

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tilo Kircher

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

„VBM-Studie über den Einfluss endogener sowie exogener weiblicher Sexualhormone  
auf die zerebrale Morphometrie“

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Chantal Schröder aus Ostercappeln

Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
21.04.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. A. Jansen

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. M. Kalder

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
Zusammenfassung .....	VIII
Abstract.....	IX
1 Einleitung .....	1
1.1 Ziel und Aufbau der Arbeit.....	1
1.2 Theoretischer Hintergrund.....	4
1.2.1 Orale Kontrazeption .....	4
1.2.2 Aktueller Forschungsstand .....	9
2 Material und Methoden .....	14
2.1 Probanden .....	14
2.2 Messzeitpunkte .....	17
2.3 Messmethode .....	18
2.3.1 Magnetresonanztomographie.....	18
2.3.2 Datenerhebung.....	19
2.3.3 Morphometrische Analyse.....	20
2.3.3.1 VBM.....	20
2.3.3.2 SBM.....	23
2.3.3.3 Definition der ROI.....	24
2.4 Statistische Analyse .....	25
2.4.1 VBM.....	25
2.4.2 SBM.....	26
3 Ergebnisse .....	26
3.1 Hormonwerte .....	27
3.2 Totales intrakranielles Volumen.....	29

3.3	VBM .....	30
3.3.1	Gruppenvergleich (Test- vs. Kontrollgruppe) .....	30
3.3.1.1	ROI-Analyse .....	30
3.3.1.2	Ganzhirnanalyse ( $p < 0,05$ , korrigiert) .....	33
3.3.1.3	Ganzhirnanalyse ( $p < 0.001$ unkorrigiert) .....	34
3.3.2	Phasenvergleich (Luteal/Einnahme- vs. Menstruationsphase/Pause) .....	37
3.3.2.1	ROI-Analyse .....	37
3.3.2.2	Ganzhirnanalyse .....	37
3.4	SBM .....	38
3.4.1	Gruppenvergleich, hochhormonelle Phase .....	38
3.4.2	Gruppenvergleich, niedrighormonelle Phase .....	39
4	Diskussion .....	39
4.1	Einführung .....	39
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	39
4.2.1	Gruppenvergleich .....	39
4.2.1.1	Analyse a priori definierter Areale auf Gruppenebene .....	39
4.2.2	Gesamthirnanalyse auf Gruppenebene .....	40
4.2.3	Analyse zyklusbedingter Volumenänderungen .....	41
4.2.3.1	Testgruppe .....	41
4.2.3.2	Kontrollgruppe .....	44
4.3	Diskussion der Methode .....	46
4.4	Fazit und Ausblick .....	49
5	Literaturverzeichnis .....	52
6	Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	61
7	Danksagung .....	62

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Zyklische Veränderungen der Sexualhormone im Blut (Rabe et al. 1994).....	5
Abbildung 1.2 Gestagentypen (Wolff und Stute 2013).....	7
Abbildung 2.1 Beispielbild T1-Wichtung (Quelle: eigener Datensatz) .....	19
Abbildung 2.2 Wahrscheinlichkeitskarten für graue Substanz, weiße Substanz, Zerebrospinalflüssigkeit und ‚anderes‘ (Ashburner und Friston 2005).....	22
Abbildung 2.3 Designmatrix, von links nach rechts: Kontrollgruppe, Phase 1 und 2; Testgruppe, Phase 1 und 2, TIV, subject factor 1-36 .....	26
Abbildung 3.1 Gemessene Hormonwerte der Kontrollgruppe (natürlicher Zyklus).....	28
Abbildung 3.2 Gemessene Hormonwerte der Testgruppe (Pilleneinnahme) .....	28
Abbildung 3.3 Graphische Darstellung der gemessenen Estradiol-Werte beider Gruppen im Vergleich .....	29
Abbildung 3.4 Graphische Darstellung der gemessenen Progesteron-Werte beider Gruppen im Vergleich .....	29
Abbildung 3.5 größere Volumina Kontrollgruppe im Bereich des Gyrus cinguli (ROI) .....	32
Abbildung 3.6 größere Volumina der Kontrollgruppe im Bereich des Frontallappens (ROI).....	32
Abbildung 3.7 Signifikant verringertes Volumen in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; unter FWE Korrektur, $p < 0.05$ .....	34
Abbildung 3.8 Graphische Darstellung Tabelle 3.3: Areale verringerter Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; $p < 0.01$ unkorrigiert .....	35
Abbildung 3.9 Areale vergrößerter Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; $p < 0.001$ unkorrigiert .....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1 Stichprobenbeschreibung Testgruppe.....	16
Tabelle 2.2 Stichprobenbeschreibung Kontrollgrupp.....	16
Tabelle 2.3 Studiendesign .....	17
Tabelle 3.1 Areale größerer Volumina in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Testgruppe; $p < 0.001$ unkorrigiert (ROI) .....	31
Tabelle 3.2 Areale mit signifikant verringerten Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; unter FWE Korrektur, $p < 0.05$ .....	33
Tabelle 3.3 Areale verminderter Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; $p < 0.001$ unkorrigiert .....	34
Tabelle 3.4 Areale vergrößerter Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; $p < 0.001$ , unkorrigiert .....	36
Tabelle 3.5 Areale größerer Volumina in der Pilleneinnahmephase; $p < 0.001$ unkorrigiert .....	38

## Abkürzungsverzeichnis

- CSF *cerebrospinal fluid; Zerebrospinalflüssigkeit*
- DARTEL *diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra*
- FSH *Follikel stimulierendes Hormon*
- FWE *family wise error*
- FWHM *full width at half maximum; Halbwertsbreite*
- GM *grey matter; graue Substanz*
- GnRH *gonadotropin releasing hormone*
- HVL *Hypophysenvorderlappen*
- LH *luteinising hormone; luteinisierendes Hormon*
- MRT *Magnetresonanztomographie*
- SBA *surface-based analysis; oberflächenbasierte Analyse*
- SBM *surface based morphometry; Oberflächen-basierte morphometrische Analyse*
- SHBG *sexhormonbindendes Globulin; sex hormone binding globulin*
- TIV *total intracranial volume; totales intracraniales Volumen*
- TPM *tissue probability map; Wahrscheinlichkeitskarte*
- VBM *voxel based morphometry; voxel basierte morphometrische Analyse*
- Voxel *volumetric pixel; Volumenpixel*
- WHO *world health organization; Weltgesundheitsorganisation*
- WM *white matter; weiße Substanz*
- ZNS *zentrales Nervensystem*

## Zusammenfassung

Orale Kontrazeptiva in Form von Kombinationspräparaten aus Östrogen und Progesteron stellen die am weitesten verbreitete Methode zur Empfängnisverhütung dar. Erstaunlicherweise liegen systematische Untersuchungen zu den Auswirkungen der „Pille“ auf den Gesamtorganismus – insbesondere auf das Gehirn – jedoch bislang kaum vor. Dies ist umso überraschender, als dass in den letzten Jahren ein modulierender Effekt der weiblichen Sexualhormone auf die Hirnstruktur bereits beobachtet wurde. Derweil wächst die gesellschaftliche Unsicherheit über mögliche Langzeitfolgen und Gefahren. Die vorliegende Arbeit nimmt dies zum Anlass, um mittels Voxel-basierter morphometrischer Analyse (VBM) und ergänzend Oberflächen-basierter morphometrischer Analyse (SBM) den Einfluss endogener sowie exogener weiblicher Sexualhormone auf die Struktur des menschlichen Gehirns systematisch zu untersuchen und die bisherigen Forschungsergebnisse in diesem Feld zu reflektieren.

Es wurde der Vergleich zwischen 18 Frauen, die ein orales Kontrazeptivum mit androgener Wirkungskomponente einnahmen, und 18 Frauen mit einem natürlichen Zyklus angestellt. In der Gruppe der Frauen, die unter dem Einfluss des oralen Kontrazeptivums standen, zeigten sich verringerte Volumina der grauen Substanz, unter anderem im Bereich des *Gyrus cinguli* – einem Teil des limbischen Systems.

Außerdem wurde der Einfluss sowohl der physiologischen, endogenen als auch der exogen erzeugten Hormonschwankungen mit einem longitudinalen Design untersucht.

Eine explorative Analyse ergab hierbei Hinweise darauf, dass es in der Testgruppe größere Volumina im Bereich des *Temporal-* sowie des *Parietallappens* und ebenfalls des *Gyrus cinguli* zum Zeitpunkt der Pilleneinnahme geben könnte.

Ergänzend zu den bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet konnte in der Kontrollgruppe gezeigt werden, dass es keine signifikanten Volumenunterschiede zwischen der frühen Follikelphase (Menstruation) und der Lutealphase gibt. Auf dieser Grundlage sollte die vorhandene Forschung neu interpretiert werden. Insofern es messbare Volumenunterschiede über den Zyklus hinweg gibt, müssten diese zwischen der späten Follikelphase (Ovulation) und den anderen Zyklusphasen liegen. Aufgrund der hohen Konzentration von Östrogen in der späten Follikel- sowie der aktiven Pillenphase stellt sich für die zukünftige Forschung die zentrale Frage, inwieweit es sich hierbei um den entscheidenden Faktor in Bezug auf die Modulation der Hirnmorphologie handelt. Wichtig für weitere Studien in diesem Zusammenhang wird dabei allerdings insbesondere eine standardisierte Definition und Kontrolle der Zyklusphase sein.



## Abstract

Oral contraceptives with combined supplements of estrogen and progesterone are the most popular drugs for contraception nowadays. However, against the background of increasing research on the impact of substituted female hormones on the human brain people become more and more insecure and afraid. Recent studies in the last decades indeed have shown growing evidence for a modulating effect of exogenous as well as endogenous sexual hormones on brain structure. With this in mind, the following work has examined systematically the impact of both endogenous and exogenous steroid hormones on human brain volume via voxel based morphometry (VBM) and surface based morphometry (SBM) to strengthen the scientific foundation against growing insecurities concerning oral contraceptives.

In a comparison between 18 naturally cycling women and 18 women taking oral contraceptives it could be shown that there are smaller gray matter volumes in the last-mentioned group, especially in the *cingulate gyrus* – a part of the limbic system.

Furthermore endogenous as well as exogenous fluctuations of hormone concentrations and their effect on brain structure in a longitudinal function have been investigated.

There are indications for a volume increase in certain areas of the *temporal* as well as *frontal gyrus* and the *cingulate gyrus* in the pill-intake phase of the test group.

Additional to findings of previous studies it could be shown that there are no significant volume changes in brain structure between the early follicular phase (menstruation) and the mid luteal phase of the control group. On that basis the already existing research should be reinterpreted. If there is a detectable volume difference of single areas it has to be searched for between the late follicular cycle phase (ovulation) and another cycle phase.

Due to the high estrogen concentration in the late follicular phase as well as the pill-intake phase future research should especially investigate whether estrogen is a determining factor for brain modulation. In that context it is important to focus on the late follicular phase and to stick to a standardized definition and control of the cycle phase, as could be shown in the present study.

# 1 Einleitung

## 1.1 Ziel und Aufbau der Arbeit

Orale Kontrazeptiva zählen bei korrekter Anwendung mit einem Pearl-Index von 0,1 – 0,9 zu den sichersten Mitteln der Empfängnisverhütung (Janni et al. 2008; Boeschen et al. 2015). Der Pearl-Index beschreibt hierbei die Zahl der „ungewollten Schwangerschaften pro 1300 Anwendungszyklen (100 Frauenjahren)“ (Wiegratz und Thaler 2011). Knapp 60 Jahre nach Markteinführung verhütet auch aufgrund dieses hohen Grades an Sicherheit etwa ein Drittel der weiblichen Bevölkerung in Deutschland mittels eines oralen Kontrazeptivums. Der Anteil der Nutzerinnen bei adoleszenten Mädchen im Alter zwischen 14-19 Jahren liegt mit 55 % deutlich über dem Anteil bei den sämtlichen reproduktionsfähigen Frauen mit 38,5 % (Wiegratz und Thaler 2011; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2010).

In den letzten Jahren wurden allerdings insbesondere in der jüngeren Generation kritische Stimmen laut. Der gesellschaftliche Diskurs dreht sich hierbei nicht nur um Nebenwirkungen wie etwa die Gefahr einer Thromboembolie (Ärzte Zeitung 2018), Risikoerhöhung für Depressionen (Ärzte Zeitung 2016; Skovlund et al. 2016) oder aber auch Libido-Verluste (Gerhard 2017; Wallwiener et al. 2010), sondern auch um die soziale Rolle der Frauen (Männer 2018; Roth 2016). So ist beispielsweise von einer „Verhütungslast der Frauen“ die Rede, oder auch davon, dass Frauen vermehrt „pillenmüde“ seien (Männer 2018).

Angesichts dieser hohen Verbreitung bei aktuell offenbar sinkender gesellschaftlichen Akzeptanz und gleichzeitig fehlender Verhütungsalternative mit vergleichbarem Sicherheitsprofil hinkt die systematische Untersuchung der tatsächlichen Effekte der hormonellen Kontrazeption hinterher: Während die Forschung seit Einführung der oralen Kontrazeption vor allem Ergebnisse im Bereich des Risikos thromboembolischer Ereignisse oder der Auftrittswahrscheinlichkeit von Malignomen unter der Einnahme ergeben hat, ist im Bereich der Hirnforschung äußerst wenig bekannt. Dabei steigen mit der zunehmenden Entwicklung der Hirnforschung auch die Möglichkeiten, Fragestellungen funktioneller und morphologischer Natur nach zu gehen. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass sich die Hirnstruktur schneller als bisher gedacht temporär verändert (Bandettini 2009; May et al. 2007; Draganski et al. 2006). Diese Veränderungen wurden im Hinblick auf die verschiedensten Einflüsse nachgewiesen, wie dem Altern

(Good et al. 2001), einigen Erkrankungen wie Parkinson (Burton et al. 2004) oder auch Tinnitus (Landgrebe et al. 2009; Mühlau et al. 2006; Tae et al. 2018) aber auch zum Beispiel durch exzessiven Konsum von Marihuana (Matochik et al. 2005), Kokain (Franklin et al. 2002) oder auch MDMA (Cowan et al. 2003). Aus den aktuellen Forschungsarbeiten ist ersichtlich, dass das Gehirn identifizierbaren strukturellen Veränderungen unterliegt, die sich innerhalb von Wochen generieren (May et al. 2007; Maguire et al. 2000; Draganski et al. 2006).

Die Methode der Wahl, um diese strukturellen Veränderungen der grauen Substanz aufzuspüren, ist die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) (Bandettini 2009).

Mit der Implementierung morphometrischer Analysemethoden, wie der VBM und auch der oberflächenbasierten Morphometrie (eng. Surface based morphometry = SBM), ist es möglich, das gesamte Gehirn auf strukturelle Unterschiede hin zu untersuchen. Die Daten werden hierfür mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben und mit VBM oder SBM ausgewertet. Eine detaillierte Beschreibung dieser Verfahren folgt unter dem Kapitel 2.3. Diese mit MRT erhobenen strukturellen Daten gelten als generell wenig stör anfällig. Die Messpräzision hängt jedoch im Wesentlichen vom jeweiligen Studiendesign sowie der verwendeten Software und dessen Parametern ab. Bei der Betrachtung der folgenden Literatur sollte dies stets mit Bedacht werden.

Strukturelle Unterschiede konnten inzwischen von einigen wenigen Studien auch in Verbindung mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva nachgewiesen werden. So wurden bei oral verhütenden Frauen im Vergleich zu denen, die keine exogenen Hormone zu sich genommen hatten, regionale Veränderungen der Hirnmorphologie festgestellt (Bondt et al. 2016; Pletzer et al. 2010; Pletzer et al. 2015; Petersen et al. 2015). Diese regionalen Volumenänderungen hingen laut der Studien insbesondere von der Wahl des oralen Kontrazeptivums mit Hinblick auf dessen androgene oder antiandrogene Wirkungskomponente ab (Pletzer et al. 2015; Bondt et al. 2016). Darüber hinaus existieren zudem einige Studien, die mittels VBM auch strukturelle Unterschiede in den verschiedenen Zyklusphasen der Frauen attestieren (Protopopescu et al. 2008; Pletzer et al. 2010; Lisofsky et al. 2015; Franke et al. 2015; Bondt et al. 2016).

Diese ersten Erkenntnisse aus der Hirnforschung hatten nicht nur in der Fachwissenschaft Resonanz, sondern auch in der breiten Öffentlichkeit. Mit Bezug auf die genannten Studien kommt etwa die Autorin Jenni Roth unter der Schlagzeile „Was macht die Pille

mit mir?“ in einer ZEIT-Kolumne zu dem Schluss, dass sich eines heute nicht mehr von der Hand weisen ließe: „Die Pille verändert Körper und Psyche“ (Roth 2016). Dabei fehlen aus wissenschaftlicher Sicht bislang Studien, die solche Schlüsse tatsächlich bestätigen könnten, ganz zu schweigen davon, dass über die evidenten Auswirkungen einer Volumenänderung bisher nur gemutmaßt werden kann.

Vor diesem Hintergrund wird exemplarisch deutlich, wie sehr es nach wie vor eines fundamentierteren Wissens über die Auswirkungen der künstlichen Hormonzufuhr in Form eines oralen Kontrazeptivums auf den menschlichen Organismus und insbesondere auf das Gehirn bedarf. Um es einmal im Duktus der Kolumnistin zuzuspitzen: Unter Ermangelung von Alternativen nehmen viele Frauen trotz zunehmender Verunsicherung weiterhin Risiken unbekanntes Ausmaßes in Kauf.

Derzeit gelten orale Kontrazeptiva mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat als die risikoärmeren bezüglich thromboembolischer Ereignisse und jene mit den Gestagenen Drospirenon, Desogestrel und Gestoden als die Risikoreicheren, wobei über neuere wie Dienogest noch keine hinreichenden Kenntnisse bestehen. Es wird daher empfohlen, wieder vermehrt auf die ‚älteren‘ Präparate mit unter anderem dem Gestagen Levonorgestrel zurück zu greifen, um die Frauen einem möglichst geringen Risiko auszusetzen (Ärzte Zeitung 2018). Eben jene Präparate also, denen eine sogenannte „androgene Partialwirkung“ zugeschrieben wird und die somit im Fokus der Studien bezüglich morphometrischer Veränderungen standen, sollen laut aktueller Empfehlung vermehrt verwendet werden. Insofern scheint es mehr als an der Zeit zu sein, um die von der bisherigen Forschung aufgestellten Thesen bezüglich morphometrischer Veränderungen durch die ‚Pille‘ noch einmal ausgiebig zu prüfen.

Die vorliegende Arbeit geht vor diesem Hintergrund insbesondere der Frage nach, ob sich die Studienergebnisse bezüglich einer hormonell bedingten Veränderung der Hirnmorphologie nach Einnahme oraler Kontrazeptiva unter Verwendung aktuellster Software, Kontrolle der Hormonkonzentrationen im Blut sowie unter Verwendung eines Kontrazeptivums mit hoher androgener und antiöstrogener Wirkung reproduzieren lassen. Darüber hinaus wird untersucht, ob sich auch über den kurzen Zeitraum von nur im Schnitt 28 Tagen Veränderungen durch endogene und exogen erzeugte Hormonschwankungen finden lassen.

## 1.2 Theoretischer Hintergrund

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit strukturellen Hirnveränderungen bei Frauen, die mit einem oralen Kombinationspräparat einer bestimmten Zusammensetzung verhüten. Zum Vergleich werden Frauen mit natürlichem Zyklus hinzugezogen. Der erste Teil dieses Kapitels gibt einen kurzen Überblick über die physiologischen Prozesse, Begriffsdefinitionen und den geschichtlichen Hintergrund der oralen Kontrazeption. In einem zweiten Teil wird der aktuelle Forschungsstand bezüglich oraler Kontrazeption im neurowissenschaftlichen Kontext beleuchtet.

