** Physiological Reviews. 1998;78(1):189-225.

Mitsunaka, H., Dobashi, H., Sato, M., Tanaka, T., Kitanaka, A., Yamaoka, G., Tokuda, M., Matoba, K., Hiraishi, T., Ishida, T. **Growth hormone prevents Fas-induced apoptosis in lymphocytes through modulation of Bcl-2 and caspase-3.** Neuroimmunomodulation. 2001;9(5):256-62.

Moller, N., Gjedsted, J., Gormsen, L., Fuglsang, J., Djurhuus, C. **Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans.** Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society. 2003;13 Suppl A:S18-21.

Monk, CS., Nelson, CA. **The effects of hydrocortisone on cognitive and neural function: a behavioral and event-related potential investigation.** Neuropsychopharmacology. 2002;26(4):505-19.

Montero, A., Giovannoni, AG., Sen, L. **Immunological properties of prolactin.** Medicina (B Aires). 2000;60(4):515-20.

Montgomery, DW. **Prolactin production by immune cells.** Lupus. 2001;10(10):665-75.

Moro, M., Maraschini, C., Cavagnini, F. **Dopamine infusion enhances the adrenocorticotrophic hormone and cortisol response to metoclopramide in hyperprolactinemic patients but not in normal subjects.** Gynecological Endocrinology : the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 1997;11(3):155-62.

Muccioli, G., Broglio, F., Valetto, MR., Ghe, C., Catapano, F., Graziani, A., Papotti, M., Bisi, G., Deghenghi, R., Ghigo, E. **Growth hormone-releasing peptides and the cardiovascular system.** Annales d'Endocrinologie. 2000;61(1):27-31.

Murburg, MM., Paly, D., Wilkinson, CW., Veith, RC., Malas, KL., Dorsa, DM. **Haloperidol increases plasma beta endorphin-like immunoreactivity and cortisol in normal human males.** Life Sciences. 1986;39(4):373-81.

Napoli, R., Guardasole, V., Angelini, V., D'Amico, F., Zarra, E., Matarazzo, M., Sacca, L. **Acute effects of growth hormone on vascular function in human subjects.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88(6):2817-20.

Napolitano, LA., Lo, JC., Gotway, MB., Mulligan, K., Barbour, JD., Schmidt, D., Grant, RM., Halvorsen, RA., Schambelan, M., McCune, JM. **Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone.** AIDS. 2002;16(8):1103-11.

Nappi, C., Colace, G., Di Renzo, GF., Tagliatalata, M., Amoroso, S., Annunziato, L., Montemagno, U. **Domperidone antagonizes bromoergocriptine--induced nausea and vomiting without affecting its inhibition of prolactin secretion in puerperal women.** European Journal of Clinical Pharmacology. 1987;32(5):457-60.

Ng, FM., Veis, N. **Effects of exogenous growth hormone on insulin action and glucose metabolism in the dwarf 'littie' mouse.** Biochemistry International. 1990;21(5):839-47.

Nishioka, H., Haraoka, J., Akada, K. **Growth potential of prolactinomas in men: is it really different from women?** Surgical Neurology. 2003;59(5):386-90.

Nordstrom, AL., Farde, L. **Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients.** Journal of Clinical Psychopharmacology. 1998;18(4):305-10.

Normann, C. **Langzeittherapie der Schizophrenie mit Aripiprazol.** Psychoneuro 2004; 30 (12): 682-685.

Nyström, HC., Klintland, N., Caidahl, K., Bergström, G., Wickman, A. **Short-term administration of growth hormone (GH) lowers blood pressure by activating eNOS/nitric oxide (NO)-pathway in male hypophysectomized (Hx) rats.** BMC Physiology 2005, 5:17; doi:10.1186/1472-6793-5-17.

Obal, F. Jr., Krueger, JM. **GHRH and sleep.** Sleep Medicine Reviews. 2004;8(5):367-77.

Ohlsson, C., Jansson, JO., Isaksson, O. **Effects of growth hormone and insulinlike growth factor-I on body growth and adult bone metabolism.** Current Opinion in Rheumatology. 2000;12(4):346-8.

Osinski, MA., Uchic, ME., Seifert, T., Shaughnessy, TK., Miller, LN., Nakane, M., Cox, BF., Brioni, JD., Moreland, RB. **Dopamine D2, but not D4, receptor agonists are emetogenic in ferrets.** Pharmacology, Biochemistry, and Behavior. 2005;81(1):211-9.

Ottosson, M., Lonnroth, P., Bjorntorp, P., Eden, S. **Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85(2):799-803.

Owen, OE., Cahill, GF. Jr. **Metabolic effects of exogenous glucocorticoids in fasted man.** The Journal of Clinical Investigation. 1973;52(10):2596-605.

Owerbach, D., Rutter, WJ., Cooke, NE., Martial, JA., Shows, TB. **The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans.** Science. 1981;212(4496):815-6.

Pariante, CM., Papadopoulos, AS., Poon, L., Cleare, AJ., Checkley, SA., English, J., Kerwin, RW., Lightman, S. **Four days of citalopram increase suppression of cortisol secretion by prednisolone in healthy volunteers.** Psychopharmacology. 2004;177(1-2):200-6.

Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Cleare AJ, Checkley SA, English J, Kerwin RW, Lightman S. **Four days of citalopram increase suppression of cortisol secretion by prednisolone in healthy volunteers.** Psychopharmacology. 2004; 177(1-2):200-6.