### 1.2.1 Orale Kontrazeption

Unter dem weiblichen Zyklus versteht man die Zeitspanne zwischen dem ersten Tag der Menstruation und dem letzten Tag vor Einsetzen der nächsten Menstruation. Der Zyklus wird maßgeblich von der zeitlichen Abfolge der hormonellen Konzentrationen und dem Östrogen-Gestagen Verhältnis bestimmt.

Im Ovar, welches gleichzeitig ein Hauptsynthese- wie auch Wirkort der Steroidhormone Östrogen und Progesteron ist, reifen unter der Stimulation von FSH kontinuierlich Follikel heran. FSH wird in den gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert und, wie auch LH, unter dem Einfluss von GnRH ausgeschüttet. GnRH wiederum wird im Hypothalamus gebildet und pulsatil freigesetzt. Es besteht also ein Regelkreis zwischen Hypothalamus, Hypophyse und dem Ovar, auch als Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse bezeichnet.

Mit zunehmender Reifung der Follikel unter dem Einfluss von FSH steigt die Östrogen-Synthese. Über eine negative Rückkopplung wirkt die steigende Östrogenkonzentration hemmend auf die Ausschüttung des FSH. Abhängig vom Verhältnis der FSH und LH Rezeptoren, kommt es über verschiedene Mechanismen zur Ausbildung eines dominanten Follikels, mit weiter zunehmender Östrogen-Synthese, bei gleichzeitiger Atresie der nicht dominanten Follikel. Der dominante Follikel entwickelt sich zum „sprungbereiten Graaf-Follikel“ (Weiss 2007).

Sobald die Östrogenkonzentration eine Schwelle von zwischen 150 und 500 pg/ml Östradiol im Serum für 36 Stunden überschreitet, setzt ein positiver Feedback-Mechanismus ein, der zu einem LH-Peak führt. In der Folge kommt es ca. 10 bis 12 Stunden später zum Eisprung (Weiss 2007).

Der Einfluss der Hormonkonzentrationen hat weitere biologische Effekte, die die Fertilisation und Nidation der Eizelle begünstigen. So ändern sich periovarial Weite und Mukuszusammensetzung der *Cervix uteri* und gewährleisten dadurch eine begünstigte Aszension der Spermien. Die innerste Schicht des Endometriums (Funktionalis; Stratum functionale) durchläuft unter dem Einfluss von Östrogen und Progesteron eine Proliferations-, Sekretions- und Desquamationsphase. Mit dem Eintritt in die Sekretionsphase kurz nach der Ovulation wird eine mögliche Nidation der befruchteten Eizelle vorbereitet.

Die verschiedenen Rückkopplungsmechanismen zwischen dem Hypothalamus, dem HVL und dem Ovar führen somit also zu Hormonkonzentrationsänderungen über einen Zyklus von etwa 28 Tagen wie in Abbildung 1.1 dargestellt.

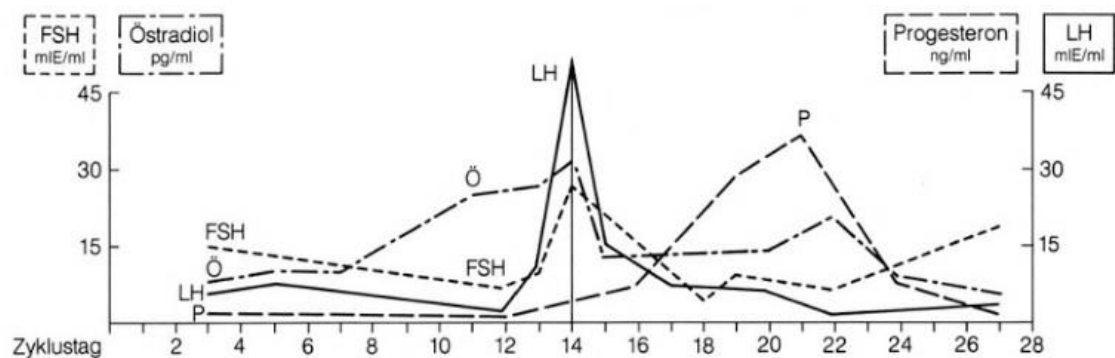


Abbildung 1.1 Zyklische Veränderungen der Sexualhormone im Blut  
(Rabe et al. 1994)

Bei der hormonellen Kontrazeption wird über die Applikation synthetischer Steroide in diesen Zyklus eingegriffen. Eine Empfängnisverhütung wird erreicht, indem man sich die physiologischen Rückkopplungsmechanismen zu Nutze macht und dadurch gewissermaßen künstlich und reversibel eine Sterilität der Frauen erzeugt.

Unter dem Begriff der „kombinierten oralen Kontrazeptiva“ versteht man im Allgemeinen Präparate, die aus einem künstlich hergestellten Östrogen (Ethinylestadiol, EE) und einem synthetischen Progesteron- oder Nortestosteronderivat (der Gestagen-Komponente) bestehen (Karow und Lang-Roth 2017).

Das erste orale Kontrazeptivum wurde im Jahr 1960 mit einer Zusammensetzung von 9,85 mg Norethinodrel und 0,15 mg Mestranol in den USA unter dem Namen Enovid auf den Markt gebracht. Bei Mestranol handelt es sich um eine inaktive Vorstufe von Ethinylestradiol, die durch Verstoffwechslung zum aktiven Metaboliten wird. Ein Jahr später wurde das Medikament Anovlar mit einer Zusammensetzung von 4 mg Norethinodrel und 0,5 mg Ethinylestradiol als erstes europäisches orales Kontrazeptivum in West-Deutschland zugelassen. Vier Jahre später, folgte Ovosiston in der DDR.

Der Grundstein für die Entwicklung eines oralen Kontrazeptivums wurde einige Jahre zuvor gelegt. Bereits 1950 war dem Chemiker Carl Djérassi die Synthese des künstlichen Gestagens Norethisteron gelungen. 1953 meldete dann der Chemiker Frank Colton die dem Norethisteron sehr ähnliche Substanz Norethinodrel zum Patent an. Dieses Derivat stellte sich dabei als suffizientes ovulationshemmendes Mittel heraus und wurde zu diesem Zweck im Jahr 1954 von Gregory Pincus und John Rock erstmals unter dem Namen Enovid in klinischen Studien getestet. Diese führten die Mediziner über mehrere Jahre in Puerto Rico und Haiti durch (Keldenich 2002). Die anfänglich sehr hohen Dosierungen gingen mit sehr starken Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und gastrointestinalen Beschwerden einher. Mestranol wurde deshalb schon bald durch das synthetische Ethinylestradiol in anfänglicher Dosierung von 50 µg pro Tag ersetzt. Um unerwünschte thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren, wurde das Ethinylestradiol in stufenweise niedrigeren Dosierungen verwendet. Die ‚Pille‘ fand nach anfänglicher Skepsis insbesondere der Kirche rasch hohen sozialen Anklang, besonders in feministischen Diskursen wurde die orale Kontrazeption als ‚Befreiungsschlag‘ der Frauen gefeiert (Keldenich 2002) und verbreitete sich im Wandel gesellschaftlicher Konventionen in den folgenden 60 Jahren zunehmend auch in den jüngeren Altersgruppen.

Gegenwärtig benutzt man in der Regel Dosierungen des Estradiols von 35 µg, 20 µg bis zu 15 µg. Es gibt neben Ethinylestradiol, dem auch heute noch am häufigsten verwendeten Wirkstoff, auch Präparate mit Östradiolvalerat (E2V) bzw. 17β-Östradiol (E2).

Für die Gestagen-Komponente wurden weitere, potentere Gestagene entwickelt (Aktories et al. 2009). Deren Dosis in oralen Kombinationspräparaten liegt inzwischen in

Abhängigkeit von dem jeweiligen Gestagen und dessen Potenz zwischen 75 µg und 3 mg (Weiss 2007).

Bei den heutzutage verwendeten Gestagentypen unterscheidet man, wie in Abbildung 1 dargestellt, zwischen Nortestosteron-, Progesteron-, sowie Spironolactonderivaten.

<b>Nortestosteronderivate</b>	<b>Progesteronderivate</b>	<b>Spironolactonderivat</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Norethisteron Norethisteron (NET, 1. Generation)</li> <li>- Norethisteronacetat (NETA, 1. Generation)</li> <li>- Lynestrenol (LYN, 1. Generation)</li> <li>Dienogest (DNG)</li> <li>• Norgestrel Levonorgestrel (LNG, 2. Generation)</li> <li>- Norgestimil (NGM, 3. Generation)</li> <li>- Gestoden (GSD, 3. Generation)</li> <li>Desogestrel (DSG, 3. Generation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progesteron Dydrogesteron</li> <li>• 17<math>\alpha</math>-Hydroxyprogesteron Cyproteronacetat (CPA)</li> <li>- Megestrolacetat (MGA)</li> <li>- Medroxyprogesteron- acetat (MPA)</li> <li>- Chlormadinonacetat (CMA)</li> <li>Nomegestrolacetat (NOMAC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drospirenon (DRSP, 4. Generation)</li> </ul>

Abbildung 1.2 Gestagentypen (Wolff und Stute 2013)

Der Ethinylestradiolanteil dient der Zyklusstabilität und übt über die FSH-Suppression einen hemmenden Einfluss auf die Follikelreifung aus (Hoekzema et al. 2016).

Die Hauptwirkung der gestagenen Komponente besteht in der Unterdrückung der Ovulation über eine Suppression der LH-Ausschüttung (Mutschler 2013).

Des Weiteren kommt es unter dem Einfluss des Gestagens zu erwünschten Mukusveränderungen der Cervix, des Tubensekretes und der Tubenmotilität, die eine Spermien-Aszension und Befruchtung der Eizelle erschweren. Außerdem wird eine Hemmung der sekretorischen Transformation des Endometriums erreicht, sodass selbst bei Befruchtung einer Eizelle deren Implantation verhindert wird (Mutschler 2013; Aktories et al. 2009; Weiss 2007; Janni et al. 2008).

Neben genannten Wirkungen, die durch Bindung am Östrogen-Rezeptor zustande kommen, gibt es weitere Partialwirkungen, die durch eine Bindung an andere Steroidhormonrezeptoren entstehen. Eine wichtige Rolle spielen hier die androgenen bzw. antiandrogenen Wirkungen der Gestagenkomponente. Antiandrogene



Partialwirkungen kommen zum Beispiel durch eine direkte kompetitive Androgenrezeptorblockade, verminderte hepatische, adrenale oder ovarielle Androgensynthese, sowie Erhöhung der hepatischen SHBG-Synthese und damit verbundener Reduktion der freien Androgene zustande (Weiss 2007). Typische Gestagene mit antiandrogener Partialwirkung sind Cyproteronacetat, Chloramadinonacetat oder Dienogest. Einige Nortestosteronderivate haben dagegen eine direkte androgene Partialwirkung aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Testosteron (Weiss 2007). Das 13-Ethyl-Gonan Levonorgestrel ist als Gestagen mit starker androgener sowie antiöstrogener Partialwirkung bekannt (Aktories et al. 2009; Sitruk-Ware und Nath 2013).

Sowohl die Gestagene als auch die Östrogene haben neben den genannten Wirkungen auf den Zyklus und die weiblichen Geschlechtsorgane weitere Zielorgane und Funktionen.

„Östrogene, d.h. vor allem Estradiol, sind Wachstumsfaktoren, die vorwiegend auf die Geschlechtsorgane einwirken, aber auch andere Organe beeinflussen“ (Aktories et al. 2009). Der Östrogen-Signalweg im ZNS ist sehr komplex (Toran-Allerand 2004). Er kann grob kategorisiert werden in genomische und nicht-genomische Mechanismen. Die Östrogene binden unter anderem an die Östrogenrezeptoren ER $\alpha$  und ER $\beta$  im Zellkern oder Zytoplasma und dienen sodann als Transkriptionsfaktoren, die die Genexpression regulieren (Mahmoud et al. 2016; Stanczyk et al. 2013). Die  $\alpha$ -Form ist insbesondere im Bereich des Hypothalamus zu finden, während ER $\beta$  besonders im Hippocampus ausgeprägt ist (Aktories et al. 2009). Schnelle, nicht-genomische Mechanismen führen über membrangebundene Östrogenrezeptoren, wie den G-Protein-gekoppelten Östrogenrezeptor (GPER) (Olde und Leeb-Lundberg 2009; Mahmoud et al. 2016). Die biologischen Effekte des synthetischen Ethinylestradiol basieren auf denselben Interaktionen mit den Östrogenrezeptoren wie die des natürlich vorkommenden Östradiols (Stanczyk et al. 2013). Aus Tiermodellen ist bekannt, dass Östrogen für die Plastizität und Neurogenese im Bereich des Hippocampus eine Rolle spielt (Woolley und McEwen 1992; Mahmoud et al. 2016). Überträgt man dies auf den menschlichen Organismus könnte man also die These aufstellen, dass auch hier die Östrogene einen modulierenden Effekt haben könnten.

Östrogene und Gestagene haben ferner auch einen gegenseitigen Effekt auf einander. Östrogene stimulieren die Bildung von Progesteronrezeptoren, während Gestagene die Zahl der Östrogenrezeptoren senken (Mutschler 2013).

Greift man also mit dem Östrogen-Gestagen Präparat in den Hormonhaushalt der Frauen ein hat dies über die genannten Mechanismen weitreichende Folgen auf den gesamten Organismus und womöglich auch primär oder aber auch sekundär auf die Hirnmorphologie.

### 1.2.2 Aktueller Forschungsstand

„The aim of VBM is to identify differences in the local composition of brain tissue, while discounting large scale differences in gross anatomy and position.“ (Mechelli A, Price C J, Friston K J, Ashburner J 2005) (Mechelli A, Price C J, Friston K J, Ashburner J 2005)

Mit der Voxel-basierten Analyse von strukturellen MRT-Bildern lassen sich sowohl explorativ als auch hypothesengeleitet kleine Areale mit hoher Sensitivität detektieren.

Der Einfluss endogener und exogener Steroidhormone auf die Hirnmorphologie, insbesondere derjenige der weiblichen Sexualhormone, ist aktuell Gegenstand zahlreicher Forschungen. Strukturelle Unterschiede zwischen dem weiblichen und dem männlichen Gehirn sind dabei bereits in diversen Studien diskutiert worden. Der am häufigsten beschriebene Unterschied ist dabei ein größeres Gesamtvolumen männlicher Gehirne (Kruggel 2006; Luders et al. 2005; Blatter et al. 1995; Swaab und Hofman 1984; Chen et al. 2007)

Frauen weisen allerdings insgesamt einen höheren Prozentsatz an grauer Substanz auf, während Männern ein höherer Prozentsatz an weißer Substanz und Liquor zugeschrieben wird (Gur et al. 1999; Cosgrove et al. 2007; Chen et al. 2007). Darüber hinaus lassen sich bestimmte Areale wie der *Nucleus caudatus* und der *Hippocampus* detektieren, in denen Frauen ein höheres Volumen der grauen Substanz aufweisen als Männer. Bei Männern zeigten sich hingegen *Amygdala* und *Hypothalamus* größer (Pletzer et al. 2010). Diese regionalen Unterschiede könnten in Zusammenhang mit der unterschiedlichen Verteilung der Östrogen- und Androgen-Rezeptoren gebracht werden (Cosgrove et al. 2007).

Witte et al. (2010) fanden mittels VBM sowohl bei Männern als auch Frauen eine positive Korrelation zwischen den zirkulierenden Sexualhormonen mit dem Volumen grauer Substanzen in den Hirnarealen, die geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen.

Offen bleibt in den zitierten Studien allerdings, ob die gemessenen Unterschiede auf einer direkten Wirkung der Hormone auf das Gehirn basieren oder aber auf einer indirekten, zum Beispiel durch eine gesteigerte Aktivität. Außerdem ist in den skizzierten Ergebnissen nicht zwischen einem Einfluss der Sexualhormone in der frühen Entwicklung des Gehirns von einem möglichen bleibenden, kurz- sowie langfristigen, modulierenden Effekt der Sexualhormone auf die Gehirnmorphologie zu unterscheiden. Hier besteht also aktuell noch Klärungsbedarf, auch wenn die Grundtendenz eines Volumeneinflusses auf die Hirnareale durch Sexualhormone Konsens zu sein scheint.

Im Fokus weiterer Forschungen in diesem Gebiet steht der weibliche Zyklus. Wie oben bereits beschrieben, gibt es über den Zyklus starke Konzentrationsschwankungen der Steroidhormone in einem Zeitraum von im Durchschnitt nur 28 Tagen. Diese wirken sich auf das Gehirnvolumen aus: In mehreren Studien mit unterschiedlichen Designs konnte eine Volumenzunahme der grauen Substanz im gesamten oder in einzelnen Arealen besonders in der Follikelphase im Vergleich zu anderen gemessenen Zeitpunkten des Zyklus festgestellt werden (Protopopescu et al. 2008; Lisofsky et al. 2015; Hagemann et al. 2011; Pletzer et al. 2010; Bondt et al. 2013; Bondt et al. 2016).

Hagemann et al. (2011) verglichen eine kleine Gruppe von Frauen zu drei Zeitpunkten über die Dauer des Zyklus mit einer Gruppe von Männern. In der späten Follikelphase konnten sie bei der Gruppe der Frauen ein im Verhältnis vergrößertes Gesamtvolumen der grauen Substanz nachweisen. Protopopescu et al. (2008) untersuchten mit einer ROI-Analyse den Hippocampus in der späten Follikelphase sowie in der Lutealphase und konnten eine Volumenzunahme in der Follikelphase bestätigen. Auch Lisofsky et al. (2015) zeigten durch eine Analyse des gesamten Gehirns, unter anderem im Bereich des Hippocampus, eine Volumenzunahme in der späten Follikelphase. Hierfür untersuchten sie 25 Frauen zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten des Zyklus mittels VBM. Zusammenfassend bestätigt die Mehrheit der Studien also einen Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und Zyklusphase. Die Einzigen, die dabei einen Unterschied in der frühen Follikelphase im Vergleich zur mittleren Lutealphase fanden, waren Pletzer et al. 2010. Sie konnten eine Größenzunahme im Bereich des *Gyrus fusiformes* und *Gyrus parahippocampalis* beobachten. Dagegen wurde in einer Studie von De Bond et al. (2013) nicht genau zwischen früher oder später Follikelphase differenziert. Trotzdem konnte auch hier ein lokal vergrößertes Volumen in der Follikelphase im Vergleich zur

Lutealphase gefunden werden. Dieses zeigte sich im Bereich des *Gyrus cinguli*, der *Insula* und des mittleren *Gyrus frontalis* (Bondt et al. 2013). Anzumerken ist jedoch insgesamt, dass bei all den bisher genannten Studien keine einheitliche Terminologie und Kontrolle der einzelnen Zyklusphasen eingehalten wurde. Lediglich De Bond et al. (2016) orientierten sich an der mittels LH-Peak gemessenen Ovulation und bezogen Unterschiede in den Zykluslängen der einzelnen Frauen für die Ermittlung der Zyklusphase mit ein. Es wurde bei 24 Frauen in der frühen Follikelphase, zum Zeitpunkt der Ovulation (später Follikelphase) und in der Lutealphase gemessen. Auch hier war eine regionale Volumenzunahme - und zwar ebenfalls im Bereich der *Insula* - in der späten Follikelphase beobachtet worden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in mehreren Studien regionale Größenzunahmen der grauen Substanz in der Follikelphase, insbesondere der späten Follikelphase im Vergleich zur Lutealphase oder der Menstruation gefunden wurden. Die regionalen Differenzen im Volumen unterschieden sich allerdings teilweise im Areal und der Hemisphäre, in der sie gefunden wurden. Drei Studien fanden Unterschiede im mittleren frontalen *Gyrus*, De Bond et al. in der linken sowie Protopopescu et al. und Lisofsky et al. in der rechten Hemisphäre. Zwei Studien- (De Bond et al. (2013) und Lisofsky et al. (2015)- fanden Veränderungen im Bereich der *Insula*, die einen rechts, die anderen links (Catenaccio et al. 2016).