Peters, ML., Godaert, GL., Ballieux, RE., Brosschot, JF., Sweep, FC., Swinkels, LM., van Vliet, M., Heijnen, CJ. **Immune responses to experimental stress: effects of mental effort and uncontrollability.** Psychosomatic Medicine. 1999;61(4):513-24.

Petersenn, S., Schulte, HM. **Structure and function of the growth-hormone-releasing hormone receptor.** Vitamins and Hormones. 2000;59:35-69.

Posener, JA., Schildkraut, JJ., Williams, GH., Gleason, RE., Salomon, MS., Mecheri, G., Schatzberg, AF. **Acute and delayed effects of corticotropin-releasing hormone on dopamine activity in man.** Biological Psychiatry. 1994;36(9):616-21.

Postel-Vinay, MC., Finidori, J. **Growth hormone receptor: structure and signal transduction.** European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 1995;133(6):654-9.

Pralong, FP., Miell, JP., Corder, R., Gaillard, RC. **Dexamethasone treatment in man induces changes in 24-hour growth hormone (GH) secretion profile without altering total GH released.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1991;73(6):1191-6.

Prank, K., Kloppstech, M., Brabant, G. **Neural networks in the analysis of episodic growth hormone release.** Human Reproduction Update. 1997;3(3):215-34.

Rao, ML., Oades, RD., Bagli, M. **Prolaktinantwort und psychophysiologische Reaktion auf Neuroleptika bei Frauen und Männern.** Riecher-Rössler A, Rohde A (Hrsg.): Psychische Erkrankungen bei Frauen. Basel, Karger, 2001;: 170-182.

Reinecke, M., Schmid, AC., Heyberger-Meyer, B., Hunziker, EB., Zapf, J. **Effect of growth hormone and insulin-like growth factor I (IGF-I) on the expression of IGF-I messenger ribonucleic acid and peptide in rat tibial growth plate and articular chondrocytes in vivo.** Endocrinology. 2000;141(8):2847-53.

Ren, Y., Chien, J., Sun, YP., Shah, GV. **Calcitonin is expressed in gonadotropes of the anterior pituitary gland: its possible role in paracrine regulation of lactotrope function.** The Journal of Endocrinology. 2001;171(2):217-28.

Reuter, M., Hennig, J. **Cortisol as an indicator of dopaminergic effects on nicotine craving.** Human Psychopharmacology. 2003;18(6):437-46.

Ritz, E., Tonshoff, B., Worgall, S., Kovacs, G., Mehls, O. **Influence of growth hormone and insulin-like growth factor-I on kidney function and kidney growth.** Pediatric Nephrology (Berlin, Germany), 1991;5(4):509-12.

- Roehr, B. **The many faces of human growth hormone**. BETA. 2003;15(4):12-6.
- Rogers, N., van den Heuvel, C., Dawson, D. **Effect of melatonin and corticosteroid on in vitro cellular immune function in humans**. Journal of Pineal Research. 1997;22(2):75-80.
- Römer, S. **Dopamin und Persönlichkeit**. Diplomarbeit Psychologie, Trier, 2005.
- Sacca, L., Cittadini, A., Fazio, S. **Growth hormone and the heart**. Endocrine Reviews. 1994;15(5):555-73.
- Samma, S., Yoshikawa, M., Futami, T., Hayashi, Y., Horii, Y., Kubota, K., Babaya, K., Hirao, Y., Okajima, E., Ohara, S. **Corticosteroid as an anti-emetic agent in cancer chemotherapy with cis-diammine-dichloroplatinum (II)**. Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy. 1985;12(3 Pt 1):561-5.
- Sanci, V, Houle, S., DaSilva, JN. **No change in dopamine D1-receptor in vivo binding in rats after sub-chronic haloperidol treatment**. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. Vol. 80, 2002;30.
- Sato, K., Watanabe, YG. **Corticosteroids stimulate the differentiation of growth hormone cells but suppress that of prolactin cells in the fetal rat pituitary**. Archives of Histology and Cytology. 1998;61(1):75-81.
- Schaaf, MJ., Cidlowski, JA. **Molecular determinants of glucocorticoid receptor mobility in living cells: the importance of ligand affinity**. Methods in Molecular and Cellular Biology. 2003;23(6):1922-34.
- Schäfer, R. **Beteiligung von Dopamin-D3-Rezeptoren an der Regulation der Nierenfunktion**. Inaugural-Dissertation, Med. Fak. Tübingen, 2004.
- Schmidt, RF., Thews, G. **Physiologie des Menschen** 27. Auflage. 1997.
- Schmidt-Gollwitzer, M., Saxena, BB. **Radioimmunoassay of human prolactin (PRL)**. Acta Endocrinologica. 1975;80(2):262-74.

Schuck, S., Bentue-Ferrer, D., Kleinermans, D., Reymann, JM., Polard, E., Gandon, JM., Allain, H. **Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers.** *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2002;16(1):57-65.

Schule, C., Baghai, T., Schmidbauer, S., Bidlingmaier, M., Strasburger, CJ., Laakmann, G. **Reboxetine acutely stimulates cortisol, ACTH, growth hormone and prolactin secretion in healthy male subjects.** *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(2):185-200.

Shah, GV., Chien, J., Sun, YP., Puri, S., Ravindra, R. **Calcitonin inhibits anterior pituitary cell proliferation in the adult female rats.** *Endocrinology*. 1999;140(9):4281-91.

Shin SH, Papas S, Obonsawin MC. **Current status of the rat prolactin releasing factor.** *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1987;65(10):2036-43.

Sneppen, SB., Main, KM., Juul, A., Pedersen, LM., Kristensen, LO., Skakkebaek, NE., Feldt-Rasmussen, U. **Sweat secretion rates in growth hormone disorders.** *Clinical Endocrinology*. 2000;53(5):601-8.

Spady, TJ., McComb, RD., Shull, JD. **Estrogen action in the regulation of cell proliferation, cell survival, and tumorigenesis in the rat anterior pituitary gland.** *Endocrine*. 1999;11(3):217-33.

Spinas, GA., Heitz, PhU. **Ursachen von Hypokortisolismus: Sekundäre NNR-Insuffizienz aus Grundlagen der Inneren Medizin.** megru.unizh.ch/j3/module/index.

Stern, JM., Thomas, DA., Rabii, J., Barfield, RJ. **Do pup ultrasonic cries provoke prolactin secretion in lactating rats?** *Hormones and Behavior*. 1984;18(1):86-94.

Stokes, K. **Growth hormone responses to sub-maximal and sprint exercise.** *Growth Hormone & IGF Research : Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2003;13(5):225-38.

Swerdlow, NR., Koob, GF., Cador, M., Lorang, M., Hauger, RL. **Pituitary-adrenal axis responses to acute amphetamine in rat.** Pharmacology, Biochemistry and Behavior. 1993. 45: 629-637.

Taylor, AD., Cowell, AM., Flower, RJ., Buckingham, JC. **Dexamethasone suppresses the release of prolactin from the rat anterior pituitary gland by lipocortin 1 dependent and independent mechanisms.** Neuroendocrinology. 1995;62(5):530-42.

Tena-Sempere, M., Aguilar, E., Fernandez-Fernandez, R., Pinilla, L. **Ghrelin inhibits prolactin secretion in prepubertal rats.** Neuroendocrinology. 2004;79(3):133-41.

Tohei, A., VandeGarde, B., Arbogast, LA., Voogt, JL. **Calcitonin inhibition of prolactin secretion in lactating rats: mechanism of action.** Neuroendocrinology. 2000;71(5):327-32.

Tonshoff, B., Nowack, R., Kurilenko, S., Blum, WF., Seyberth, HW., Mehls, O., Ritz, E. **Growth hormone-induced glomerular hyperfiltration is dependent on vasodilating prostanoids.** American Journal of Kidney Diseases : the Official Journal of the National Kidney Foundation. 1993;21(2):145-51.

Turner, EH., Schwartz, PJ., Lowe, CH., Nawab, SS., Feldman-Naim, S., Drake, CL., Myers, FSRN., Barnett, RL., Rosenthal, NE. **Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Single-Dose Metergoline in Depressed Patients With Seasonal Affective Disorder.** Journal of Clinical Psychopharmacology. 2002;22(2):216-220.

Tryfonidou, MA., Holl, MS., Oosterlaken-Dijksterhuis, MA., Vastenburg, M., van den Brom, WE., Hazewinkel, HA. **Growth hormone modulates cholecalciferol metabolism with moderate effects on intestinal mineral absorption and specific effects on bone formation in growing dogs raised on balanced food.** Domestic Animal Endocrinology. 2003;25(2):155-74.

Vaananen, I., Vasankari, T., Mantysaari, M., Vihko, V. **Hormonal responses to 100 km cross-country skiing during 2 days.** The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness. 2004;44(3):309-14.

Van Chuoi, MT., Vacher, P., Dufy, B. **GnRH-associated peptide decreases cyclic AMP accumulation in the GH3 pituitary cell line.** Neuroendocrinology. 1993;58(2):251-7.

Van Vliet, G., Bosson, D., Robyn, C., Craen, M., Malvaux, P., Vanderschueren-Lodeweyckx, M., Wolter, R. **Effect of growth hormone-releasing factor on plasma growth hormone, prolactin and somatomedin C in hypopituitary and short normal children.** Hormone Research. 1985;22(1-2):32-45.

Vance, ML., Kaiser, DL., Frohman, LA., Rivier, J., Vale, WW., Thorner, MO. **Role of dopamine in the regulation of growth hormone secretion: dopamine and bromocriptine augment growth hormone (GH)-releasing hormone-stimulated GH secretion in normal man.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1987;64(6):1136-41.

Vera-Lastra, O., Jara, LJ., Espinoza, LR. **Prolactin and autoimmunity. Autoimmunity reviews.** 2002;1(6):360-4.

Volkl, TM., Haas, S., Dorr, HG. **Spontaneous prolactin secretion in growth hormone-deficient children.** Hormone and Metabolic Research. 2005;37(2):118-22.

Wallgren, P., Wilen, IL., Fossum, C. **Influence of experimentally induced endogenous production of cortisol on the immune capacity in swine.** Veterinary Immunology and Immunopathology. 1994;42(3-4):301-16.

Wanke, IE., Rorstad, OP. **Developmental and lactational changes in the rat anterior pituitary VIP receptor.** Peptides. 1990;11(4):667-72.

Weber, MM. **Effects of growth hormone on skeletal muscle.** Hormone Research. 2002;58 Suppl 3:43-8.

Werner, C. **Veränderung von Monoaminmetaboliten unter Clomipramin-Challenge.** Dissertationsarbeit Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, 2001; 21.

Wieck, A., Kumar, R., Hirst, AD., Marks, MN., Campbell, IC., Checkley, SA. **Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth.** BMJ (Clinical Research ed.) 1991;303(6803):613-6.