Die Vergleichbarkeit der Studien ist jedoch, wie bereits angemerkt, aufgrund der verschiedenen Studiendesigns und vor allem der unterschiedlichen Messzeitpunkte kritisch zu diskutieren. Hierbei stellt sich besonders die Frage, ob sich unter exakter Kontrolle der Zyklusphase, des Alters der Probanden, der früheren Einnahme oraler Kontrazeptiva und unter Verwendung der aktuellen Software das Ergebnis von Pletzer und Kollegen (2010) mit einer Veränderung innerhalb der frühen Follikelphase reproduzieren lässt? Oder gibt es möglicherweise lediglich messbare Veränderungen der Hirnmorphologie in der späten Follikelphase?

Hieran anschließend ist zudem auf aktuelle Forschungen hinzuweisen, in deren Fokus zunehmend die Gehirne von Frauen stehen, die mittels exogener Zufuhr synthetischer Östrogene und Gestagene, sprich oraler Kontrazeptiva, unter einem ganz anderen hormonellen Einfluss stehen als die Gehirne von Frauen mit natürlichem Zyklus oder auch denjenigen von Männern.

Der Einfluss der Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde insbesondere von Pletzer und Kollegen sowie De Bondt und Kollegen in jeweils zwei Studien untersucht. Da ein Einfluss der androgenen Partialwirkungen des oralen Kontrazeptivums auf das Ergebnis vermutet wurde, teilte man in der jeweils zweiten Studie von sowohl Pletzer als auch De Bondt die Gruppe der Nutzer oraler Kontrazeptiva in eine antiandrogene und eine androgene Gruppe ein (Pletzer et al. 2015; Bondt et al. 2016).

Es wurde zunächst, sowohl in der Gruppe der Nutzer des antiandrogenen Kontrazeptivums als auch der Nutzer des androgenen Kontrazeptivums, zu zwei Zeitpunkten gemessen und diese innerhalb der Gruppe miteinander verglichen. Dieses geschah unter der Annahme, dass man hormonell bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen, zwischen aktiver und inaktiver Pillenphase unterscheiden kann. Sowohl Pletzer et al. (2015) sowie De Bondt et al. (2013 und 2016) fanden größere Volumina in der inaktiven Pillenphase im Vergleich zur aktiven Pillenphase. Diese waren bei Pletzer und Kollegen im Bereich des linken *Gyrus fusiformis*, bilateralen *FFA*, linken *PPA* und rechten *Cerebellum* lokalisiert (Pletzer et al. 2015). Bei De Bondt und Kollegen war dies im Jahr 2013 im linken mittleren frontalen *Gyrus*, im *Gyrus postcentralis* und *Nucleus caudatus* der Fall, im Jahr 2016 im *Gyrus parahippocampalis* (Bondt et al. 2013; Bondt et al. 2016). In der Studie aus dem Jahr 2013 wurden außerdem im Bereich des *ACC* und der *Insula* größere Areale in der aktiven Pillenphase gefunden.

Pletzer et al. (2015) detektierten die vergrößerten Volumina allerdings ausschließlich in der Gruppe der Nutzerinnen androgener oraler Kontrazeptiva, während De Bondt et al. ausschließlich in der Gruppe der Nutzerinnen antiandrogener oraler Kontrazeptiva fündig wurden, beziehungsweise in der Studie aus dem Jahr 2013 noch gar nicht die Androgenität der Pille kontrollierten.

Es gibt also drei Studien, die in unterschiedlichen Arealen Vergrößerungen in der inaktiven Pillenphase feststellen konnten, sowie eine Studie, die eine Vergrößerung in der aktiven Pillenphase fand und keinerlei Übereinstimmung in den Gruppen, in denen diese Unterschiede gefunden wurden. Für beide Studien wurde die Einnahme sogenannter zweit- und drittgenerations-Gestagene, also solche mit starker und solche mit schwacher androgener Wirkung zu der Gruppe der Nutzerinnen androgener Präparate gezählt, sodass in beiden Studien die unterschiedlichsten Hormonpräparate untersucht wurden. Der Einfluss der Androgenität auf das Ergebnis könnte somit durch zu schwache androgene

Wirkungen bzw. antiandrogene Partialwirkungen der Präparate verfälscht worden sein. Wie oben beschrieben ist Levonorgestrel dasjenige Gestagen, dem die stärkste androgene Wirkung zugeschrieben wird. Lassen sich vor diesem Hintergrund in einer Gruppe von Nutzerinnen von Präparaten mit Levonorgestrel Veränderungen zwischen aktiver und inaktiver Pillephase feststellen? Gibt es Übereinstimmungen mit den von Pletzer und De Bondt beschriebenen Arealen?

Zuletzt und von ganz besonderem Interesse ist der Vergleich der Gehirne von Frauen mit natürlichem Zyklus mit den Gehirnen derjenigen, die unter dem Einfluss von exogener Hormonzufuhr stehen. Dieser Vergleich wurde ebenfalls von Pletzer und Kronbilcher sowie De Bondt und Kollegen angestellt (Bondt et al. 2013; Bondt et al. 2016; Pletzer et al. 2010). Unter der Annahme, dass die androgenen Partialwirkungen des oralen Kontrazeptivums eine zentrale Rolle spielt, werden hier besonders die Studien betrachtet werden, die bei der Auswahl des untersuchten Kontrazeptivums die androgenen Partialwirkungen berücksichtigten (Bondt et al. 2016; Pletzer et al. 2015). Außerdem ist die Wahl der gemessenen Phase sowohl bei Frauen mit natürlichem Zyklus als auch denen, die ein Kontrazeptivum einnehmen, zu beachten. Hier sollen lediglich die Studien herangezogen werden, die die frühe Follikelphase mit der inaktiven Pillephase vergleichen.

Sowohl Pletzer et al. (2015), als auch De Bondt et al. (2016) fanden bei Frauen, die ein androgenes orales Kontrazeptivum einnehmen, im Vergleich zu Frauen, die unter einem natürlichen Zyklus stehen, verkleinerte Areale. Diese lagen bei Pletzer et al. in der Gruppe der Frauen, die ein Kontrazeptivum mit androgener Wirkung einnahmen, im mittleren und superioren *Gyrus frontalis* und bei De Bondt et al. im Bereich des *Gyrus cinguli*. Pletzer et al. berücksichtigten in der Studie aus dem Jahr 2015 zwar den Effekt der Androgenität des oralen Kontrazeptivums. Sie beschränkten sich dafür allerdings auf eine Analyse a priori definierter Areale. Diese bezogen sich auf die vorangegangene Studie 2010, in der sie den natürlichen Zyklus mit der Pilleneinnahme verglichen, ohne jedoch die Wirkstoffzusammensetzung des Kontrazeptivums in Betracht zu ziehen (Pletzer et al. 2010). Pletzer et al. konnten ihr eigenes Ergebnis aus der Studie 2010, in der sie größere Areale in der Pillengruppe im Bereich des *prefrontalen Kortex*, *Gyrus pre-* und *postcentralis*, *Gyrus parahippocampalis* und *fusiformis* sowie *temporalen Regionen* in

der Gruppe mit natürlichen Zyklen im Vergleich zur Pillengruppe fanden, lediglich in Bezug auf die Anti-Androgene Pille replizieren. Die Studie von De Bondt et al. (2016) bezog sich nicht auf a priori definierte Areale, sondern bezog nur Ergebnisse ein, die sowohl mit SPM 12 als auch mit SPM 8 aus einer Analyse des gesamten Gehirns hervorgingen. Für die vorliegende Studie ergibt sich daraus insbesondere die Fragestellung, ob sich unter Verwendung der aktuellen Software und Kontrolle der Androgenität in den von Pletzer et al. oder De Bondt et al. gefundenen Arealen (*Gyrus frontalis* oder *Gyrus cinguli*) eine Volumenabnahme durch die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums mit androgener Wirkung finden lässt. Zusammenfassend läuft also die systematische Betrachtung des Forschungsstandes auf folgende drei Hypothesen hinaus, die in der vorliegenden Arbeit untersucht und geprüft werden sollen:

- i) Es lassen sich in den von Pletzer und Bondt (Pletzer et al. 2015; Bondt et al. 2016) gefundenen Arealen, dem *Gyrus frontalis* sowie dem *Gyrus cinguli* Unterschiede zwischen der Testgruppe und der Kontrollgruppe finden.
- ii) Es lassen sich morphologische Unterschiede zwischen der aktiven Pilleneinnahmephase und der inaktiven Pillenphase finden. Bei bisher mangelnder Datenlage bezüglich der Einphasenpräparate mit sehr niedrigem Östrogen- und Gestagengehaltes, die eine androgene und antiöstrogene Wirkungskomponente aufweisen, lässt sich an dieser Stelle keine verlässliche Aussage über die zu erwartende Lokalisation machen.
- iii) Mittels VBM messbare morphologische Unterschiede zwischen der frühen Follikelphase und der Lutealphase in der Kontrollgruppe sind auf Basis der bisherigen Datenlage nicht zu erwarten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Die für die vorliegende Arbeit verwendeten anatomischen Daten stammen aus einem Probandenkollektiv von insgesamt 36 Frauen im Alter von 25 bis 35 Jahren (mittleres Alter 24,44 Jahre  $\pm$  3,26 Jahre).

18 Probandinnen sind der Versuchsgruppe (mittleres Alter 24,56  $\pm$  3,40 Jahre) zuzuordnen, 18 der Kontrollgruppe (mittleres Alter 24,33  $\pm$  3,11

Jahre). Der Versuchsgruppe sind Frauen zugeordnet, die das orale Kontrazeptivum einnahmen, der Kontrollgruppe diejenigen, die unter natürlichem Zyklus stehen. Von den ursprünglich 20 Frauen der Kontrollgruppe mussten 2 Probandinnen wieder ausgeschlossen werden. Bei einer der beiden Probandinnen konnte auf Grund einer vorliegenden Schwangerschaft keine zweite Messung erfolgen, bei der anderen stellte sich im Nachhinein heraus, dass die gemessene Hormonkonzentration nicht mit der vorgesehenen Zyklusphase übereinstimmte. Zur Bestimmung des Grades der Rechtshändigkeit kamen der Edinburgh- sowie der Waterloo-Fragebogen als Messinstrumente zur Anwendung. Die Versuchsgruppe wies im Edingburgh-Händigkeitstest einen Lateralisationsquotienten von im Mittel  $16,24 \pm 3,17$  auf. Die Kontrollgruppe einen von im Mittel  $15,34 \pm 3,29$ .

Einschlusskriterium für die Gruppenzugehörigkeit war für die Versuchsgruppe die mindestens sechsmonatige Einnahme eines oralen Kontrazeptivums mit der Wirkstoffzusammensetzung von 20 µg Ethinylestradiol und 100 µg Levonorgestrel, ungeachtet des Handelsnamens. Für die Kontrollgruppe wurde ein Zeitraum von mindestens sechs Monaten mit stabilem Menstruationszyklus und ohne Einnahme eines oralen Kontrazeptivums vorausgesetzt. Die Probandinnen führten über diesen Zeitraum Protokoll über Menstruationsbeginn und Dauer sowie ihrer morgendlichen Basalkörpertemperatur. Diese wurde von ihnen selbst oral mit einem handelsüblichen ausgehändigten Thermometer gemessen, nachdem sie in einem persönlichen Gespräch geschult wurden. In den folgenden Tabellen sind die erhobenen Daten der Stichprobe sowie die Einschluss- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Testgruppe	Alter	Jahre der 'Pillen'-Einnahme
B01	20	1
B02	20	3
B03	27	12
B04	33	11
B05	29	12
B06	26	7
B07	23	4
B08	23	7



B09	23	4
B10	21	7
B12	22	8
B13	24	2
B14	22	6
B15	29	12
B16	23	4
B17	23	9
B18	25	2
B19	28	3

Tabelle 2.1 Stichprobenbeschreibung Testgruppe

Kontrollgruppe	Alter	'Pillen'-freie Jahre	Jahre der 'Pillen'-Einnahme
A01	27	27	0
A03	26	4	2
A04	32	1	10
A05	22	2	6
A06	26	8	1
A07	24	24	0
A08	28	1	8
A10	27	9	3
A12	25	3	6
A13	27	3	0,5
A14	23	5	2
A15	20	20	0
A16	24	2	9
A17	23	2	3
A19	21	5	1
A20	21	1	6
A21	20	20	0
A22	22	2	2

Tabelle 2.2 Stichprobenbeschreibung Kontrollgruppe

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Frauen im Alter von 25 - 35 Jahren	Drogen- und Alkoholabusus
Testgruppe: sechsmonatige Einnahme eines oralen Kontrazeptivum oben genannter Zusammensetzung	neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Einnahme von psychotropen Medikamenten
Kontrollgruppe: über sechs Monate regelmäßiger Menstruationszyklus ohne Einnahme einer hormonellen Verhütungsmethode	Unfähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten
Normale oder korrigierte Sehstärke (Landolt C Visual Acuity Test)	medizinische Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT-Untersuchung
Rechtshändigkeit (Edinburgh-Händigkeitstest)	nicht gegebene Einwilligungsfähigkeit
	Schwangerschaft

Tabelle 2.3 Studiendesign

## 2.2 Messzeitpunkte

Für jede Probandin erfolgten zwei Messungen, deren Zeitpunkte sich am Zyklus der Probandinnen orientierten und somit individuell festgelegt wurden. Tag 1 bis 7 der Pillenpause, bzw. 2-5 der Menstruation für die Kontrollgruppe wurden als „niedrighormonelle Phase“ definiert. Tag 16-21 der Pilleneinnahme, bzw. Tag 14-26 des Zyklus, wobei der erste Tag des Zyklus immer mit dem Beginn der Menstruation definiert ist, als hochhormonelle Phase. Für die Bestimmung des richtigen Zeitpunkts führten die Probandinnen der Kontrollgruppe Ovulationstests durch. Um zu kontrollieren, ob die Messung in der angestrebten Zyklusphase lag, erfolgte vor jeder Messung eine Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentration von Östradiol und Progesteron im Serum. Die Blutproben wurden zunächst für zehn Minuten bei 2500 g und einer Temperatur von 4 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde gesammelt und bei -20 °C aufbewahrt. Die Messung der Hormonkonzentrationen erfolgte unter Verwendung des Immunoassay-Systems (UniCel ® DxI800 Access ® Immunoassay-System) im Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg.

## 2.3 Messmethode

### 2.3.1 Magnetresonanztomographie

In der Magnetresonanztomographie werden Schnittbilder des menschlichen Körpers erstellt, die per Computer in 3D Datensätze umgewandelt werden können. Hierbei macht man sich die Unterschiede in der Protonendichte und der T1- sowie der T2-Relaxationszeiten der verschiedenen Gewebe zunutze, um Kontraste zu erstellen. Das Verfahren zeichnet sich im Vergleich zur Computertomographie durch eine um den Faktor 10 höhere Kontrastauflösung sowie einen Verzicht auf ionisierende Strahlung aus. Es eignet sich dadurch unter anderem besonders zur Darstellung von Weichteilgeweben und für die Anwendung im Bereich wissenschaftlicher Fragestellungen.

Bei der Messung macht man sich den Kernspin, oder auch Eigendreh-Impuls, der Wasserstoffprotonen zunutze. Dieser erzeugt selbst ein kleines magnetisches Feld. In einem von außen angelegten starken Magnetfeld richten sich die Vektoren der kreisenden Protonen anhand der Feldlinien aus. Um ein Signal zu erhalten, werden zusätzlich zu dem angelegten Magnetfeld mehrere hintereinander geschaltete HF-Impulse (Hochfrequenz-Impulse) mit einer für Protonen spezifischen Frequenz benötigt. Diese wird auch als Lamorfrequenz  $\omega_0$  bezeichnet und wie folgt berechnet:

$$\text{Lamorfrequenz } \omega_0 = \gamma * B_0$$

$\omega_0$  = Lamorfrequenz in [MHz];  $\gamma$  = gyromagnetische Konstante (hier: 42,58 MHz/T);  $B_0$  = Stärke des Magnetfeldes in [T] (Quelle: (Pabst 2013))

Werden diese Impulse nun in das Magnetfeld eingestrahlt, kommt es zu einer Auslenkung des Protonenvektors. Die anfangs phasengleich kreisenden Vektoren geben ein Signal ab, welches durch zunehmende Dephasierung und Zurückkippen der Vektoren wieder abnimmt. Das Zurückkippen der Vektoren wird als T1-Relaxation bezeichnet, die zunehmende Dephasierung als T2-Relaxation. Bei den Konstanten T1 und T2 handelt es sich um gewebespezifische Konstanten. T1 gibt dabei an wie schnell ein Gewebe wieder anregbar ist und T2 die Abschwächung des Signals. Der Bildkontrast entsteht durch unterschiedliche T1- und T2-Zeiten für die verschiedenen Gewebe und hängt von der Gewichtung ab. Je nach Repetitionszeit, also Zeit zwischen den HF-Impulsen und

Echozeit, der Zeit zwischen einem Impuls und der Messung, erhält man ein T1- bzw. T2-gewichtetes Bild. Flüssigkeiten haben eine kurze Relaxationszeit, geben also anfangs ein starkes Signal ab, welches schnell wieder abnimmt, und stellen sich daher typischerweise in der T1-Wichtung schwarz dar, während sie in der T2-Wichtung hell abgebildet sind (Pabst 2013). Zur Veranschaulichung siehe Abb. 2.1.

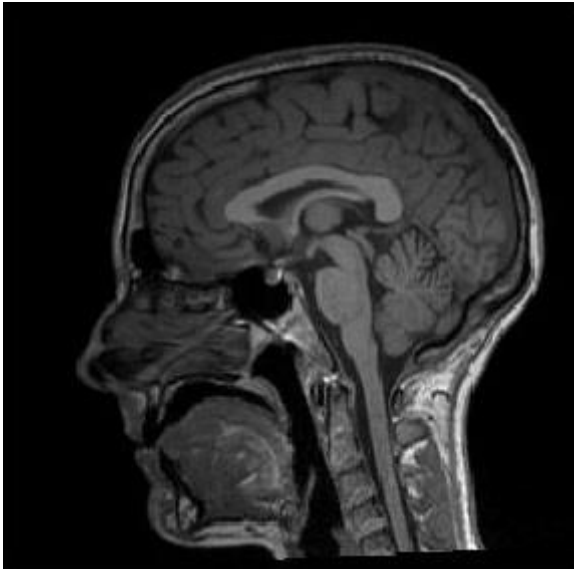


Abbildung 2.1 Beispielbild T1-Wichtung (Quelle: eigener Datensatz)

### 2.3.2 Datenerhebung

Die MRT-Messungen wurden mit einem 3,0 Tesla MAGNETOM Tim Trio MR-Scanner der Firma Siemens aus Erlangen, ausgestattet mit einer 12-Kanal-Kopfspule, in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Marburg durchgeführt.

Jede Messung erfolgte nach ausführlicher Aufklärung über die nachfolgende Untersuchung und unter schriftlicher Einverständniserklärung der jeweiligen Probandin. Eine Sitzung nahm 40 Minuten in Anspruch, wobei neben den strukturellen auch funktionelle Daten im Rahmen der Promotionsarbeit von Verena Schuster erhoben wurden. Auf die einzelnen hierfür verwendeten f-MRT Paradigmen soll hier nicht im Näheren eingegangen werden, da sie auf die Erhebung der in dieser Arbeit verwendeten Daten keinen wesentlichen Einfluss haben.

Die Lagerung und Fixierung des Kopfes in der Spule erfolgte für jede der Probandinnen nach einem standardisierten Schema.

Die T1-gewichteten MRT-Datensätze wurden für jede Probandin mit einer 3D-MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) angefertigt. Die Repetitionszeit (TR) betrug dabei 1900 ms, die Echozeit (TE) betrug 2,26 ms. Pro Datensatz wurden jeweils 176 Schichten mit einer Schichtdicke von jeweils 1 mm und einer Voxelgröße von 1x1x1 mm in sagittaler Ausrichtung und mit einem Sichtfeld („field of view“, FoV) von 256 mm aufgenommen.