Wiedemann, K., Herzog, L., Kellner, M. **Atrial natriuretic hormone inhibits corticotropin-releasing hormone-induced prolactin release in man.** Journal of Psychiatric Research. 1995;29(1):51-8.

Winkelmann, W., Allolio, B., Deuß, U., Heesen, D., Nieke, J., Reincke, M. **Langzeitbehandlung mit Pravidel bei Prolaktinompatienten.** Sandorama, 1991.

Wolkowitz, OM., Sutton, ME., Doran, AR., Labarca, R., Roy, A., Thomas, JW., Pickar, D., Paul, SM. **Dexamethasone increases plasma HVA but not MHPG in normal humans.** Psychiatry Research. 1985;16(2):101-9.

Wrobel, A., Nowak, G., Ossowska, G., Danilczuk, Z., Zebrowska-Lupina, I., Wielosz, M. **Effect of chronic treatment with dexamethasone on brain dopamine receptors in mice.** Polish Journal of Pharmacology. 2004;56(4):399-405.

Wrobel, A., Zebrowska-Lupina, I., Wielosz, M. **Dexamethasone reduces locomotor stimulation induced by dopamine agonists in mice.** Pharmacological Reports : PR. 2005;57(4):451-7.

Xi, ZX., Newman, AH., Gilbert, JG., Pak, AC., Peng, XQ., Ashby, CR., Gitajn, L., Gardner, EL. **The Novel Dopamine D(3) Receptor Antagonist NGB 2904 Inhibits Cocaine's Rewarding Effects and Cocaine-Induced Reinstatement of Drug-Seeking Behavior in Rats.** Neuropsychopharmacology. 2005.

Yang, S., Zhang, L. **Glucocorticoids and vascular reactivity.** Current Vascular Pharmacology. 2004;2(1):1-12.

Yen, SH., Pan, JT. **Atrial natriuretic peptide negatively modulates the stimulatory effects of angiotensin II on tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity.** Neurochemical and Electrophysiological Studies. Neuroendocrinology. 1997;66(5):313-20.

Yoshizato, H., Tanaka, M., Nakai, N., Nakao, N., Nakashima, K. **Growth hormone (GH)-stimulated insulin-like growth factor I gene expression is mediated by a tyrosine phosphorylation pathway depending on C-terminal region of human GH receptor in human GH receptor-expressing Ba/F3 cells.** *Endocrinology*. 2004;145(1):214-20.

Zatelli, MC., Piccin, D., Tagliati, F., Ambrosio, MR., Margutti, A., Padovani, R., Scanarini, M., Culler, MD., degli Uberti, EC. **Somatostatin receptor subtype 1 selective activation in human growth hormone (GH)- and prolactin (PRL)-secreting pituitary adenomas: effects on cell viability, GH, and PRL secretion.** *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(6):2797-802.

Zawilska, JB. **Dopamine receptors-structure, characterization and function.** *Post Inverted Question Markpy Higieny i Medycyny do Inverted Question Markwiadczalnej*. 2003;57(3):293-322.

Anhang

Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Symptomen und Prolaktin

Tab. 22 und 23: Zusammenhang zwischen der Prolaktin-Antwort (dichotom) und Herzklopfen unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Prolaktinantwort unter Bromocriptin		zus	Chi ² n. Pearson: 3,483 p = 0,062
		Stark	Schwach		
Herzklopfen	Nein	15	13	28	Chi ² n. Pearson: 0,237 p = 0,627
	Ja	1	6	7	
zus		16	19	35	
		Prolaktinantwort unter Placebo		zus	
		Stark	Schwach		
Herzklopfen	Nein	12	14	26	
	Ja	5	4	9	
zus		16	19	35	

Tab. 24 und 25: Zusammenhang zwischen der Prolaktin-Antwort (dichotom) und Wärmegefühl unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Prolaktinantwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Wärmegefühl	Nein	9	9	18
	Ja	7	10	17
zus		16	19	35

		Prolaktinantwort unter Placebo		zus.
		Stark	Schwach	
Wärmegefühl	Nein	8	9	17
	Ja	7	9	16
zus.		15	18	33

**Chi² n. Pearson:
0,274 p = 0,600**

**Chi² n. Pearson:
0,036 p = 0,849**

Tab. 26 und 27: Zusammenhang zwischen der Prolaktin-Antwort (dichotom) und Kältegefühl unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Prolaktinantwort unter Bromocriptin		zus.
		Stark	Schwach	
Kältegefühl	Nein	9	8	17
	Ja	7	11	18
zus		15	20	35

		Prolaktinantwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Kältegefühl	Nein	8	10	18
	Ja	9	8	17
zus		17	18	35

**Chi² n. Pearson:
0,696 p = 0,404**

**Chi² n. Pearson:
0,253 p = 0,615**

Tab. 28 und 29: Zusammenhang zwischen der Prolaktin-Antwort (dichotom) und Mundtrockenheit unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Prolaktinantwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Mundtrocken- heit	Nein	10	13	23
	Ja	6	6	12
zus		16	19	35
		Prolaktinantwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Mundtrocken- heit	Nein	11	11	22
	Ja	6	7	13
zus		17	18	35

**Chi² n. Pearson:
0,135 p = 0,713**

**Chi² n. Pearson:
0,048 p = 0,826**

Tab. 30 und 31: Zusammenhang zwischen der Prolaktin-Antwort (dichotom) und Übelkeit/ Mißempfindunegn Magen unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Prolaktinantwort unter Bromocriptin		zus	
		Stark	Schwach		
Übelkeit/ Magen	Nein	12	11	23	
	Ja	4	8	12	
		zus	16	19	35
		Prolaktinantwort unter Placebo		zus	
		Stark	Schwach		
Übelkeit/ Magen	Nein	8	11	19	
	Ja	9	7	16	
		zus	17	18	35