### 2.3.3 Morphometrische Analyse

Die entstandenen T1-gewichteten Bilder wurden im Folgenden mit zwei verschiedenen morphometrischen Verfahren analysiert. Morphometrie steht hierbei für die Größe und Struktur des Gehirns, bzw. einzelner Hirnstrukturen. Bei dem oberflächenbasierten Verfahren (SBM) konzentriert man sich auf die Kortex-Dicke und -gyrierung, während mit dem Volumen-basierten Verfahren (VBM) die Volumina der verschiedenen Substanzen ermittelt werden können.

#### 2.3.3.1 VBM

Bei der Voxel-basierten, morphologischen MRT-Analyse (VBM) handelt es sich um ein in der Neurowissenschaft mittlerweile weit verbreitetes Verfahren zur Detektion regionaler Volumenunterschiede. Es basiert auf hochaufgelösten, rein anatomischen T1-gewichteten MRT-Bildern, welche Voxel-weise miteinander verglichen werden. Die T1-Wichtung ist hierbei aufgrund des hohen Kontrasts zwischen grauer und weißer Substanz für die morphometrische Analyse sehr gut geeignet. Das Verfahren beinhaltet eine räumliche Normalisierung aller Bilder in denselben stereotaktischen Raum, das Extrahieren der grauen Substanz aus den normalisierten Bildern und die statistische Analyse auf deren Grundlage Rückschlüsse auf Gruppenunterschiede gezogen und diese lokalisiert werden. Im Ergebnis erhält man eine statistische parametrische Abbildung, auf der Regionen mit signifikanten Volumenunterschieden der grauen Substanz zwischen zwei Gruppen zu sehen sind (Ashburner und Friston 2000).

Die Analysen wurden mit SPM 12 (Statistical Parametric Mapping Software; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) sowie der CAT 12 Toolbox (Computational Anatomy Toolbox; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>) durchgeführt. SPM12 arbeitet in einer MATLAB-Umgebung (The MathWorks). Die für die Analyse der a priori definierten Areale genutzten Masken wurden mit der wfu\_pickatlas Toolbox

(<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>, Version 3.0.5) erstellt (Maldjian et al. 2003).

In Anlehnung an das VBM Tutorial von John Ashburner 2010 (URL: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass10.pdf>, Abruf 17.09.2018) sowie an die in SPM und CAT 12 implementierten Algorithmen wurden die im Folgenden näher beschriebenen Schritte durchgeführt:

#### 2.3.3.1.1 Vorverarbeitung

In dem ersten Modul der CAT 12 Toolbox sind - abgesehen von der Glättung - alle Abläufe der Vorverarbeitung enthalten. Zunächst werden alle erhobenen Daten in denselben standardisierten Raum registriert und transformiert. Bei dieser Normalisierung wird jeder Datensatz dem Standard Template des neurologischen Instituts Montreal (MNI), einem Referenzgehirn, angepasst, dessen Grundlage 152 strukturelle anatomische Gehirndaten bilden. Jeder Datensatz wird somit in ein Koordinatensystem mit den drei Vektoren  $x$ ,  $y$  und  $z$  eingepasst, wobei die *Commissura anterior* in diesem Referenzsystem als Nullpunkt definiert und das Koordinatensystem an der Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur ausgerichtet ist. Es wurde ursprünglich vom International Consortium for Brainmapping (ICBM) als Template erstellt, das für eine möglichst breite Population repräsentativ ist. Insofern stellt es eine Weiterentwicklung des Talairach-Raumes dar (Talairach und Tournoux 1988).

Bei der Anpassung der einzelnen Datensätze an das Referenzgehirn kamen für die vorliegende Studie verschiedene Mechanismen zum Einsatz: Durch Rotation und Verschiebung wurde das Bild in die richtige Position versetzt. Außerdem wurde durch Skalierung und Scherung sichergestellt, dass verschiedene Gehirne trotz individueller Größenunterschiede vergleichbar sind. Da sich hierbei die Änderung immer auf das ganze Bild bezieht, wird sie im Folgenden auch als „lineare Normalisierung“ bezeichnet.

Bei der nicht-linearen Normalisierung werden zusätzlich lokale Unterschiede zwischen zwei Gehirnen ausgeglichen. Diese wurden hier, wie bei der Voxel-basierten Morphometrie üblich, mit einer niedrigen Auflösung durchgeführt, um Volumenunterschiede weiterhin sichtbar zu halten. Durch diese räumliche Normalisierung werden also manche Hirnregionen vergrößert, während andere verkleinert werden. Durch anschließende Modulation der Bilder wird sichergestellt, dass die Gesamtheit der grauen Substanz dasselbe Volumen aufweist, wie im Originalbild.

Das Ausmaß an verwendeter Kontraktion wird skaliert und im Anschluss wieder auf das normalisierte Bild angewandt. Eine Verwendung modulierter Bilder, die nachfolgend auch als Volumen bezeichnet werden, ist in diesem Zusammenhang sinnvoll, da diese Arbeit sich lediglich auf die Volumenunterschiede fokussiert (Structural Brain Mapping Group Universität Jena).

Durch anschließende Segmentierung wird jeder Datensatz in CSF, GM und WM unterteilt. Die Einteilung der einzelnen Bildpunkte erfolgt dabei anhand ihrer Grauwertintensitäten. Über Gauß'sche Verteilungskurven werden im ersten Schritt die Wahrscheinlichkeiten für jeden Bildpunkt ermittelt, zu einer der Substanzgruppen zugehörig zu sein. In einem weiteren Schritt werden die SPM 12 TPMs, gewebspezifische a priori Wahrscheinlichkeitskarten über die räumliche Verteilung (siehe Abbildung 2.2), genutzt und beide Informationen über einen Bayes-Schätzer verrechnet. Hierdurch wird eine möglichst genaue Einteilung in die richtigen Segmente gewährleistet. Im Ergebnis entsteht für CSF, GM und WM jeweils eine Karte.

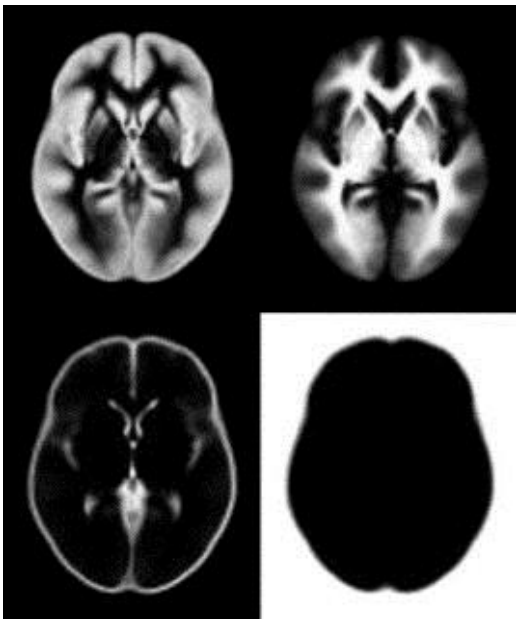


Abbildung 2.2 Wahrscheinlichkeitskarten für graue Substanz, weiße Substanz, Zerebrospinalflüssigkeit und ‚anderes‘ (Ashburner und Friston 2005)

#### 2.3.3.1.2 Qualitätskontrolle

Noch vor der Glättung werden die vorher mittels Segmentierung erstellten GM-Sequenzen mit den SPM Modulen ‚display one slice for all images‘ und ‚check sample

homogeneity‘ im Hinblick auf Artefakte, die richtige Orientierung der Ursprungsbilder und Ausreißer überprüft.

#### 2.3.3.1.3 Glättung

Die Karten für die graue Substanz werden mit einem Gauß-Kernel von 8 mm geglättet. Die Empfindlichkeit der Daten gegenüber falsch positiven oder negativen Ergebnissen hängt maßgeblich von der Gruppengröße und -verteilung ab. Da es sich im vorliegenden Fall zwar um eine mit je 18 Probanden kleine, aber balancierte Gruppengröße handelt, kann man bei der Glättung in einem Bereich von 4 mm bis 12 mm von einer Stabilität der Daten ausgehen (Salmond et al. 2002). Diese ist also mit einem 8 mm Kernel gegeben. Des Weiteren können gegebenenfalls auch kleinere Areale detektiert werden.

Folglich enthält jeder Voxel der geglätteten Bilder die gemittelte Konzentration der grauen Substanz aus der Umgebung des jeweiligen Voxels. Durch die Glättung wird eine Annäherung an eine Normalverteilung erreicht, die eine wichtige Voraussetzung für die abschließend durchgeführten statistischen Analysen darstellt (Ashburner und Friston 2000).

#### 2.3.3.1.4 Schätzung des totalen intrakraniellen Volumens

In einem weiteren Schritt wird das totale intrakranielle Volumen berechnet. Hierbei wird für jedes gemessene Gehirn das Gesamtvolumen in Voxeln erfasst. Das TIV geht anschließend als Covariate in die Statistik ein. Hierdurch wird für die Größenunterschiede der Gehirne korrigiert (Buckner et al. 2004), was im Zusammenhang mit, wie hier verwendet, modulierten Daten empfohlen wird (Ashburner und Friston 2000, 2005).

#### 2.3.3.2 SBM

Ein weiteres Verfahren zur morphometrischen Analyse ist die Oberflächen-basierte Analyse („surface based morphometry“, SBM), bei der unter anderem die kortikale Dicke gemessen werden kann. Dieses wurde in der vorliegenden Arbeit in Ergänzung an die VBM-Analyse ebenfalls mit der CAT 12 Toolbox durchgeführt. Für die Ermittlung der Parameter wird bei der SBM in einem ersten Schritt die kortikale Oberfläche extrahiert. Das kortikale Band wird nach innen von der weißen Substanz begrenzt und nach außen von der zerebrospinalen Flüssigkeit, beziehungsweise der Pia mater. Mit einem Netz aus



Dreiecken, wird an den Grenzen ein Kortex-Modell erstellt, dessen Eckpunkte X, Y und Z-Koordinaten zugeschrieben sind. Aus diesem Modell wird eine 3D Oberfläche erstellt und durch den Abstand zwischen der inneren und der äußeren Oberfläche dann die kortikale Dicke ermittelt. Diese ist ein direktes Maß für die Menge an grauer Substanz (Winkler et al. 2009).

Für einen Gruppenvergleich müssen die Daten wie bei der Voxel-basierten Morphometrie in denselben stereotaktischen Raum transformiert, segmentiert und geglättet werden. Die Prozesse sind der der VBM gleich - abgesehen davon, dass für die Anpassung anstelle der 3-D Volumen-Koordinaten die sphärischen 2-D Koordinaten der Eckpunkte des vorher erstellten Modells verwendet werden (Greve). Die Verwendung sphärischer 2-D Koordinaten bietet hierbei den Vorteil einer höheren räumlichen Genauigkeit (Van Essen et al. 1998; Desai et al. 2005). Für die Glättung der Daten wurde ein Smoothing-Kernel von 15 mm FWHM verwendet.

#### 2.3.3.3 Definition der ROI

Für die Analyse der Regionen von Interesse (regions of interest, ROI) wurde im Vorfeld unter Benutzung des WFU- Pickatlasses jeweils Masken für die Areale erstellt, die anschließend in die SPM-Analyse eingehen sollten. Für die Auswahl der Areale wurde die im Folgenden genannte Vorliteratur verwendet. Die unten angegebenen Areale wurden direkt im WFU-Pickatlas ausgewählt.

Für die Ermittlung der ROI des Gruppenvergleichs wurden die Ergebnisse von Pletzer sowie De Bondt verwendet. Hier wurden Unterschiede zwischen Frauen, die ein androgenes Kontrazeptivum einnahmen und denen, die unter dem natürlichen Zyklus standen im Bereich des superioren Gyrus frontalis, des medialen Gyrus frontalis sowie des Gyrus cinguli detektiert.

Für den Phasenvergleich wurden die Gruppen separat betrachtet und sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Testgruppe einzelne Masken erstellt, da ein eins-zu-eins Vergleich der natürlichen Zyklusphasen zu den Pillenphasen nicht möglich ist.

Die Masken basierten für die Kontrollgruppe auf Arealen, in denen in vorangegangenen VBM-Studien Volumenunterschiede zwischen den Phasen eines natürlichen Zyklus publiziert wurden. Diese lagen im Bereich des Gyrus parahippocampalis, des

Hippocampus, des Thalamus sowie der Insula (Protopopescu et al. 2008; Pletzer et al. 2010; Pletzer et al. 2015; Lisofsky et al. 2015; Bondt et al. 2016).

Für die Testgruppe basierten die verwendeten Masken auf Arealen in denen zwischen den verschiedenen Einnahmephasen eines oralen Kontrazeptivums mit androgener Gestagen Komponente beschrieben wurden und zwar im Bereich des Hippocampus, des Gyrus fusiformis, Gyrus parahippocampalis, FFA, PPA, sowie dem medialen und superioren Gyrus frontalis (Bondt et al. 2016; Pletzer et al. 2015).

## 2.4 Statistische Analyse

### 2.4.1 VBM

Die statistische Analyse der vorher erhobenen Daten erfolgte ebenfalls in SPM 12. Für die Betrachtung des TIV wurde ein T-Test verwendet. Die graue Substanz wurde anschließend Voxel-weise sowohl zwischen den Gruppen, als auch innerhalb einer Gruppe zwischen den Zyklusphasen verglichen. Beim Vergleich zwischen den Gruppen handelt es sich um einen Querschnittsvergleich, während der Vergleich zwischen den Phasen einen Längsschnittvergleich darstellt. Um beides in nur einem statistischen Modell realisieren zu können, wurde ein Flexible Factorial Design, wie in Abbildung 2.3 dargestellt, gewählt.

Mit Hilfe des Flexible Factorial Designs wurde der Einfluss des Messzeitpunktes und der definierten Gruppen auf das Volumen der grauen Substanz untersucht. Der Faktor „Subjekt“ ist hierbei der einstufige Faktor, dessen Messwerte als unabhängig definiert werden. Der Faktor „Gruppe“ ist zweistufig (natürlicher Zyklus bzw. unter oralem Kontrazeptivum), die Messwerte sind ebenfalls unabhängig. Der dritte Faktor „Messzeitpunkt“ ist zweistufig (Lutealphase bzw. Menstruation oder aktive Pillenphase bzw. inaktive Pillenphase), mit abhängigen Messwerten, da diese von denselben Versuchspersonen stammen. Da die entstandenen statistischen parametrischen Karten die Ergebnisse mehrerer einzelner statistischer Tests auf Voxel Ebene beinhalten, muss in jedem darauf basierenden statistischen Test für multiple Vergleiche korrigiert werden.

Es wurde eine Korrektur für multiple abhängige Vergleiche auf der Grundlage der Random Field Theorie angewendet (Mechelli A, Price C J, Friston K J, Ashburner J 2005). Für diese, ebenfalls in SPM12 enthaltene, FWE-Korrektur wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  angelegt. Um für einen möglichen kumulativen Effekt,

der durch die Anwendung eines Flexible Factorial Designs für zwei Gruppen entstehen könnte, zu korrigieren, wurden im Anschluss jeweils zusätzlich eine Berechnung mittels eines Flexible Factorial Designs für den Vergleich zwischen den Phasen innerhalb einer Gruppe durchgeführt. Für den Phasenvergleich wurden beide Gruppen anhand dieser Berechnungen getrennt voneinander betrachtet, da es keine eins zu eins Übereinstimmung der Phasen der beiden Gruppen gibt.

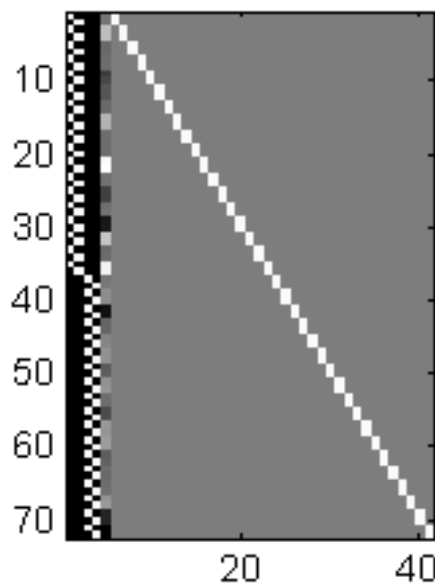


Abbildung 2.3 Designmatrix, von links nach rechts: Kontrollgruppe, Phase 1 und 2; Testgruppe, Phase 1 und 2, TIV, subject factor 1-36

### 2.4.2 SBM

Für die statistische Analyse der oberflächen basierten Mophometrie kam SPSS (IBM® SPSS® Statistics in der Version 22.0.0.0 64 bit auf OS X 10.11.6.) zur Anwendung. Die beiden Gruppen wurden jeweils innerhalb derselben Phase mit einem ‚two-sample t-test‘ miteinander verglichen, also die inaktive Pillenphase der Testgruppe mit der Menstruationsphase der Kontrollgruppe sowie die aktive Pillenphase der Testgruppe mit der Lutealphase der Kontrollgruppe.

## 3 Ergebnisse

Im Folgenden wird nach einer kurzen Betrachtung der gemessenen Steroidhormonkonzentrationen zunächst die VBM-Analyse dargestellt. An eine

Gesamtvolumenanalyse schließt sich die Betrachtung auf Gruppenebene und in einem nächsten Schritt die der einzelnen Phasen an. Sowohl bei der Gruppenanalyse als auch dem Vergleich zwischen den Phasen innerhalb einer Gruppe wird zunächst die erfolgte ROI-Analyse dargestellt. Dann folgen die Ergebnisse unter FWE-Korrektur (bei einem p-Wert  $<0,05$  und einem Schwellenwert von einer Clustergröße  $k > 20$  Voxel). In einem letzten Schritt folgt jeweils eine explorative Analyse mittels eines p-Wertes  $<0,001$  bei einer Mindestclustergröße  $k$  von 50 Voxeln. An die Darstellung der VBM-Analyse schließt sich die der SBM-Analyse an. Die Veranschaulichung der Ergebnisse erfolgt unter Verwendung von SPM 12 sowie den darin enthaltenen Templates. Für die Zuordnung zu anatomischen Hirnregionen wurde der in SPM 12 implementierte Atlas ‚Neuromorphometrics‘ verwendet.

### 3.1 Hormonwerte

In den folgenden Darstellungen handelt es sich bei der Kontrollgruppe jeweils um die Probandinnen, die kein orales Kontrazeptivum einnahmen und einen natürlichen Zyklus hatten. Bei der Testgruppe um die Probandinnen, deren Zyklus unter dem Einfluss der oralen Kontrazeption stand. Die beiden MRT-Messungen fanden sowohl in der Testgruppe als auch der Kontrollgruppe bei jeder Probandin in zwei unterschiedlichen Zyklusphasen statt, in der Menstruationsphase, bzw. der 7-tägigen Einnahmepause, hier als ‚low level‘ gekennzeichnet und in der späten Lutealphase bzw. während der Pilleneinnahme, ‚high level‘. Die zur Kontrolle des richtigen Messzeitpunktes gemessenen Hormonwerte sind in Abbildung 3.1-3.4 dargestellt.

In der Kontrollgruppe waren sowohl das Östrogen als auch das Progesteron in der Menstruationsphase wie erwartet niedriger als in der Lutealphase. Die Probandinnen befanden sich demnach in der auf Basis des Forschungsinteresses gewollten Zyklusphase. In der Testgruppe waren im Allgemeinen zunächst weniger große Konzentrationsschwankungen zu beobachten. Des Weiteren konnte beim Estradiol in der Einnahme-freien Zyklusphase ein höherer Östrogenwert festgestellt werden. Ethinylestradiol (EE) besitzt im Vergleich zu körpereigenem 17- $\beta$  Estradiol eine vergleichsweise lange Halbwertszeit. Es unterscheidet sich allerdings strukturell vom körpereigenen 17- $\beta$  Estradiol. Hierdurch wird es von den hier verwendeten Messungen nicht komplett erfasst. Unter dieser Prämisse kann man davon ausgehen, dass die Synthese von körpereigenem, messbarem Östrogen in der Pilleneinnahmephase („high

level‘) unterdrückt wird, wodurch weniger Östrogen gemessen werden kann. In der Pillenpause wiederum wird mehr körpereigenes Östrogen produziert, das exogen zugeführte Östrogen fällt dafür allerdings in der Wirkung auf den Organismus weg. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sich die Probandinnen beider Gruppen während der Messungen in den jeweils erwünschten Zyklusphasen befanden.

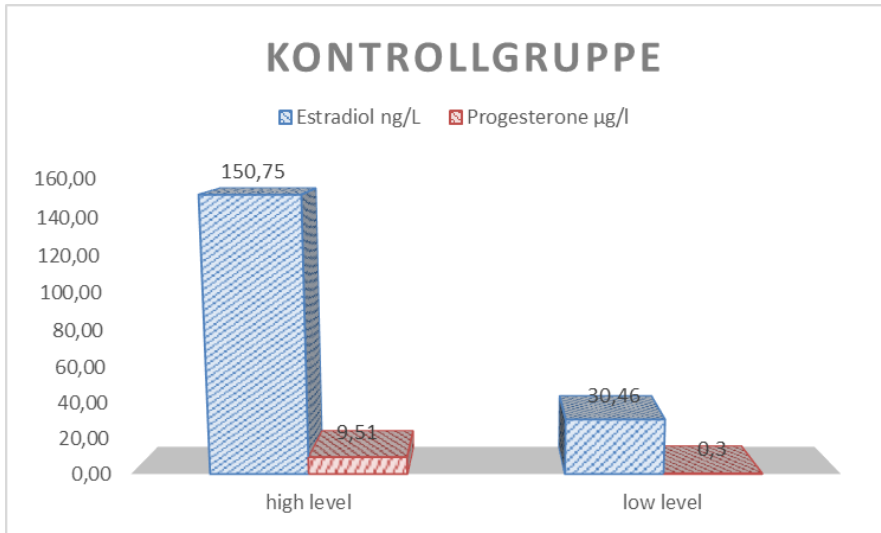


Abbildung 3.1 Gemessene Hormonwerte der Kontrollgruppe (natürlicher Zyklus)

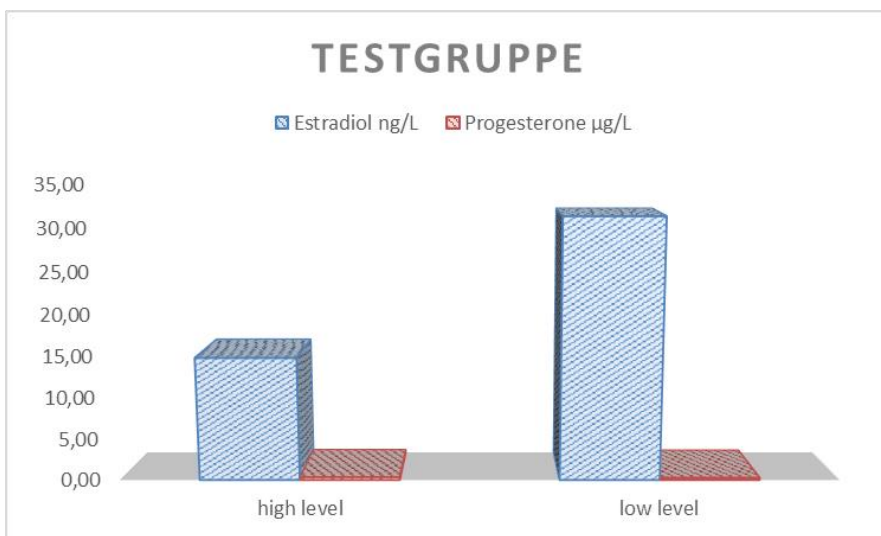


Abbildung 3.2 Gemessene Hormonwerte der Testgruppe (Pilleneinnahme)

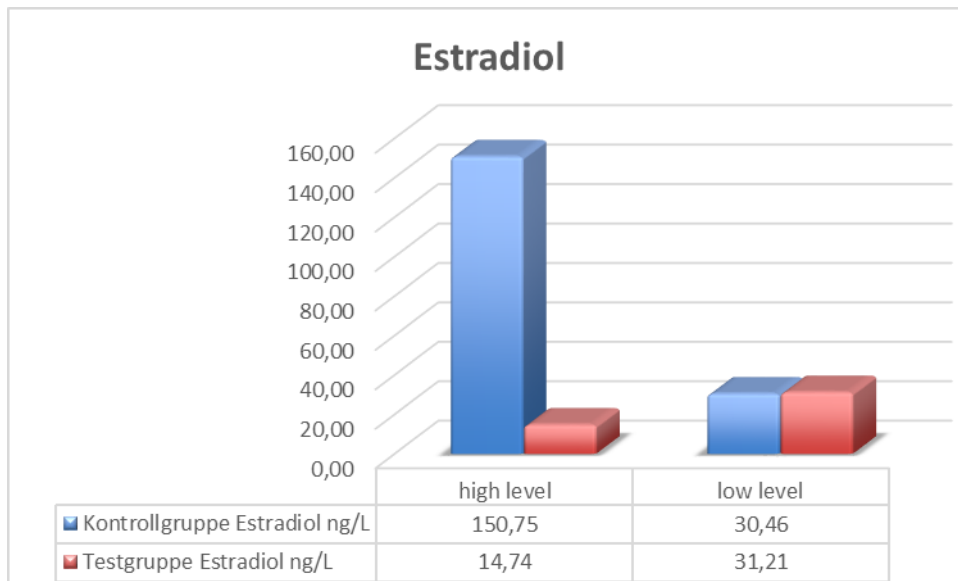


Abbildung 3.3 Graphische Darstellung der gemessenen Estradiol-Werte beider Gruppen im Vergleich

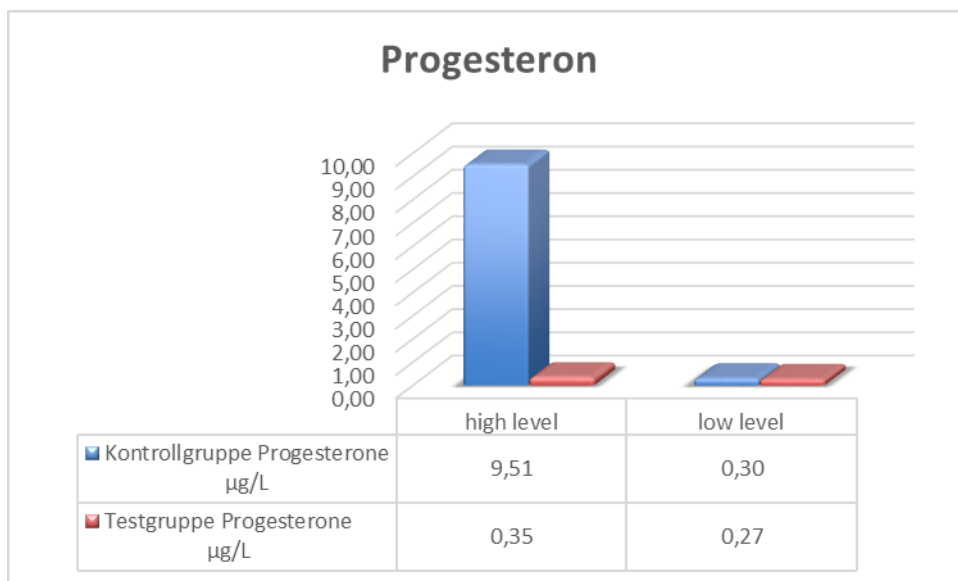


Abbildung 3.4 Graphische Darstellung der gemessenen Progesteron-Werte beider Gruppen im Vergleich

### 3.2 Totales intrakranielles Volumen

Das totale intrakranielle Volumen beider Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander. Dennoch stellte sich das TIV der Kontrollgruppe (im Mittel  $1521 \pm 130$  Voxel in der Menstruationsphase und  $1523 \pm 128$  in der mittleren Lutealphase) größer dar

als das der Testgruppe ( $1475 \pm 103$  Voxel in der inaktiven Pillenphase und  $1476 \pm 103$  in der aktiven Pillenphase). Innerhalb der Gruppe zeigten sich bei beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Phasen.

## 3.3 VBM

### 3.3.1 Gruppenvergleich (Test- vs. Kontrollgruppe)

Für den Gruppenvergleich wurden zwei Kontraste definiert: Ein Kontrast für Areale, die in der Kontrollgruppe (natürlicher Zyklus) größer sind als in der Testgruppe (Pilleneinnahme) und umgekehrt.

#### 3.3.1.1 ROI-Analyse

Die im Folgenden für die Analyse verwendeten ‚regions of interest‘ (‚Regionen von Interesse‘; ROI) ergeben sich, wie im Methodenteil bereits beschrieben, aus den von Pletzer und De Bondt publizierten Arealen, in denen Frauen mit natürlichem Zyklus im Vergleich zu Frauen unter der Einnahme eines androgenen oralen Kontrazeptivums größere Volumina aufwiesen.

Die von Pletzer gefundenen Areale im Bereich des superioren und medialen frontalen Gyrus und Gyrus cinguli wurden jeweils über die entsprechenden MNI-Koordinaten (siehe Tabelle) als ROI definiert.

Sowohl das Ergebnis von Pletzer et al. 2015, das größere Areale im Bereich des *bilateralen mittleren* sowie *superioren Frontallappens* aufwies, als auch jenes aus einer Studie von De Bondt 2016, in der größere Areale im Bereich des *Gyrus cinguli* detektiert wurden (Pletzer et al. 2015; Bondt et al. 2016), kann mit einem  $p < 0.001$ , unkorrigiert repliziert werden. Ein Kontrast, in dem die Gruppe unter Einnahme eines oralen Kontrazeptivums größere Areale aufweist, kann hier nicht gezeigt werden. Eine detaillierte Darstellung kann Tabelle 3.1 und Abbildung 3.5 sowie 3.6 entnommen werden.

Tabelle 3.1 Areale größerer Volumina in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Testgruppe;  $p < 0.001$  unkorrigiert (ROI)

Anatomisches Korrelat	MNI-Koordinaten			Clustergröße	
	(mm)			k	T
	x	y	z		
Gyrus cinguli rechts posterior	6	-24	36	89	7,45
Gyrus cinguli rechts posterior	8	-33	38		5,39
Gyrus cinguli links posterior	-12	-44	35	49	6,14
Gyrus cinguli links posterior	-8	-33	38		5,09
Gyrus cinguli links medial	-5	-21	35		5,6
Parietal Lappen rechts superior	26	-50	47	110	6,91
Parietal Lappen rechts superior	29	-47	39		4,85
Gyrus frontalis superior rechts, mediales Segment	12	41	17	24	5,39
Gyrus frontalis superior rechts, mediales Segment	11	42	23	24	4,87
Gyrus frontalis superior rechts, mediales Segment	11	51	16		3,58
Gyrus frontalis superior links	-9	48	36	27	5,16
Gyrus frontalis superior links, mediales Segment	-9	42	29	25	4,62
Gyrus frontalis superior links, mediales Segment	-9	51	21		4,35



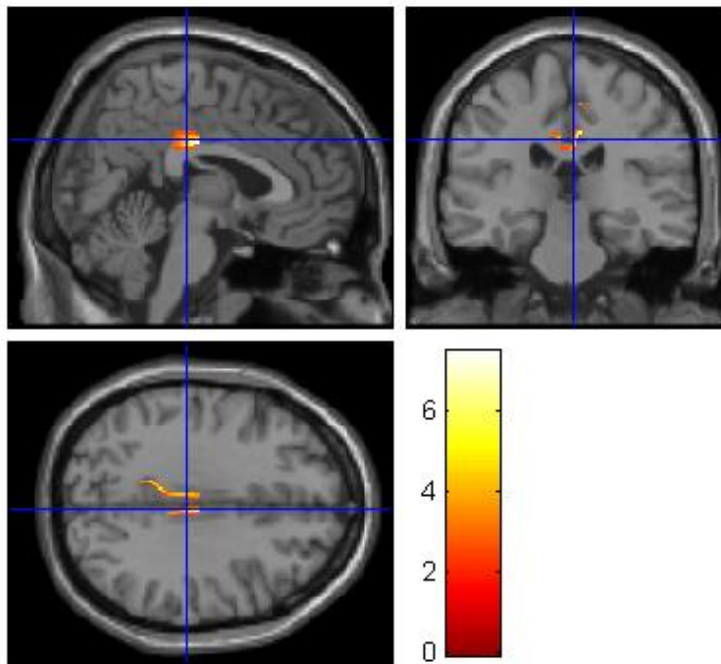


Abbildung 3.5 größere Volumina Kontrollgruppe im Bereich des Gyrus cinguli (ROI)

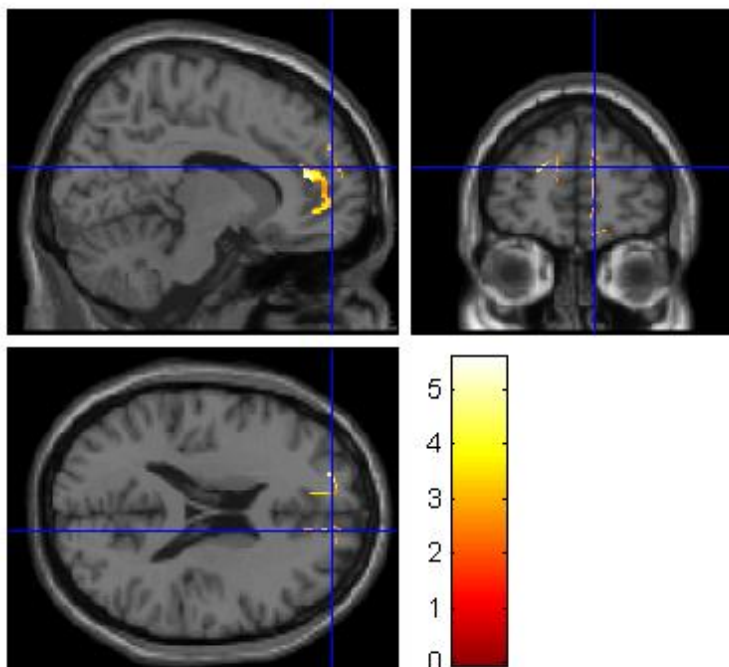


Abbildung 3.6 größere Volumina der Kontrollgruppe im Bereich des Frontallappens (ROI)

3.3.1.2 Ganzhirnanalyse ( $p < 0,05$ , korrigiert)

Die VBM-Analyse des gesamten Gehirns ergibt in der Testgruppe ein signifikant verringertes Volumen der grauen Substanz im linken zentralen sowie parietalen *Operculum* und dem mittleren rechten und linken *Gyrus cinguli* (vgl. Tabelle 3.2 und Abbildung 3.7). Unter FWE Korrektur können keine Areale gezeigt werden, die in der Kontrollgruppe ein im Vergleich zur Testgruppe verringertes Volumen aufweisen.

Tabelle 3.2 Areale mit signifikant verringerten Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; unter FWE Korrektur,  $p < 0,05$

Anatomisches Korrelat	MNI-Koordinate (mm)			Clustergröße	
	x	y	z	k	T
linkes zentrales Operculum	-44	-20	21	35	9,15
linkes zentrales Operculum	-48	-12	17		7,33
linkes parietales/zentrales Operculum	-35	-21	21		7,22
rechter 42,6% (linker 18,3%) mittlerer Gyrus cinguli	5	-17	32	21	8,41

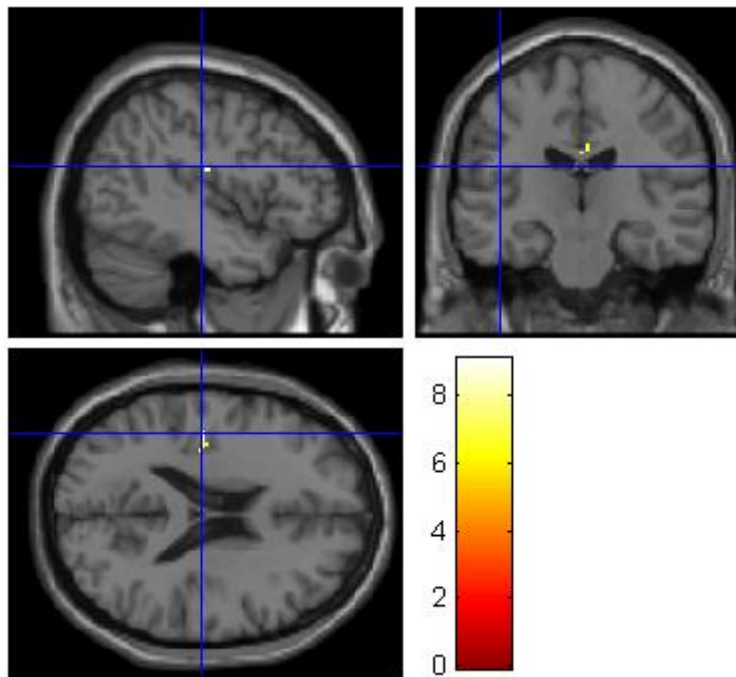


Abbildung 3.7 Signifikant verringertes Volumen in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe; unter FWE Korrektur,  $p < 0.05$

### 3.3.1.3 Ganzhirnanalyse ( $p < 0.001$ unkorrigiert)

Die explorative Analyse über das gesamte Gehirn mit einem  $p < 0.001$  unkorrigiert ergab, für den Kontrast Kontrollgruppe größer Testgruppe bei einer Mindestclustergröße von 200 Voxeln zusätzlich zu den oben (in 3.3.1.2) geschilderten Arealen im linken zentralen *Operculum* und dem rechten und linken mittleren *Gyrus cinguli*, weitere Cluster im rechten und linken mittleren *Gyrus cinguli*, sowie zusätzlich im Bereich des Frontallappens und der anterioren *Insula* (vgl. Tabelle 3.3). Für den umgekehrten Kontrast ergeben sich mit einer Mindestclustergröße von 50 Voxeln größere Volumina im Bereich des rechten superioren, sowie mittleren *Parietallappens* und im Bereich des linken superioren *Okzipitallappens*. Daten für beide Areale sind im Detail aus Tabelle 3.4 zu entnehmen sowie in Abbildung 3.9 visualisiert. Aus Darstellungsgründen wurde für die Abbildung 3.8 und 3.9 mit einem  $p < 0.05$  unkorrigiert und einer Maske gearbeitet.