Chi² n. Pearson:
1,128 p = 0,288

Chi² n. Pearson:
0,696 p = 0,404

Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Symptomen und GH

Tab. 32 und 33: Zusammenhang zwischen der GH-Antwort (dichotom) und Herzklopfen unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		GH-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Herzklopfen	Nein	11	17	28
	Ja	5	2	7
zus		16	19	35
		GH-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Herzklopfen	Nein	13	13	26
	Ja	5	4	9
zus		18	17	35

Chi² n. Pearson:

2,331 p = 0,127

Chi² n. Pearson:

0,083 p = 0,774

Tab. 34 und 35: Zusammenhang zwischen der GH-Antwort (dichotom) und Wärmegefühl unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		GH-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Wärmegefühl	Nein	6	12	18
	Ja	10	7	17
zus		16	19	35

		GH-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Wärmegefühl	Nein	11	6	17
	Ja	5	11	16
zus		16	17	33

**Chi² n. Pearson:
2,289 p = 0,130**

**Chi² n. Pearson:
3,694 p = 0,055**

Tab. 36 und 37: Zusammenhang zwischen der GH-Antwort (dichotom) und Kältegefühl unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		GH-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Kältegefühl	Nein	8	9	17
	Ja	8	10	18
zus		16	19	35

		GH-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Kältegefühl	Nein	8	10	18
	Ja	10	7	17
zus		18	17	35

**Chi² n. Pearson:
0,024 p = 0,877**

**Chi² n. Pearson:
0,724 p = 0,395**

Tab. 38 und 39: Zusammenhang zwischen der GH-Antwort (dichotom) und Mundtrockenheit unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		GH-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Mundtrockenheit	Nein	12	11	23
	Ja	4	8	12
zus		16	19	35

		GH-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Mundtrockenheit	Nein	12	10	22
	Ja	6	7	13
zus		18	17	35

**Chi² n. Pearson:
1,128 p = 0,288**

**Chi² n. Pearson:
0,230 p = 0,631**

Tab. 40 und 41: Zusammenhang zwischen der GH-Antwort (dichotom) und Übelkeit/ Misempfindungen Magen unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		GH-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Übelkeit/ Magen	Nein	10	13	23
	Ja	6	6	12
zus		16	19	35

		GH-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Übelkeit/ Magen	Nein	9	10	19
	Ja	9	7	16
zus		17	18	35

**Chi² n. Pearson:
0,135 p = 0,713**

**Chi² n. Pearson:
0,274 p = 0,600**

Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Symptomen und Cortisol

Tab. 42 und 43: Zusammenhang zwischen der Cortisol-Antwort (dichotom) und Herzklopfen unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Cortisol-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Herzklopfen	Nein	14	13	27
	Ja	3	4	7
zus		17	17	34
		Cortisol-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Herzklopfen	Nein	14	12	26
	Ja	5	4	9
zus		19	16	35

Chi² n. Pearson:
0,180 p = 0,671

Chi² n. Pearson:
0,008 p = 0,929

Tab. 44 und 45: Zusammenhang zwischen der Cortisol-Antwort (dichotom) und Wärmegefühl unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Cortisol-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Wärmegefühl	Nein	11	6	17
	Ja	6	11	17
zus		17	17	34

		Cortisol-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Wärmegefühl	Nein	6	11	17
	Ja	12	4	16
zus		18	15	33

**Chi² n. Pearson:
2,941 p = 0,086**

**Chi² n. Pearson:
5,241 p = 0,025**

Tab. 46 und 47: Zusammenhang zwischen der Cortisol-Antwort (dichotom) und Kältegefühl unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Cortisol-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Kältegefühl	Nein	8	9	17
	Ja	9	8	17
zus		17	17	34

		Cortisol-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Kältegefühl	Nein	12	6	18
	Ja	7	10	17
zus		19	16	35

**Chi² n. Pearson:
0,118 p = 0,732**

**Chi² n. Pearson:
2,289 p = 0,130**

Tab. 48 und 49: Zusammenhang zwischen der Cortisol-Antwort (dichotom) und Mundtrockenheit unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Cortisol-Antwort unter Bromocriptin		zus
		Stark	Schwach	
Mundtrocken- heit	Nein	10	12	22
	Ja	7	5	12
zus		17	17	34
		Cortisol-Antwort unter Placebo		zus
		Stark	Schwach	
Mundtrocken- heit	Nein	14	8	22
	Ja	5	8	13
zus		19	16	35

**Chi² n. Pearson:
0,515 p = 0,473**

**Chi² n. Pearson:
2,087 p = 0,137**

Tab. 50 und 51: Zusammenhang zwischen der GH-Antwort (dichotom) und Übelkeit/ Misempfindungen Magen unter Bromocriptin (oben) und Placebo (unten)

		Cortisol-Antwort unter Bromocriptin		zus	
		Stark	Schwach		
Übelkeit/ Magen	Nein	11	11	22	
	Ja	6	6	12	
		zus	17	17	34

		Cortisol-Antwort unter Placebo		Zus.	
		Stark	Schwach		
Übelkeit/ Magen	Nein	10	9	19	
	Ja	9	7	16	
		Zus.	19	16	35