Tabelle 3.3 Areale verminderter Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe;  $p < 0.001$  unkorrigiert

Anatomisches Korrelat	MNI-Koordinaten (mm)			Clustergröße	
	x	y	z	k	T
linkes zentrales Operculum	-44	-20	21	386	9,08
linkes zentrales Operculum	-48	-12	17		7,25
linkes parietales/zentrales Operculum	-35	-21	21		7,15
rechter/linker mittlerer Gyrus cinguli	5	-17	32	692	8,33
rechter mittlerer Gyrus cinguli	5	-24	35		7,45
linker mittlerer Gyrus cinguli	-8	5	35		6,8
Gyrus frontalis links orbital	-44	32	-8	201	7,37
	-35	30	-2		5,92
Insula links anterior	-27	25	2		5,59

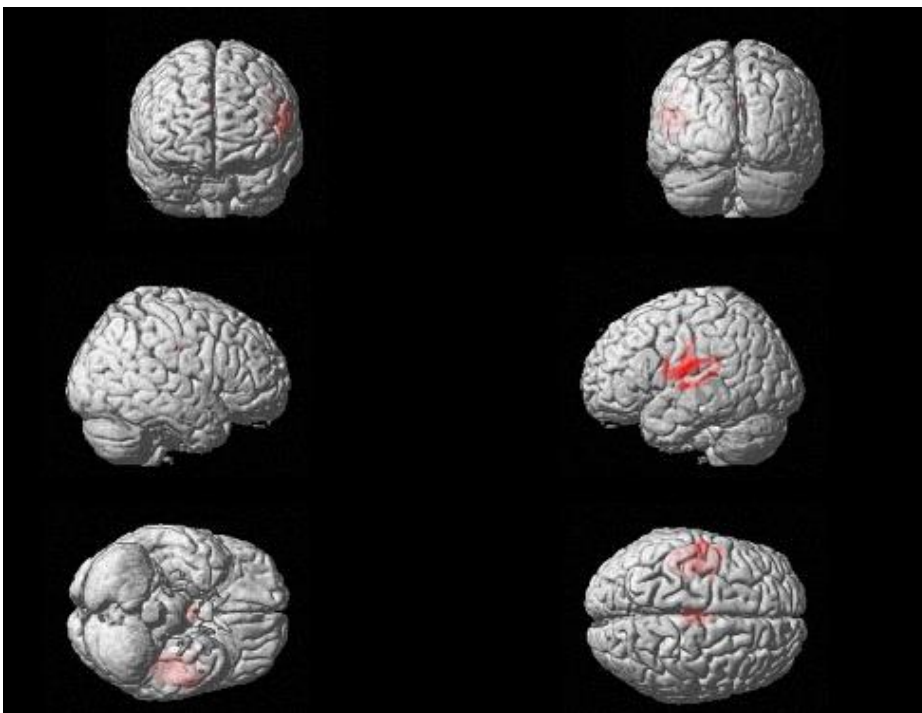
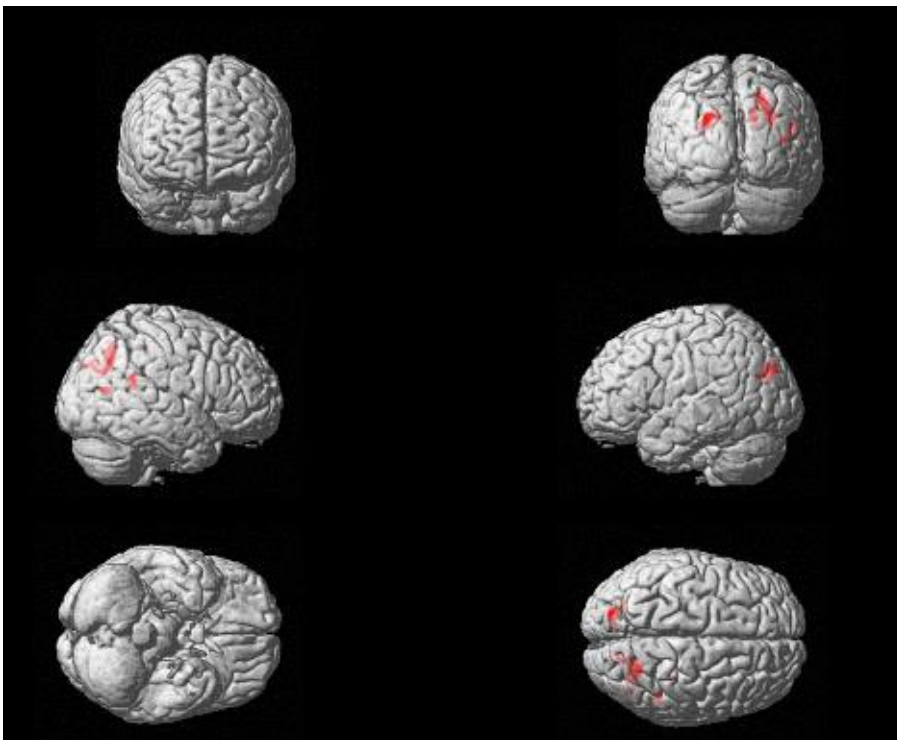


Abbildung 3.8 Graphische Darstellung Tabelle 3.3: Areale verringerter Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe;  $p < 0.01$  unkorrigiert

Tabelle 3.4 Areale vergrößerter Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe;  $p < 0.001$ , unkorrigiert

Anatomisches Korrelat	MNI-Koordinaten (mm)			Clustergröße	
	x	y	z	k	T
rechter superiorer Parietallappen	24	-63	42	89	6,2
rechter superiorer Parietallappen	29	-53	35		5,7
rechter mittlerer Parietallappen	32	-58	29		4,83
linker superiorer Okzipitallappen	-20	-84	32	55	5,91
linker superiorer Okzipitallappen	-21	-80	24		4,18

Abbildung 3.9 Areale vergrößerter Volumina in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe;  $p < 0.001$  unkorrigiert

### 3.3.2 Phasenvergleich (Luteal/Einnahme- vs. Menstruationsphase/Pause)

#### 3.3.2.1 ROI-Analyse

Für die Analyse zwischen den Phasen wurden wie oben im Detail beschrieben zunächst für beide Gruppen separat selektive Areale untersucht. Unter dieser Betrachtung findet man in der Testgruppe im Bereich des rechten *Hippocampus* ein größeres Volumen in der Pilleneinnahmephase im Vergleich zur Pillenpause (MNI x-: 30, y-: -35, z-Koordinate: -3;  $p < 0.001$  unkorrigiert, Clustergröße k: 16, T: 4.67). Alle weiteren Kontraste im Bereich des *Hippocampus*, *Thalamus*, der *Insula* und des *parahippocampalen Gyrus* ergeben unter oben angegebenem Schwellenwert keine detektierbaren Volumenunterschiede der grauen Substanz.

#### 3.3.2.2 Ganzhirnanalyse

Der Vergleich zwischen den Phasen wird auch hier für beide Gruppen separat betrachtet. Die Analyse unter FWE-Korrektur mit einem  $p < 0.05$  und einer Mindestclustergröße von 20 Voxeln ergibt weder in der Testgruppe noch in der Kontrollgruppe signifikante Volumenunterschiede zwischen den Phasen.

Mit einem  $p < 0.001$  unkorrigiert und einer Mindestclustergröße von 50 Voxeln lassen sich in der Testgruppe Areale detektieren, die in der Pilleneinnahmephase („high level“) größer sind als in der Pillenpause („low level“). Diese sind im Bereich des Temporal- sowie des Parietallappens, des Gyrus cinguli und dem supplementär motorischen Kortex zu finden (vgl. Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5 Areale größerer Volumina in der Pilleneinnahmephase;  $p < 0.001$  unkorrigiert

Anatomisches Korrelat	MNI-Koordinaten (mm)			Clustergröße k T	
	x	y	z		
Gyrus temporalis superior links	59	-3	-8	132	5,2
Gyrus temporalis superior rechts	62	-42	14	150	5,47
Gyrus angularis rechts	59	-51	17		4,49
Gyrus supramarginalis rechts	65	-41	27		4,3
Gyrus cinguli links	-3	33	20	60	5,21
supplementär motorischer Kortex links	-3	-6	62	53	4,45

### 3.4 SBM

Als Ergänzung zur VBM-Analyse wurde eine SBM-Analyse durchgeführt. Hier wurde die hochhormonelle Phase getrennt von der niedrighormonellen Phase betrachtet und jeweils die Gruppen miteinander verglichen.

#### 3.4.1 Gruppenvergleich, hochhormonelle Phase

Die ROI Analyse der SBM Daten unter Verwendung des ‚Neuromorphic‘-Atlas zeigt signifikant kleinere Werte der Dicke der grauen Substanz zum Zeitpunkt der hochhormonellen Phasen (mittlere Lutealphase bzw. aktive Pillenphase) im rechten *zentralen Operculum* (p.022), rechten *Frontalpol* (p.049), rechten mittleren *Gyrus frontalis superior* (p.026), linken *Temporallappen* (p.033) und linken *Cerebrum und Motorkortex* (p.037) bei Frauen der Testgruppe im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe.

### 3.4.2 Gruppenvergleich, niedrighormonelle Phase

In der niedrighormonellen Phase (Menstruation, bzw. Pillenpause) fanden sich signifikant geringere Werte der Dicke der grauen Substanz bei der Testgruppe im Bereich der linken posterioren *Insula* (p.012) und dem linken superioren *Gyrus temporalis (Planum Polare)* (p .045).

## 4 Diskussion

### 4.1 Einführung

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss eines oralen Kontrazeptivums mit androgener und antiöstrogener Wirkungskomponente in Abhängigkeit der Zyklus- bzw. Pillenphase bei balancierter Gruppengröße auf die Hirnmorphologie zu untersuchen. Darüber hinaus wurde eingangs auf Basis der bisherigen Forschung die Frage abgeleitet, ob ein Einfluss endogener Hormonschwankungen sowie exogen zugeführter Hormonschwankungen über den Zyklus hinweg dargestellt werden kann. Zur Bearbeitung dieser Forschungsinteressen kamen in den vorangegangenen Kapiteln die Voxel-basierte-, sowie die Oberflächen-basierte-morphometrische Analyse zum Einsatz. Die Arbeit mittels VBM bot dabei den Vorteil, dass sowohl eine Analyse mit a priori definierten Arealen als auch eine Analyse des gesamten Gehirns möglich war. Die Ergebnisse der Analysen werden im Folgenden genauer diskutiert und mit Forschungsstand und Forschungsfragen zusammengebracht. An die Ergebnisse der Gruppenanalyse schließt sich die Phasenanalyse an, wobei anschließend noch einmal im Detail auf die eingesetzte Methodik und mögliche limitierende Faktoren eingegangen wird. Zuletzt muss ein Ausblick auf die Bedeutung der genannten und möglicher weiteren Forschungen im wissenschaftlichen sowie auch gesellschaftlichen Kontext gegeben werden.

### 4.2 Diskussion der Ergebnisse

#### 4.2.1 Gruppenvergleich

##### 4.2.1.1 Analyse a priori definierter Areale auf Gruppenebene

Der grundlegende Ausgangspunkt der vorliegenden Studie war die These, dass sich bei Frauen, die unter dem Einfluss eines oralen Kontrazeptivums befinden, im Vergleich zu denen mit einem natürlichen Zyklus, verkleinerte Areale finden lassen. Diese Annahme



gründete sich auf den Ergebnissen von Pletzer und Kollegen 2015 sowie De Bondt und Kollegen 2016. Diese fanden jeweils bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum mit androgener und antiöstrogener Wirkung einnehmen, im Vergleich zu Frauen, die unter einem natürlichen Zyklus stehen, verkleinerte Areale. Die verkleinerten Areale lagen in diesen Studien vor allem im Bereich des *Gyrus cinguli*, des *Parietallappens*, und des *Frontallappens*. In eben diesen Arealen ließen sich nun tatsächlich auch in unserer Studie mittels einer ROI-Analyse kleinere Volumina in der Testgruppe detektieren. Das Ergebnis von Pletzer 2015 und De Bondt 2016 ließ sich also entsprechend der Hypothese i) replizieren, in den von ihnen identifizierten Arealen ist unter der Einnahme eines androgenen Kontrazeptivums ebenfalls eine Volumenabnahme festzustellen.

#### 4.2.2 Gesamthirnanalyse auf Gruppenebene

Die Analyse auf Ebene des gesamten Gehirns unterstützt die vorherige Annahme. Es kann ein signifikant verringertes Areal im Bereich des rechten mittleren *Gyrus cinguli* detektiert werden. Außerdem lassen sich explorativ weitere Cluster im Bereich des rechten sowie linken mittleren *Gyrus cinguli* und des okzipitalen Anteils des *Gyrus frontalis* finden. Folglich stimmt unser Ergebnis der Analyse zwischen den Gruppen ‚keine Pille‘ und ‚androgene Pille‘ insbesondere mit den Resultaten von De Bondt et al. 2016 überein (Bondt et al. 2016).

Es ließen sich in unserer Studie darüber hinaus in der Testgruppe signifikant verringerte Areale im Bereich des linken zentralen *Operculums* finden. Inwiefern dies funktionelle Veränderungen nach sich zieht, müsste allerdings durch weitere Forschungen geklärt werden. *Operculum* bedeutet übersetzt ‚Deckel‘ und bezeichnet die Windungen des *Frontal-*, *Temporal* und *Parietallappens*, welche die *Insula* überdecken. Im Bereich des frontalen *Operculums* liegt die motorische Sprachregion. Teile des parietalen *Operculums* sind mit dem gustatorischen System in Verbindung zu bringen (Kretschmann und Weinrich 2007). Es lässt sich aber freilich auf Basis unserer Messungen nicht beurteilen, welcher funktionelle Teil des *Operculums* tatsächlich eine Änderung zeigte, sodass an dieser Stelle keine Aussage über die Funktion und Sinnhaftigkeit in diesem Kontext gemacht werden kann. Der *Gyrus cinguli* wird dagegen funktionell dem limbischen System zugeordnet und ist unter anderem zuständig für Aufmerksamkeit sowie die Verarbeitung von Emotionen (Yamasaki et al. 2002). Änderungen im Zusammenhang mit Konzentrationsänderungen der weiblichen Sexualhormone in Bereichen des limbischen

Systems wurden bereits mehrfach beschrieben (Bondt et al. 2013; Bondt et al. 2016; Hagemann et al. 2011; Lisofsky et al. 2015; Pletzer et al. 2010; Protopopescu et al. 2008). Man kann also abstrahieren, dass es Volumenänderungen bevorzugt in diesen Arealen gibt. Es gilt in einem weiteren Schritt zu untersuchen ob diese Volumenänderungen auch mit Verhaltensänderungen und funktionellen Veränderungen einhergehen.

Interessanterweise lassen sich einige Areale, die wir mit der Voxel-basierten Analyse gefunden haben, auch mit der Oberflächen-basierten Analyse detektieren: Es finden sich in der Testgruppe signifikant kleinere Werte der Dicke der grauen Substanz im Bereich des *Operculums*, des *Frontallappens*, der *Insula* und des *Gyrus temporalis* im Vergleich zur Kontrollgruppe. Für die Oberflächen-basierte Analyse betrachteten wir allerdings die ‚hoch‘- und ‚niedrighormonelle‘ Phase getrennt voneinander.

Es lässt sich hier generell der Schluss abstrahieren, dass sich durch eine Einnahme eines androgenen Kontrazeptivums das Volumen beziehungsweise die Dicke der grauen Substanz im Bereich des Operculums und des Frontallappens verringern. Aussagen über die Ursachen auf molekularer Ebene sowie die Folgen der beobachteten Erscheinungen lassen sich an dieser Stelle nur eingeschränkt machen.

### 4.2.3 Analyse zyklusbedingter Volumenänderungen

#### 4.2.3.1 Testgruppe

In der Testgruppe konnten zwar sowohl mit einer Analyse der a priori definierten Areale als auch explorativ größere Areale in der aktiven Pillenphase im Vergleich zur inaktiven gefunden werden. Es ließen sich also gemäß der Hypothese ii) morphometrische Unterschiede zwischen den Phasen der ‚Pilleneinnahme‘ und des Aussetzens der ‚Pille‘ mittels VBM finden. Allerdings sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass in der ROI-Analyse lediglich ein einziges Areal mit einer geringen Clustergröße im Bereich des Hippocampus gefunden werden konnte. Zudem blieben die Ergebnisse auf Ebene des gesamten Gehirns nicht unter FWE-Korrektur bestehen. Eine Annahme der Hypothese ii) kann also nur unter Vorbehalt erfolgen, wobei zur weitergehenden Klärung dringend auf neue Daten zurückgegriffen werden sollte. Dennoch soll an dieser Stelle das oben skizzierte Ergebnis der für die vorliegende Arbeit ausgewerteten Datenbasis mit der gebotenen Vorsicht diskutiert werden. Ziel ist dabei vor allem die valide Identifikation von Anhaltspunkten für weitere Untersuchungen auf Basis der Hypothese ii).

Nimmt man diese Hypothese als gültig an, so gibt es größere regionale Volumina zum Zeitpunkt der exogenen Hormonzufuhr. Dabei stellt sich vor dem Hintergrund der Beobachtungen im natürlichen Zyklus die Frage, ob das ‚Wachstumshormon‘ (Ethinyl)estradiol einen volumensteigernden Effekt hat. In diesem Zusammenhang ist es interessant, wie stark die biologische Wirksamkeit des exogen zugeführten Ethinylestradiols tatsächlich im Vergleich zum stetig freigesetzten körpereigenen Estradiol ausgeprägt ist. Oder, um es mit anderen Worten zu sagen: Kann man mit der Einnahme des oralen Kontrazeptivums von einem erhöhten Östrogenspiegel zum Zeitpunkt der ‚Pilleneinnahme‘ im Vergleich zur ‚Pillpause‘ ausgehen? Bisher ist bekannt, dass bei oraler Verabreichung innerhalb von 1-2 Stunden 90% des Ethinylestradiols absorbiert werden. Es wird dann metabolisiert, zirkuliert durch die Leber und gelangt in den Blutkreislauf. Die Halbwertszeit beträgt etwa 20 Stunden bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum mit 100 µg Levonorgestrel und 20 µg Ethinylestradiol benutzen (Sitruk-Ware und Nath 2013).

21-22 Stunden nach Pilleneinnahme müssten also noch 6 µg Ethinylestradiol im Körper vorhanden sein. Da sich – wie oben beschrieben – Ethinylestradiol im Körper ähnlich verhält wie Estradiol, könnte man also von einer höheren Konzentration und biologischen Wirksamkeit des Östrogens in der aktiven Pillenphase ausgehen. In diesem Lichte wiederum liegt aufgrund der oben skizzierten Ergebnisse unserer Arbeit die Vermutung nahe, dass hohe Ethinylestradiolspiegel mit regionalen Volumenzunahmen der grauen Substanz einhergehen.

Ethinylestradiol bindet nicht nur direkt an Östrogenrezeptoren, es steigert nachweislich auch die Synthese von einigen in der Leber produzierten Proteinen, wie zum Beispiel dem SHBG. Eine gesteigerte SHBG-Synthese zieht durch vermehrte Bindung wiederum eine verringerte freie Steroidhomon-Konzentration nach sich.

Das Levonorgestrel könnte sowohl durch antiestrogene als auch estrogene Partialwirkungen die Östrogene und alle nach sich ziehenden, sowohl direkten als auch indirekten Effekte modulieren. Die einzelnen Effekte sind an anderer Stelle bereits beschrieben worden (Sitruk-Ware und Nath 2013) und spielen für die vorliegende Arbeit keine weitere Rolle. Schließlich lässt sich auch ohne deren detaillierte Betrachtung sagen, dass aufgrund der zahlreichen biologischen Effekte und Interaktionen der Steroidhormone auch kurzfristige Effekte durchaus denkbar wären und der von uns

beobachteten Korrelation zwischen hohen Östrogenspiegeln und einer Volumenzunahme der einzelnen Hirnareale weiter nach zu gehen ist.

Das Ergebnis von Pletzer et al. konnte hier nicht bestätigt werden. Pletzer et al. fanden 2015 in der vergleichbaren, androgenen Gruppe keine Areale, in denen wie bei uns größere Volumina in der ‚aktiven Pillenphase‘ zu ermitteln sind. Ganz im Gegenteil, sie beschrieben vorwiegend Areale, die sich in der ‚inaktiven Pillenphase‘ größer darstellten. Signifikant größere Areale fanden sie im Bereich des *Gyrus fusiformis*, des rechten und linken *PPA* und des rechten *Cerebrums*. Wir allerdings fanden in keinem dieser Areale Volumenänderungen, weder in der ‚Pillen-freien Phase‘ noch in der ‚Pilleneinnahme-Phase‘.

De Bondt et al. beschrieben 2016 keine Unterschiede zwischen den Phasen in der Gruppe der Einnahme androgener, sehr wohl aber in der Gruppe der Einnahme antiandrogener Kontrazeptiva.

Die unserer Arbeit zugrunde liegende Auswahl der Gestagen-Komponente des oralen Kontrazeptivums beschränkte sich ausschließlich auf Levonorgestrel, während sowohl bei Pletzer et al., als auch bei De Bondt et al. auch Präparate mit anderen Gestagen-Komponenten zu den androgenen Pillen gerechnet wurden. Levonorgestrel ist ein Gestagen mit einer hohen androgenen Partialwirkung. Aufgrund dessen könnten die Differenzen in den Ergebnissen der skizzierten Studien sowie dieser Arbeit also auch auf eine weniger kritische Auswahl der Gestagen-Komponente der Kollegen zurückzuführen sein.

Insgesamt lässt sich demnach unter Einbezug der genannten Forschungen zunächst keine generalisierte Aussage bezüglich kurzfristiger Veränderungen des Gehirns durch Hormonschwankungen während der Pilleneinnahme machen. Freilich könnte man unter Betrachtung der beschriebenen Diskrepanzen auch zu dem Schluss kommen, dass es womöglich gar keine vorübergehenden Änderungen gibt und sowohl die von uns gefundenen Areale als auch die von Pletzer und De Bondt auf Zufall oder aber auch Messfehler zu begründen sind. Dementsprechend wäre Hypothese ii) von Grund auf abzulehnen. Dagegen spricht die grundlegend zu konstatierende Einschränkung der Vergleichbarkeit der Studien: Das Ergebnis von Pletzer et al. 2015 muss aufgrund methodischer Überlegungen - wie die Autoren es selbst betonen - unter Vorbehalt angenommen werden. De Bondt et al. publizierten ihrerseits lediglich Ergebnisse, die

unter FWE-Korrektur bestehen blieben und schlossen mehrere verschiedene Kontrazeptiva für die Auswahl der Probandinnen mit in die Gruppe ein.

Wir fanden ebenfalls keine Areale, die unter FWE-Korrektur bestehen blieben. Unsere explorative Analyse über das gesamte Gehirn allerdings ergab das oben genannte Ergebnis selbst mit einem angewandten Schwellenwert von  $p < 0.001$ .

Interessanterweise fanden De Bondt et al. in der Gruppe der Frauen, die ein antiandrogenes Kontrazeptivum einnahmen kleinere Volumina im Bereich des *Gyrus parahippocampalis* in der ‚aktiven Pillenphase‘ im Vergleich zur ‚inaktiven‘. Es wurden hier also für ein Probandinnenkollektiv, das ein antiandrogenes Kontrazeptivum einnahm, bereits kurzfristige regionale Volumenänderungen zwischen den zwei Einnahme-Phasen beschrieben

Um oben aufgestellte Hypothese zweifelsfrei belegen oder ablehnen zu können, bedarf es also weiterer Forschungen. Diese sollten, darauf deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hin, mit einer möglichst repräsentativen Stichprobengröße jeder einzelnen Gruppe erfolgen. Sie sollten sich sowohl auf ein Präparat mit ausschließlich androgener als auch eines mit ausschließlich antiandrogener Komponente beschränken. Außerdem könnte es zuträglich sein, zusätzlich eine Gruppe von Nutzern eines reinen Gestagen-Präparates zu untersuchen. Dabei sollte allerdings darauf geachtet werden, dass die Estradiol-Konzentration im Blut der Probandinnen erfasst wird.

#### 4.2.3.2 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnten erwartungsgemäß weder über die Analyse a priori definierter Areale, noch über die Analyse des gesamten Gehirns signifikante Volumenunterschiede zwischen der frühen Follikel- und Lutealphase der Probandinnen gezeigt werden. Dies gilt auch für die explorative Analyse mittels eines geringeren Schwellenwertes. Die unter 1.2.3 aufgestellte Hypothese iii) kann somit gestützt werden: Mittels VBM messbare morphologische Unterschiede zwischen der frühen Follikelphase und der Lutealphase in der Kontrollgruppe sind nicht zu erwarten.

Die für die Analyse a priori definierten Areale bezogen sich auf die Studien von Protopescu et al. 2008, Pletzer et al. 2010, Lisofsky et al. 2015, sowie De Bondt 2016, die allesamt größere Volumina in der frühen, späten Follikelphase oder auch Ovulation im Vergleich zur Lutealphase fanden.

Wie bereits geschildert, wurde bei allen vorangegangenen Studien mit Ausnahme von Pletzer et al. 2010 die späte Follikelphase mit der Lutealphase verglichen. Dagegen fanden unsere Messungen in der Menstruationsphase und somit der frühen Follikelphase sowie der Lutealphase statt. In der Menstruationsphase sind sowohl die endogenen Östrogen-, als auch die endogenen Progesteronspiegel niedrig, während es in der späten Follikelphase kurz vor der Ovulation einen starken Östrogenanstieg gibt.

In einer im Jahr 2011 veröffentlichten Studie von Hagemann et al. mit einer Gruppengröße von 7 Probanden pro Gruppe, in der Frauen zu drei bis vier verschiedenen Zeitpunkten über den Zyklus hinweg gemessen und mit einer Kontrollgruppe von Männern verglichen wurden, wurde ein Anstieg der grauen Substanz zum Zeitpunkt der Ovulation gemessen (Hagemann et al. 2011). Auch Lisofsky et al. und De Bondt et al. fanden Cluster größerer Volumina der grauen Substanz in der Ovulationsphase (bzw. späten Follikelphase), sowohl im Vergleich zur frühen Follikelphase als auch im Vergleich zur Lutealphase. Diese korrelierten zum Teil positiv mit den gemessenen Östrogenspiegeln (Lisofsky et al. 2015; Bondt et al. 2016). Aufgrund dessen und dem Ergebnis unter dem von uns gewählten Studiendesign lässt sich vermuten, dass Volumenänderungen der grauen Substanz ausschließlich zwischen der späten Follikelphase (kurz vor der Ovulation), bei hohen Östrogenspiegeln und den anderen Phasen des Zyklus bestehen.

Die Definitionen und Umsetzungen der Messzeitpunkte in den bisherigen Studien sind allerdings insgesamt sehr inhomogen. So wird in einigen Studien die Zyklusphase lediglich anamnestisch und mittels Ovulationstests im Urin ermittelt (Lisofsky et al. 2015; Pletzer et al. 2010; Protopopescu et al. 2008), während in anderen eine Kontrolle über die Hormonkonzentrationen im Blut erfolgt (Bondt et al. 2013; Bondt et al. 2016). Außerdem gibt es selbst bei guter Kontrolle keine einheitliche Definition der Messzeitpunkte und zuzuordnenden Zyklusphasen. Die Messungen variieren von zwei bis vier miteinander verglichenen Messzeitpunkten. So wird beispielsweise in der Studie von Protopopescu et al. die von ihnen definierte späte Follikelphase mit der späten Lutealphase verglichen, bei Pletzer et al. die frühe Follikelphase mit der mittleren Lutealphase. Lisofsky et al. führen Messungen in der frühen, sowie der späten Follikelphase, zum Zeitpunkt der Ovulation und in der Lutealphase durch. In der ersten Studie von De Bondt wird gar nicht erst zwischen früher und später Follikelphase differenziert (Bondt et al. 2013). In der darauf

folgenden wird zum Zeitpunkt der frühen Follikelphase, der Ovulation sowie in der Lutealphase gemessen (Bondt et al. 2016).

Auf der Grundlage der bisherigen Studien lassen sich also noch keine definitiven Aussagen bezüglich der spezifischen Lokalisation der Areale oder der exakten Zeitpunkte über den Zyklus, zwischen denen es die feststellbare Änderung gibt, machen. Für eine abschließende Beurteilung der Fragestellung, ob tatsächlich in der späten Follikelphase reproduzierbare Veränderungen auftreten, sind weitere Studien notwendig, in denen dann vorwiegend die späte Follikelphase verglichen mit einer anderen Zyklusphase in den Fokus genommen werden müsste. Hierfür sollte jedoch eine einheitliche und klare Definition und Kontrolle der Zyklusphasen erfolgen.

### 4.3 Diskussion der Methode

Insgesamt lassen sich aus der Analyse der longitudinalen Daten weniger signifikante Ergebnisse ableiten als im Vergleich beider Gruppen miteinander. In der Kontrollgruppe könnte dies, wie bereits diskutiert, durch die Wahl des Messzeitpunktes erklärt sein. In der Testgruppe wäre unter der Betrachtung der skizzierten Studien von Pletzer et al. und De Bondt et al. sowie theoretischer Überlegungen auch ein anderes Ergebnis denkbar gewesen. Für die Wertung der Resultate der skizzierten Studien sowie der dieser Arbeit zugrundeliegenden Ergebnisse sind auch methodische Überlegungen anzustellen:

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Analyse struktureller MRT Daten mittels der in SPM 12 implementierten CAT 12 Toolbox, die unter anderem für die VBM entwickelt wurde. VBM gilt als Goldstandard für strukturelle Fragestellungen (Bandettini 2009; Ashburner und Friston 2000). Strukturelle Daten sind generell weniger stör anfällig, als zum Beispiel funktionelle Daten. Dennoch spielt auch hier die richtige Verarbeitung der Daten, sowie die Wahl des Studiendesigns eine zentrale Rolle für die Validität der Ergebnisse.

Die in SPM 12 implementierte CAT12-Toolbox arbeitet, so wie auch die von De Bondt et al. verwendete in SPM8 implementierte VBM8-Toolbox, im Gegensatz zu der von Pletzer et al. genutzte VBM5-Toolbox, mit DARTEL. Die Verwendung des DARTEL-Templates führt zu einer sehr exakten Verarbeitung der Daten. In der Konsequenz kommt es zu einer Reduktion falsch positiver Daten. Gleichzeitig können kleinere Areale gegebenenfalls besser detektiert werden (Ashburner 2007). Bei den von Pletzer und

Kollegen gefundenen Arealen, insbesondere denen, die nicht signifikant waren und sich nicht replizieren ließen, könnte es sich also gegebenenfalls um falsch positive Ergebnisse handeln.

Bei der Vorverarbeitung der Daten spielt außerdem die Glättung eine wichtige Rolle. Hierdurch wird gewährleistet, dass die Daten als normalverteilt betrachtet werden können. Die Rate der falsch positiven Werte ist mit einem Smoothing Kernel von 12 mm FWHM selbst bei einer unbalancierten Gruppengröße ausreichend minimiert. In einem balancierten Design sollte mindestens ein Kernel von 4 mm FWHM angewendet werden (Salmond et al. 2002). Die Größe des Smoothing Kernels sollte darüber hinaus vergleichbar sein mit der Größe der erwarteten regionalen Unterschiede (Ashburner und Friston 2000). Der hier verwendete Smoothing-Kernel von 8 mm FWHM, sollte also, da es sich um ein balanciertes Design handelt, unter gleichzeitigem Erhalt kleiner regionaler morphologischer Unterschiede, ausreichend gewesen sein, um eine Normalverteilung der Ergebnisse anzunehmen.

De Bondt et al. arbeiteten ebenfalls mit einem Smoothing Kernel von 8 mm FWHM. An dieser Stelle sollte die nicht ausgeglichene Gruppengröße angemerkt werden. Diese betrifft allerdings vor allem die Gruppe der antiandrogenen-Pille und somit nicht die Ergebnisse, die primär für die vorliegende Studie herangezogen wurden. Auch die Wahl eines Smoothing Kernels von 12 mm FWHM von Pletzer et al. dürfte nicht zu Abweichungen in den Ergebnissen geführt haben, da 12 mm ebenfalls in dem oben angeführten Bereich liegen.

Das hier verwendete Voxel-basierte sowie auch das Oberflächen-basierte Verfahren bieten den Vorteil, dass eine Analyse über das gesamte Gehirn durchgeführt werden kann. Sie bieten also die Möglichkeit, lokale Volumenunterschiede aufzuspüren. Unter der Verwendung einer Analyse mit a priori definierten Arealen besteht indes die Gefahr, Ergebnisse zu übersehen beziehungsweise zu überinterpretieren. Vor diesem Hintergrund wurde hier – auch, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen von Pletzer et al. sowie De Bondt et al. herzustellen – sowohl mit einer ROI-, als auch einer ‚whole brain-‘ Analyse gearbeitet.

Auch hier ist zu betonen, dass sich das Ergebnis von Pletzer auf einer Analyse a priori definierter Areale gründete und die Möglichkeit von falsch positiven Ergebnissen, insbesondere solcher welche nicht signifikant waren, gegeben ist.



Insbesondere für die Analyse der longitudinalen Daten spielt die Wahl des statistischen Modells eine entscheidende Rolle. In der vorliegenden Arbeit kam das ‚flexibel factorial Design‘ als statisches Modell zur Anwendung. Dieses eignet sich insbesondere um longitudinale Daten in zwei Gruppen zu analysieren. Die Stärke des Modells liegt darin, dass alle Daten in einem Datensatz erfasst werden können und es gleichzeitig auf die meisten Fragestellungen anwendbar ist. Einem dennoch möglichen kumulativen Effekt wurde vorgebeugt, indem die Phasenunterschiede in jeder Gruppe separat voneinander betrachtet wurden.

Als Faktorstufen gingen die Gruppengröße sowie die Phase in die Analyse ein. Eine Gruppengröße von 18 Probandinnen unterschreitet somit knapp die eigentlich benötigten 20, um jeweils 10 pro Faktorstufenkombination zu gewährleisten. Die verminderte Gruppengröße kam aufgrund des methodisch notwendigen Ausschlusses zweier Probandinnen aus der Studie zustande und sollte insofern als ein möglicher limitierender Faktor der Aussagekraft unserer Ergebnisse zur Kenntnis genommen werden. Dieses ist ebenfalls auf die Studie von Pletzer et al. zu übertragen, da in der androgenen Gruppe ebenfalls 18 Probandinnen gemessen wurden. De Bondt et al. hingegen arbeiteten mit 23 bzw. 24 Probandinnen pro Gruppe.

Eine weitere Limitation könnte darin liegen, dass die potenziell möglichen Langzeitwirkungen der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums (Pletzer et al. 2015) in unserem Studiendesign nicht ausreichend miterfasst wurde. Das „pillenfreie Intervall“ beschränkten wir für eine möglichst gute Vergleichbarkeit bereits auf sechs Monate vor den Messungen, vorherige Einnahmen wurden allerdings nicht berücksichtigt. Derzeit gibt es keine Kenntnisse über Langzeitwirkungen, die über den Zeitraum von 6 Monaten hinausgehen. Um einen Effekt sicher auszuschließen müssten zunächst die Langzeitwirkungen untersucht werden.

Ein kumulativer Effekt der Einnahme der Steroidhormone ist durchaus bekannt (Aktories et al. 2009; Sitruk-Ware und Nath 2013). Es ist denkbar, dass die Zeitspanne der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums das Ergebnis der Messungen zwischen den Einnahmephasen abschwächen und das Ergebnis des Vergleichs zwischen Frauen, die die Pille einnehmen und Frauen unter natürlichem Zyklus gegebenenfalls verstärken könnte. Für nachfolgende Forschungen wäre es demnach sinnvoll die Dauer der Einnahme nicht nur auf mindestens 6 Monate zu beschränken, sondern weiterführend die Dauer der

Einnahme sowie vorherige Einnahmen eines oralen Kontrazeptivums zu verzeichnen und berücksichtigen.

#### 4.4 Fazit und Ausblick

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es signifikante strukturelle Unterschiede zwischen den Gehirnen von Frauen gibt, die ein androgenes orales Kontrazeptivum einnehmen, im Vergleich zu denen, die gar keiner hormonellen Verhütung unterliegen. Es zeigten sich signifikant verringerte Volumina unter anderem im Bereich des *Gyrus cinguli*, einem Areal, das dem limbischen System zuzuordnen ist. Außerdem deuten die Ergebnisse auch auf kurzfristige Volumenänderungen zwischen den Phasen der ‚Pilleneinnahme‘ und der ‚Pillenpausen‘ mit größeren Volumina im Bereich des *Temporal-* sowie des *Parietallappens*, des *Gyrus cinguli* und dem *supplementär motorischen Kortex* zum Zeitpunkt der Pilleneinnahme hin.

Anhand dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass die exogene Hormonzufuhr und die damit einhergehenden Konzentrationsänderungen der Steroidhormone kurz und gegebenenfalls auch langfristig gesehen über direkte oder auch indirekte Mechanismen zu einer Modulation der Hirnmorphologie führt. Da diese wiederholt im Bereich des limbischen Systems liegt, gilt es zukünftig zu klären, ob die morphologischen Änderungen mit konstanten Modifizierungen der Emotionen oder aber auch des Verhaltens einhergehen.

Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass keine hirnmorphologischen Veränderungen im natürlichen Zyklus zwischen der frühen Follikelphase und der Lutealphase auftreten. Da wir keine Unterschiede zwischen der frühen Follikelphase und der Lutealphase fanden, liegt anhand der Ergebnisse vorheriger Untersuchungen die Vermutung nahe, dass es ausschließlich nachweisbare temporäre Veränderungen zum Zeitpunkt der Ovulation gibt.

Um die Frage zu beantworten, ob in den verschiedenen Phasen eines natürlichen Zyklus morphologische Unterschiede messbar sind und in welchen Hirnarealen diese genau liegen, benötigt es zukünftig eine genaue und einheitliche Definition und Kontrolle des Zykluszeitpunktes, unter welcher dann insbesondere die späte Follikelphase mit einer anderen verglichen werden sollte.

Mit dieser methodischen Eindeutigkeit und weiterer Forschungen auf Basis der vorliegenden Ergebnisse würde man auch der sozialen Dimension der hormonellen Empfängnisverhütung Rechnung tragen, deren Entwicklung in den letzten Jahren am Anfang der vorliegenden Arbeit stand.

Offenbar gibt es – wie eingangs bereits umrissen – ein heutzutage steigendes gesellschaftliches Misstrauen gegenüber der Pille. Während in den 1960er Jahren der Markthochlauf oraler Kontrazeptiva als „Befreiungsschlag“ der Frauen und „sexuelle Revolution“ thematisiert wurde, verkehrt sich diese Diagnose aktuell ins Gegenteil: „Befreit“ beschreiben sich nun zunehmend junge Frauen, die die Antibabypille absetzen und auf hormonelle Verhütung verzichten wollen, 2016 etwa sehr populär unter dem Hashtag #MyPillStory in sozialen Netzwerken wie Twitter (Schirmer 2016).

Eine Betonung der Risiken und Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva findet sich um ein Beispiel zu nennen auch im Rahmen der feministisch-sozialwissenschaftlich getriebenen Debatte um Rollenverständnisse. In der Wochenzeitung „Die Zeit“ stellte so zum Beispiel die eingangs zitierte Kolumnisten Jenni Roth 2016 in der Überschrift ihres Artikels zunächst die Frage „Was macht die Pille mit mir?“, um dann im Folgenden die ungleich verteilte Verhütungsverantwortung zwischen Mann und Frau zu kritisieren: „Wieso ist Verhütung immer noch so oft Frauensache?“, fragt sie mit Verweis auf eine 2011 veröffentlichte Studie der WHO zur oralen Verhütung bei Männern.

Der öffentliche Druck und die Thematisierung oraler Kontrazeptiva in den Medien könnten mit Blick auf die eingangs genannte Rezeption der hier diskutierten Studien in den nächsten Jahren noch zunehmen. Für das hier bearbeitete Forschungsfeld gilt es daher ganz besonders, die sozialen Implikationen der medizinischen Forschungspraxis zu antizipieren.

Die hier getroffenen Schlussfolgerungen nach der Analyse der bisherigen Forschungspraxis deuten zwar auf die Notwendigkeit hin, einige bestehende Studien kritisch zu betrachten und weitergehende Erhebungen und Auswertungen mit verlässlichen Gruppengrößen und einheitlichen Parametern durchzuführen. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass es nachweislich Veränderungen zwischen den beiden Gruppen gibt. Ja, wir sehen eine Veränderung der Gehirnmorphologie – diese Aussage lässt sich generalisieren. Aber nein, auf Basis des heutigen Forschungsstandes lässt sich definitiv keine Aussage über etwaige damit einhergehende „Veränderungen der Psyche“

machen. Hierfür gilt es neben den funktionellen Auswirkungen weiterhin noch zu prüfen, ob die gesehenen Veränderungen reversibel sind.

Die weitere Aufgabe der medizinischen Forschung muss es vor diesem Hintergrund sein, eine möglichst objektive, valide und reliable Sichtweise auf orale Kontrazeptiva zu prägen und den Diskurs möglichst zu versachlichen: Gibt es zukünftig tatsächlich stichhaltige Hinweise darauf, dass orale Kontrazeptiva zu Veränderungen im Gehirn führen, die sich womöglich nicht nur auf regionale Volumina beschränken, dann bekommen kritische Standpunkte ein deutlich festeres Fundament.