**Chi² n. Pearson:
0,000 p = 1,000**

**Chi² n. Pearson:
0,046 p = 0,830**

**Tab. 52: Korrelationen der MKSL-Symptome mit den dichotomierten
Hormonresponses unter Bromocriptin und Placebo-korrigiert**

Korrelationen

			GH_GB2 GH Bromo (Summe t3 bis t10);8)-t2	CORT_CB2 Cort Bromo (Summe t3 bis t10);8)-t2	PRL_PB2 PRL Bromo (Summe t3 bis t10);8)-t2	DIFBPG_2 GHBromo - Plac ((difbpg3 bis 10)/8)-difbpg2	DIFBPC_2 CortBromo - Plac ((difbpc3 bis 10)/8)-difbpc2	DIFBPP_2 PRLBromo - Plac ((difbpc3 bis 10)/8)-difbpc2	
Kendall-Tau-b	MKS20B4D	Korrelationskoeffizient	,148	-,088	-,059	,123	,260	,099	
	Mundtrockenheit Bromo 19 Uhr dichotom	Sig. (2-seitig)	,297	,540	,677	,385	,072	,487	
		N	35	34	35	35	34	35	
	MKSL4B4D MKSL	Korrelationskoeffizient	-,211	,028	,158	-,094	-,052	-,082	
	Herzklopfen, Bromo 19 Uhr dichotom	Sig. (2-seitig)	,138	,848	,266	,509	,717	,564	
		N	35	34	35	35	34	35	
Kendall-Tau-b	MAGENB4D MKSL 2 +21, Bromo 19 Uhr dichotom	Korrelationskoeffizient	-,005	-,047	,044	,094	-,062	-,079	
		Sig. (2-seitig)	,972	,746	,754	,509	,665	,578	
		N	35	34	35	35	34	35	
	KALTB4D MKSL5 + 18, 19 Uhr dichotom	Korrelationskoeffizient	-,023	,027	,080	,159	,226	-,014	
		Sig. (2-seitig)	,869	,850	,575	,262	,117	,921	
		N	35	34	35	35	34	35	
Kendall-Tau-b	WARMB4D MKSL7 + 9, Bromo 19 Uhr dichotom	Korrelationskoeffizient	-,159	,151	,019	-,361*	-,117	-,014	
		Sig. (2-seitig)	,262	,293	,895	,011	,418	,921	
		N	35	34	35	35	34	35	
	Spearman-Rho	MKS20B4D	Korrelationskoeffizient	,179	-,107	-,072	,149	,314	,119
		Mundtrockenheit Bromo 19 Uhr dichotom	Sig. (2-seitig)	,304	,548	,683	,393	,071	,495
			N	35	34	35	35	34	35
MKSL4B4D MKSL		Korrelationskoeffizient	-,255	,033	,191	-,113	-,063	-,099	
Herzklopfen, Bromo 19 Uhr dichotom		Sig. (2-seitig)	,140	,851	,272	,517	,723	,571	
		N	35	34	35	35	34	35	
Spearman-Rho	MAGENB4D MKSL 2 +21, Bromo 19 Uhr dichotom	Korrelationskoeffizient	-,006	-,056	,054	,113	-,075	-,095	
		Sig. (2-seitig)	,973	,751	,760	,517	,672	,586	
		N	35	34	35	35	34	35	
	KALTB4D MKSL5 + 18, 19 Uhr dichotom	Korrelationskoeffizient	-,028	,033	,096	,192	,273	-,017	
		Sig. (2-seitig)	,872	,853	,582	,268	,119	,923	
		N	35	34	35	35	34	35	
Spearman-Rho	WARMB4D MKSL7 + 9, Bromo 19 Uhr dichotom	Korrelationskoeffizient	-,192	,183	,023	-,436**	-,141	-,017	
		Sig. (2-seitig)	,268	,301	,897	,009	,427	,923	
		N	35	34	35	35	34	35	

*. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

**.. Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).



400,- bar auf die Kralle!

Kannst Du Dir verdienen, wenn Du

- ⇒ männlich und Raucher bist
- ⇒ 18-35 Jahre alt bist
- ⇒ Student in Giessen oder Umgebung bist
- ⇒ 4 Nachmittage in 1-wöchigem Abstand Zeit hättest
- ⇒ mit der Einnahme eines handelsüblichen Präparats und Blutabnahme einverstanden bist
- ⇒ ein kostenloses Mittagessen nicht verschmähst



Ruf doch einfach an und mach einen Termin für weitere Infos aus bei Claudia, Anja, Bettina, Christian oder Tatjana.

Tel. 99-26166

Informationen zum Versuch

Zunächst einmal möchten wir Ihnen für Ihr Interesse an der Teilnahme unserer wissenschaftlichen Untersuchung danken.

Wir möchten Sie nun bitten, die Informationen zum Versuch in Ruhe zu lesen und evtl. aufgetretene Fragen zu stellen.

Ziel der Untersuchung

In dieser Studie geht es darum, den Einfluss bestimmter Medikamente (siehe unten) auf eine Reihe von körperlichen Funktionen, wie z.B. hormonelle Reaktionen, und psychische Prozesse, wie z.B. Aufmerksamkeit und Befindlichkeit in Abhängigkeit von Persönlichkeitsmerkmalen und Rauchgewohnheiten zu untersuchen.

Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung besteht aus vier jeweils ca. 7-stündigen Einzelversuchen, die am gleichen Wochentag in vier aufeinander folgenden Wochen durchgeführt werden. Sie werden gebeten, pünktlich um 12:30 Uhr ins Psychologische Institut, Otto-Behagel-Str. 10F in den 5. Stock, Raum 509 zu kommen. Zwei Tage vor dem Versuch werden Sie zur Erinnerung noch einmal telefonisch kontaktiert.

An diesen Untersuchungstagen wird Ihnen zunächst von einem Mediziner eine venöse Verweilkanüle für die Blutabnahme gelegt. Aus dieser werden im Verlauf des Versuchs insgesamt 11 Blutproben a ca. 10 ml entnommen.

Desweiteren werden zur Erhebung physiologischer Maße (EKG, EMG) Elektroden auf die Haut geklebt. Hierbei wird natürlich kein Strom zugeführt, sondern elektro-physiologische Potentialenergie gemessen. Die EKG-Elektroden werden auf den Oberkörper aufgeklebt, wozu Sie sich bitte (falls erforderlich) vor dem jeweiligen Untersuchungstermin die Brusthaare abrasieren. Je eine Elektrode wird mit Kleberingen oberhalb bzw. unterhalb eines Auges befestigt.

An den Versuchstagen dürfen Sie ab 12 Uhr keine Zigarette mehr rauchen. Sie erhalten von uns nach dem Mittagessen eine Zigarette. Danach kann es sein, dass Sie bis zum Ende des Versuchs keine Zigarette mehr rauchen dürfen.

Um 15.00 Uhr wird jeweils eine der Substanzen verabreicht. Weder Sie noch der Untersuchungsleiter wissen, welche Substanz an welchem Tag gegeben wird. Bei den Substanzen handelt es sich um handelsübliche Präparate, die kurzfristig die Verfügbarkeit der Überträgerstoffe Dopamin, Serotonin und Noradrenalin im Gehirn verändern sollen. Die hier verabreichte Einmaldosis liegt unter den für Therapiezwecke eingesetzten Dosierungen (s. Tabelle 1).

Die Substanzen werden jeweils mit 1 Glas Milch eingenommen.

Alle wichtigen Informationen bezüglich der Präparate haben wir in der folgenden Tabelle aufgelistet. Anzumerken ist jedoch, dass das Auftreten der unten angegebenen Nebenwirkungen unwahrscheinlich ist, da Sie jedes Medikament nur einmal und in niedriger Dosis einnehmen werden.

Während des Versuchs werden Sie zu verschiedenen Zeitpunkten gebeten, Fragebögen auszufüllen. Die Versuche werden jeweils um 19:30 Uhr abgeschlossen sein.

Sämtliche Daten von Ihnen werden selbstverständlich völlig anonym erfasst und verarbeitet und nicht an Dritte weitergegeben.

Tabelle 1: Informationen zu den Substanzen

Substanzname Handelsname	Citalopram Cipramil®	Bromicriptin Pravidel®	Reboxetin Edronax®
Dosierung	30 mg	1,25mg	2mg
Therapeutische Indikation	Depression Angststörungen	und Morbus Parkinson	Depression
Therapeutische Dosierung	40-60mg/Tag	≥ 5mg/Tag	8mg/Tag
Mögliche Nebenwirkungen	Unruhe, Übelkeit, Benommenheit, Schwitzen, Kopf- Schmerzen, Mundtrockenheit, Müdigkeit, gelegentlich Schwindel, Kribbeln, Zunahme der Herzfrequenz		

Die Teilnahme an der Studie wird mit DM 400,- vergütet. Die Bezahlung erfolgt nur bei vollständiger Teilnahme aller Sitzungen, da der Versuch nur in seiner Gesamtheit auswertbar ist, als Gesamtbetrag am letzten Untersuchungstermin.

Ein Abbruch des Experiments ist selbstverständlich – auch ohne Angabe von Gründen – zu jedem Zeitpunkt möglich,

ein Anspruch auf anteilige Versuchsvergütung entsteht dann aber nicht.

Des Weiteren sollten sie unmittelbar nach Abschluss einer Sitzung nicht mit dem Auto fahren und am Abend des Versuchstages keinen Alkohol trinken.

Teilnahmebedingungen

Die folgenden Punkte sind Bedingungen und Instruktionen, die von den Teilnehmern gewährleistet werden müssen:

Bereitschaft...

- zur Teilnahme an allen vier Terminen
- an dem Tag vor der Untersuchung und am Untersuchungstag selbst keine Medikamente, Schokolade, kakaohaltigen Speisen und Getränke, Nüsse oder Bananen zu sich zu nehmen;
- am Untersuchungstag selbst zusätzlich keine koffeinhaltigen Getränke (Kaffee, schwarzer Tee, Cola) sowie keine Mittagsmahlzeit zu sich nehmen;
- am Vorabend des Untersuchungstages vor 24.00 Uhr zu Bett gehen;
- die Brustbehaarung (falls erforderlich) abzurazieren;

- psychische und körperliche Begleiterscheinungen vor, während oder nach jedem Versuch unmittelbar den Untersuchungsleitern mitzuteilen;
- zur gewissenhaften, vollständigen und wahrheitsgemäßen Beantwortung der Fragen im Gesundheitsfragebogen, damit schädliche Wechselwirkungen mit den verabreichten Substanzen ausgeschlossen werden können;
- nach Abschluss einer Sitzung nicht mit dem eigenen Fahrzeug zu fahren;

Haben Sie noch fragen?

Einverständniserklärung

Ich habe die Information zum Versuch gelesen und verstanden. Etwaige Rückfragen sind von den Untersuchungsleitern zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden.