Sollte sich aber herausstellen, dass gesehene Volumenänderungen für den Alltag der Frauen überhaupt gar keine Rolle spielen und Verhaltensänderungen durch die Pille ausgeschlossen sind, so wäre man besser in der Lage die Patientinnen aufzuklären und unbegründete Vorbehalte auszuräumen – so oder so, das zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, muss der aktuellen gesellschaftlichen Verunsicherung durch ergänzende Forschungen zu den Auswirkungen der oralen Kontrazeption auf das Gehirn in Struktur und Funktion Abhilfe geleistet werden.

## 5 Literaturverzeichnis

Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz Bernhard; Starke, Klaus (Hg.) (2009): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban-&-Fischer-Verlag. 10. Auflage. München: Elsevier.

Ärzte Zeitung (2016): Pille = höheres Risiko zur Depression? In: *Ärzte Zeitung*. Online verfügbar unter <https://www.aerztezeitung.de/medizin/fachbereiche/gynaekologie/article/921484/hormonelle-verhuetung-pille-hoeheres-depressionsrisiko.html?sh=4&h=-332355459>, zuletzt geprüft am 24.09.2018.

Ärzte Zeitung (2018): "Pille". Umdenken bei der Verordnung. In: *Ärzte Zeitung online*. Online verfügbar unter [https://www.aerztezeitung.de/politik\\_gesellschaft/gp\\_specials/pro-dialog/article/971443/verhuetungsmittel-pille-umdenken-verordnung.html](https://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/gp_specials/pro-dialog/article/971443/verhuetungsmittel-pille-umdenken-verordnung.html).

Ashburner, J.; Friston, K. J. (2000): Voxel-based morphometry--the methods. In: *NeuroImage* 11 (6 Pt 1), S. 805–821. DOI: 10.1006/nimg.2000.0582.

Ashburner, J.; Friston, K. J. (2005): Unified segmentation. In: *NeuroImage* 26 (3), S. 839–851. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.

Ashburner, John (2007): A fast diffeomorphic image registration algorithm. In: *NeuroImage* 38 (1), S. 95–113. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007.

Bandettini, Peter A. (2009): What's new in neuroimaging methods? In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1156, S. 260–293. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04420.x.

Blatter, D. D.; Bigler, E. D.; Gale, S. D.; Johnson, S. C.; Anderson, C. V.; Burnett, B. M. et al. (1995): Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 16 (2), S. 241–251.

Boeschen, Daniela; Günther, Judith; Chytrek, Dennis; Schoch, Goentje-Gesine; Glaeske, Gerd (2015): Pillenreport 2015. Ein Statusbericht zu oralen Kontrazeptiva. Universität Bremen. Online verfügbar unter

[https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/771128/Datei/67490/Pillenreport\\_2015.pdf](https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/771128/Datei/67490/Pillenreport_2015.pdf).

Bondt, T. de; Jacquemyn, Y.; van Hecke, W.; Sijbers, J.; Sunaert, S.; Parizel, P. M. (2013): Regional gray matter volume differences and sex-hormone correlations as a function of menstrual cycle phase and hormonal contraceptives use. In: *Brain Research* 1530, S. 22–31. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.07.034.

Bondt, Timo de; Pullens, Pim; van Hecke, Wim; Jacquemyn, Yves; Parizel, Paul M. (2016): Reproducibility of hormone-driven regional grey matter volume changes in women using SPM8 and SPM12. In: *Brain structure & function*. DOI: 10.1007/s00429-016-1193-1.

Buckner, Randy L.; Head, Denise; Parker, Jamie; Fotenos, Anthony F.; Marcus, Daniel; Morris, John C.; Snyder, Abraham Z. (2004): A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. In: *NeuroImage* 23 (2), S. 724–738. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.018.

Burton, Emma J.; McKeith, Ian G.; Burn, David J.; Williams, E. David; O'Brien, John T. (2004): Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. In: *Brain : a journal of neurology* 127 (Pt 4), S. 791–800. DOI: 10.1093/brain/awh088.

Catenaccio, Eva; Mu, Weiya; Lipton, Michael L. (2016): Estrogen- and progesterone-mediated structural neuroplasticity in women. Evidence from neuroimaging. In: *Brain structure & function* 221 (8), S. 3845–3867. DOI: 10.1007/s00429-016-1197-x.

Chen, Xiaohua; Sachdev, Perminder S.; Wen, Wei; Anstey, Kaarin J. (2007): Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44–48 years: a voxel-based morphometric study. In: *NeuroImage* 36 (3), S. 691–699. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.063.

Cosgrove, Kelly P.; Mazure, Carolyn M.; Staley, Julie K. (2007): Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. In: *Biological psychiatry* 62 (8), S. 847–855. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.03.001.

Cowan, Ronald L.; Lyoo, In Kyoon; Sung, Seung Mo; Ahn, Kyung Heup; Kim, Minue J.; Hwang, Jaeuk et al. (2003): Reduced cortical gray matter density in human MDMA (Ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. In: *Drug and alcohol dependence* 72 (3), S. 225–235.

Desai, Rutvic; Liebenthal, Einat; Possing, Edward T.; Waldron, Eric; Binder, Jeffrey R. (2005): Volumetric vs. surface-based alignment for localization of auditory cortex activation. In: *NeuroImage* (26), S. 1019–1029. Online verfügbar unter <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811905001801?via%3Dihub>, zuletzt geprüft am 13.04.2020.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) (2010): Empfängnisverhütung. Online verfügbar unter <http://www.dggg.de/leitlinien-stellungnahmen/leitlinien/leitlinie/empfaengnisverhuetung-340/>, zuletzt geprüft am 25.01.2017.

Draganski, Bogdan; Gaser, Christian; Kempermann, Gerd; Kuhn, H. Georg; Winkler, Jürgen; Büchel, Christian; May, Arne (2006): Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 26 (23), S. 6314–6317. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006.

Franke, Katja; Hagemann, Georg; Schleussner, Ekkehard; Gaser, Christian (2015): Changes of individual BrainAGE during the course of the menstrual cycle. In: *NeuroImage* 115, S. 1–6. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.036.

Franklin, Teresa R.; Acton, Paul D.; Maldjian, Joseph A.; Gray, Jason D.; Croft, Jason R.; Dackis, Charles A. et al. (2002): Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. In: *Biological psychiatry* 51 (2), S. 134–142.

Gerhard, Saskia (2017): VOLLES HAAR, GLATTE HAUT, KEINE LUST AUF SEX. In: *Zeit Campus*. Online verfügbar unter <https://www.zeit.de/campus/2017-02/antibabypille-verhuetung-frauen-sex-depressionen-hormone>, zuletzt geprüft am 24.09.2018.

Good, C. D.; Johnsrude, I. S.; Ashburner, J.; Henson, R. N.; Friston, K. J.; Frackowiak, R. S. (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. In: *NeuroImage* 14 (1 Pt 1), S. 21–36. DOI: 10.1006/nimg.2001.0786.

Greve, Douglas N.: An Absolute Beginner's Guide to Surface- and Voxel-based Morphometric Analysis. Online verfügbar unter <http://cds.ismrm.org/protected/11MProceedings/files/ISMRM2011-8410.pdf>, zuletzt geprüft am 04.05.2017.

Gur, R. C.; Turetsky, B. I.; Matsui, M.; Yan, M.; Bilker, W.; Hughett, P.; Gur, R. E. (1999): Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19 (10), S. 4065–4072.

Hagemann, G.; Ugur, T.; Schleussner, E.; Mentzel, H. J.; Fitzek, C.; Witte, O. W.; Gaser, C. (2011): Changes in brain size during the menstrual cycle. In: *PloS one* 6 (2), S. e14655. DOI: 10.1371/journal.pone.0014655.

Hoekzema, Eline; Barba-Muller, Erika; Pozzobon, Cristina; Picado, Marisol; Lucco, Florencio; Garcia-Garcia, David et al. (2016): Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. In: *Nature neuroscience*. DOI: 10.1038/nn.4458.

Janni, Wolfgang; Rack, Brigitte; Friese, Klaus (2008): *Facharzt Gynäkologie*. 1. Aufl.: Elsevier GmbH, München.

Karow, Thomas; Lang-Roth, Ruth (2017): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis 2018. 26. Auflage.

Keldenich, Beate (2002): Die Geschichte der Antibabypille von 1960 bis 2000. Ihre Entwicklung, Verwendung und Bedeutung im Spiegel zweier medizinischer Fachzeitschriften : "Zentralblatt der Gynäkologie" und "Lancet". Aachen: Shaker (Berichte aus der Medizin).

Kretschmann, H. J.; Weinrich, W. (2007): *Klinische Neuroanatomie und kraniale Bilddiagnostik: Atlas der Magnetresonanztomographie und Computertomographie*: Thieme. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=YT6a77sp0XsC>.



Kruggel, F. (2006): MRI-based volumetry of head compartments: normative values of healthy adults. In: *NeuroImage* 30 (1), S. 1–11. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.063.

Landgrebe, Michael; Langguth, Berthold; Rosengarth, Katharina; Braun, Susanne; Koch, Amelie; Kleinjung, Tobias et al. (2009): Structural brain changes in tinnitus. Grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. In: *NeuroImage* 46 (1), S. 213–218.

Lisofsky, Nina; Mårtensson, Johan; Eckert, Anne; Lindenberger, Ulman; Gallinat, Jürgen; Kühn, Simone (2015): Hippocampal volume and functional connectivity changes during the female menstrual cycle. In: *NeuroImage* 118, S. 154–162. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.012.

Luders, E.; Narr, K. L.; Thompson, P. M.; Woods, R. P.; Rex, D. E.; Jancke, L. et al. (2005): Mapping cortical gray matter in the young adult brain: effects of gender. In: *NeuroImage* 26 (2), S. 493–501. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.010.

Maguire, E. A.; Gadian, D. G.; Johnsrude, I. S.; Good, C. D.; Ashburner, J.; Frackowiak, R. S.; Frith, C. D. (2000): Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (8), S. 4398–4403. DOI: 10.1073/pnas.070039597.

Mahmoud, Rand; Wainwright, Steven R.; Galea, Liisa A. (2016): Sex hormones and adult hippocampal neurogenesis: Regulation, implications, and potential mechanisms. In: *Frontiers in Neuroendocrinology* (41), S. 129–152.

Maldjian, Joseph A.; Laurienti, Paul J.; Kraft, Robert A.; Burdette, Jonathan H. (2003): An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. In: *NeuroImage* 19 (3), S. 1233–1239. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00169-1.

Männer, Stella (2018): Pillenmüde. In: *Die Zeit*. Online verfügbar unter <https://www.zeit.de/gesellschaft/zeitgeschehen/2018-05/sexualitaet-pille-hormone-frauen-emanzipation-1968-heute>, zuletzt geprüft am 24.09.2018.

Matochik, John A.; Eldreth, Dana A.; Cadet, Jean-Lud; Bolla, Karen I. (2005): Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. In: *Drug and alcohol dependence* 77 (1), S. 23–30. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2004.06.011.

May, A.; Hajak, G.; Gänssbauer, S.; Steffens, T.; Langguth, B.; Kleinjung, T.; Eichhammer, P. (2007): Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 17 (1), S. 205–210. DOI: 10.1093/cercor/bhj138.

Mechelli A, Price C J, Friston K J, Ashburner J (2005): Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. In: *Current Medical Imaging Reviews* (1), S. 105–113.

Mühlau, M.; Rauschecker, J. P.; Oestreicher, E.; Gaser, C.; Röttinger, M.; Wohlschläger, A. M. et al. (2006): Structural brain changes in tinnitus. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 16 (9), S. 1283–1288. DOI: 10.1093/cercor/bhj070.

Mutschler, Ernst et al. (2013): Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie, der Klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10. voll überarb. und erw. Aufl. S.l.: WVG Wiss. Verl.-ges.

Olde, Björn; Leeb-Lundberg, L. M. Fredrik (2009): GPR30/GPER1: searching for a role in estrogen physiology. In: *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 20 (8), S. 409–416. DOI: 10.1016/j.tem.2009.04.006.

Pabst, Christoph Dr. med. (2013): Magnetresonanz-Tomographie. Lernskript für Mediziner - Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie. Online verfügbar unter [http://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/umr\\_rdi/Teaser/Grundlagen\\_der\\_Magnetresonanztomographie\\_MRT\\_2013.pdf](http://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf), zuletzt geprüft am 08.12.2016; 16.59 Uhr.

Petersen, N.; Touroutoglou, A.; Andreano, J. M.; Cahill, L. (2015): Oral contraceptive pill use is associated with localized decreases in cortical thickness. In: *Human brain mapping* 36 (7), S. 2644–2654. DOI: 10.1002/hbm.22797.

Pletzer, Belinda; Kronbichler, Martin; Aichhorn, Markus; Bergmann, Jürgen; Ladurner, Gunther; Kerschbaum, Hubert H. (2010): Menstrual cycle and hormonal contraceptive use modulate human brain structure. In: *Brain Research* 1348, S. 55–62. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.06.019.

Pletzer, Belinda; Kronbichler, Martin; Kerschbaum, Hubert (2015): Differential effects of androgenic and anti-androgenic progestins on fusiform and frontal gray matter volume

and face recognition performance. In: *Brain Research* 1596, S. 108–115. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.025.

Protopopescu, Xenia; Butler, Tracy; Pan, Hong; Root, James; Altemus, Margaret; Polanecsky, Margaret et al. (2008): Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. In: *Hippocampus* 18 (10), S. 985–988. DOI: 10.1002/hipo.20468.

Rabe, Benno; Runnebaum, Thomas; Kellermeier-Wittlinger (1994): Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. Band 1: Gynäkologische Endokrinologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Roth, Jenni (2016): Was macht die Pille mit mir? Millionen Frauen verhüten jahrelang mit Hormonen. Über die Nebenwirkungen ist immer noch zu wenig bekannt. In: *Die Zeit*. Online verfügbar unter <https://www.zeit.de/2016/47/hormone-verhuetung-pille-nebenwirkungen>, zuletzt geprüft am 19.09.2018.

Salmond, C. H.; Ashburner, J.; Vargha-Khadem, F.; Connelly, A.; Gadian, D. G.; Friston, K. J. (2002): Distributional assumptions in voxel-based morphometry. In: *NeuroImage* 17 (2), S. 1027–1030.

Schirmer, Sophia (2016): #MyPillStory: Welche Nebenwirkungen hat die Pille wirklich? Online verfügbar unter <https://www.bento.de/gefuehle/pille-wie-schlimm-sind-nebenwirkungen-hormoneller-verhuetungsmittel-a-00000000-0003-0001-0000-000000479235>, zuletzt aktualisiert am 24.05.2017.

Sitruk-Ware, Regine; Nath, Anita (2013): Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 27 (1), S. 13–24. DOI: 10.1016/j.beem.2012.09.004.

Skovlund, Charlotte Wessel; Mørch, Lina Steinrud; Kessing, Lars Vedel; Lidegaard, Øjvind (2016): Association of Hormonal Contraception With Depression. In: *JAMA psychiatry* 73 (11), S. 1154–1162. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387.

Stanczyk, Frank Z.; Archer, David F.; Bhavnani, Bhagu R. (2013): Ethinyl estradiol and 17 $\beta$ -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. In: *Contraception* 87 (6), S. 706–727. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.12.011.

Structural Brain Mapping Group Universität Jena: Modulation. Online verfügbar unter <http://www.neuro.uni-jena.de/vbm/segmentation/modulation/>, zuletzt geprüft am 23.11.2016, 12.27 Uhr.

Swaab, D. F.; Hofman, M. A. (1984): Sexual differentiation of the human brain. A historical perspective. In: *Progress in brain research* 61, S. 361–374. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)64447-7.

Tae, Woo-Suk; Yakunina, Natalia; Lee, Woo Hyun; Ryu, Yoon-Jong; Ham, Hyung-Kyu; Pyun, Sung-Bom; Nam, Eui-Cheol (2018): Changes in the regional shape and volume of subcortical nuclei in patients with tinnitus comorbid with mild hearing loss. In: *Neuroradiology*. DOI: 10.1007/s00234-018-2093-2.

Talairach, J; Tournoux, P (1988): Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. New York.

Toran-Allerand, Dominique C. (2004): Minireview: A Plethora of Estrogen Receptors in the Brain: Where Will It End? In: *Endocrinology* (145(3)), S. 1069–1074. Online verfügbar unter <https://academic.oup.com/endo/article/145/3/1069/2877964>, zuletzt geprüft am 30.08.2018.

Van Essen, David C.; Drury, Heather A.; Joshi, Sarang; Miller, Michael I. (1998): Functional and structural mapping of human cerebral cortex: Solutions are in the surfaces. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* (95 (3)), S. 788–795. Online verfügbar unter <https://www.pnas.org/content/95/3/788/>.

Wallwiener, Christian W.; Wallwiener, Lisa-Maria; Seeger, Harald; Mück, Alfred O.; Bitzer, Johannes; Wallwiener, Markus (2010): Prevalence of sexual dysfunction and impact of contraception in female German medical students. In: *The journal of sexual medicine* 7 (6), S. 2139–2148. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01742.x.

Weiss, Jürgen M. (Hg.) (2007): Gynäkologie und Geburtshilfe. 2., völlig neu bearb. Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch).

Wiegratz, Inka; Thaler, Christian J. (2011): Hormonale Kontrazeption –was, wann, für wen? In: *Deutsches Ärzteblatt* (Heft 108 (28 - 29)), S. 495–506. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/pdf/108/28/m495.pdf>.

Winkler, Anderson M.; Kochunov, Peter; Blangero, John; Almasy, Laura; Zilles Karl; Fox, Peter T. et al. (2009): Cortical Thickness or Grey Matter Volume? The Importance of Selecting the Phenotype for Imaging Genetics Studies. In: *NeuroImage* 2010. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891595/>, zuletzt geprüft am 21.11.2018.

Woolley, C. S.; McEwen, B. S. (1992): Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 12 (7), S. 2549–2554.

Yamasaki, Hiroshi; LaBar, Kevin S.; McCarthy, Gregory (2002): Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. In: *PNAS* 99 (17), S. 11447–11451. DOI: 10.1073/pnas.182176499.

## 6 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen/Herren:

Baarlink, Bachmann, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Bertrams, Bette, Bien, Bonatterra, Bösner, Cetin, Cordes, Czubayko, Daut, Decher, Donner-Banzhoff, Görg, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Kann, Kinscherf, Kircher, Knacke, Lill, Lohoff, Moll, Müller, Nenadic, Neubauer, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Pagenstecher, Parahuleva, Peter, Plant, Preisig-Müller, del Ray, Renz, Richter, Schales, Schäfer, Schu, Seifart, Sevinc, Sommer, Thieme, Timmesfeld, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Wilhelm, Wrocklage, Wulf, Zavorotnyy

## 7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Andreas Jansen, Leiter der Arbeitsgruppe ‚Laboratory for Multimodal Neuroimaging (LMN)‘ möchte ich für die Möglichkeit der Promotion und die fachliche Unterstützung danken.

Für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank Verena Schuster und Peer Herholz. Durch euch und die Arbeitsgruppe wurde die Arbeit nicht nur möglich, sondern darüber hinaus zu einer Bereicherung, aus der ich viele fachliche Einblicke sowie auch persönliche Gespräche mitnehmen werde.

Mein Dank gilt außerdem allen, die mich während der Erarbeitung unermüdlich motivierten: Meinen Eltern, Heike und Peter – durch bedingungslose Unterstützung. Meiner Schwester Lilian: ohne dich, deine praktischen Kenntnisse und technische Ausstattung wäre diese Arbeit wohl kaum möglich gewesen. Meinen Mitbewohnerinnen alias Freundinnen Tina und Mareike, die mich unbeirrbar in meinen Plänen bestärkten sowie allen anderen Freunden, Mitbewohnern und Kommilitonen die mich durch das Studium begleiteten. Und nicht zuletzt meinem Kevin: Mit dir in einer Seilschaft ließe sich wohl noch so einiges erforschen.