Ich erkläre mich bereit, an der geschilderten Untersuchung (d.h. an allen vier Terminen) teilzunehmen und verpflichte mich, zu den vereinbarten Terminen (s.u.) im Psychologischen Institut zu erscheinen, es sei denn, dass zwingende Gründe eine Verschiebung des Termins unvermeidbar machen. In diesem Fall werde ich unverzüglich unter einer der folgenden Telefonnummern Bescheid geben:

Frau Dipl. Psych. C. Toll (0641 / 9926066)
Frau Prof. Dr. Dr. P. Netter (0641 / 9926150)
Sekretariat, Frau Teuscher (0641 / 9926151)

Ich bin mit der jeweils einmaligen Gabe der Substanzen Bromocriptin, Citalopram und Reboxetin einverstanden und wurde ausführlich über Wirkungen, Nebenwirkungen und Dosierungen der jeweiligen Substanzen aufgeklärt.

Ich erkläre mein Einverständnis, dass mir am Anfang des Versuchs eine venöse Verweilbraunüle gelegt wird und dass aus dieser insgesamt ca. 110mL Blut entnommen werden. Ich bin einverstanden, dass zur Aufzeichnung von physiologischen Messwerten während der Sitzung drei Elektroden auf der Brustwand und zwei im Gesicht (über der Augenbraue bzw. unter dem Auge) geklebt werden. Desweiteren erkläre ich mich einverstanden, zu verschiedenen Zeitpunkten des Experiments Fragebögen auszufüllen und drei kurze Computertests durchzuführen.

Ich gewährleiste:

1. an dem jeweiligen Untersuchungstag **pünktlich um 12:30 Uhr** im Psychologischen Institut, Otto-Behagel-Str. 10F, Raum 509, einzutreffen
2. an **vier Hauptuntersuchungen**, die jeweils bis ca. 19:30 Uhr dauern, teilzunehmen.

Die Untersuchungen finden statt am:

Wochentag	Datum

3. **am Vorabend** des Untersuchungstages vor 24 Uhr schlafen zu gehen;
4. an dem **Tag vor der Untersuchung** und **am Untersuchungstag selbst** keine Medikamente, keinen Alkohol, keine Schokolade, kakaohaltigen Speisen und Getränke, Nüsse oder Bananen zu mir zu nehmen
5. **am Untersuchungstag selbst** zusätzlich keine koffeinhaltigen Getränke (Kaffee, schwarzer Tee, Cola) sowie keine Mittagsmahlzeit zu mir zu nehmen;
6. **am Untersuchungstag** ab 12 Uhr nicht mehr zu rauchen;
7. die Brustbehaarung (falls erforderlich) vor dem Untersuchungstermin abzurazieren

8. psychische und körperliche Begleiterscheinungen vor, während oder nach jedem Versuch *unmittelbar* den Untersuchungsleitern mitzuteilen;
9. die Fragen im Gesundheitsfragebogen sowie alle anderen wahrheitsgemäß und gewissenhaft beantwortet zu haben, damit schädliche Wechselwirkungen mit den verabreichten Substanzen ausgeschlossen werden können;
10. eigene Lektüre für die Wartezeiten im Experiment mitzubringen
11. nach Abschluss einer Sitzung nicht mit dem eigenen Fahrzeug zu fahren und keinen Alkohol zu trinken.

Für Brillenträger: Bitte vergessen Sie nicht, Ihre Brille mitzubringen und während des Versuches zu tragen.

Mir ist gesagt worden, dass ich die Versuche ohne Angabe von Gründen abbrechen kann, und dass meine Daten nicht namentlich, sondern in codierter (anonymisierter) Form verarbeitet und nicht an Dritte weitergegeben werden. Des Weiteren ist mir eine Vergütung für die Teilnahme in Höhe von DM 400,- nach Abschluss des *gesamten* Versuches zugesagt worden.

Giessen, den _____

(Unterschrift des Probanden)

Danksagungen:

Ich möchte mich vielmals bedanken bei Frau Professor Dr. Dr. Netter für ihre scheinbar endlose Geduld und Unterstützung bei dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name: Christian Brüggelolte

Geboren: 22.02.1975 in Lippstadt

Schulbildung: 08/81-07/85 Grundschule Nils Stensen Bad Waldliesborn
08/85-06/94 Marienschule, Gymnasium Lippstadt-Lipperbruch
06/94 Abitur

Zivildienst: 11/94-12/95 Rehabilitationszentrum für Orthopädie und Rheumatologie Klinik Eichholz in Bad Waldliesborn

Pflegepraktikum: 01/96-02/96 Ev. Krankenhaus Lippstadt

Hochschulstudium: 03/96-05/03 Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen

03/99 Ärztliche Vorprüfung
08/00 1. Staatsexamen
10/00-07/01 Experimentelle Doktorarbeit
03/02 2. Staatsexamen
04/02-03/03 Praktisches Jahr
1. Tertial: Dermatologie (Universität Giessen)
2. Tertial: Innere Medizin dto.
3. Tertail: Chirurgie dto.

Famulaturen: 09/00 Visceral- und Unfallchirurgie (Giessen)
03/01 Innere Medizin (Lippstadt)
08/01 Anaesthesiologie/ Intensivmedizin (Lohne)
09/01 Innere Medizin (Giessen)

Berufliche Laufbahn: 10/03-09/04 Viszeral- und Unfallchirurgie Bethanien-Krankenhaus Dortmund-Hörde
seit 10/04 Orthopädie Bethanien-Krankenhaus Dortmund-Hörde

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Christian Brüggemolte

Gießen, den 23.03.2006