

Poziom prolaktyny i polimorfizm genu apolipoproteiny E a funkcje poznawcze kobiet po menopauzie

The effect of prolactin and apolipoprotein E gene polymorphism on cognitive functions of menopausal women

Iwona Bojar¹, Dorota Raczkiewicz², Artur Wdowiak³, Alfred Owoc⁴

¹ Zakład Problemów Zdrowotnych Wieku Podeszłego, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie, Polska

² Instytut Statystyki i Demografii Szkoły Głównej Handlowej, Warszawa, Polska

³ Pracownia Techniki Diagnostycznych, Wydział Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny Lublin, Polska

⁴ Lubuska Wyższa Szkoła Zdrowia Publicznego w Zielonej Górze, Polska

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy było zbadanie związku między funkcjami poznawczymi a poziomem prolaktyny u kobiet po menopauzie, będących nosicielkami poszczególnych polimorfizmów genu apolipoproteiny E (APOE).

Materiał i metoda: Grupę badaną stanowiły kobiety, pochodzące z terenu Polski południowo-wschodniej minimum 2 lata od ostatniej miesiączki, w wieku 50-65 lat; z ogólnie dobrym stanem zdrowia; wykształceniem co najmniej pełnym podstawowym oraz FSH > 30 mIU/ml. Za pomocą testu MoCA (Montreal Cognitive Assessment Test) wykluczono z badania kobiety z cechami demencji. Ocena funkcji poznawczych została przeprowadzona w oparciu o aparaturę diagnostyczną CNS-VitalSigns (wersja polska). Oznaczenia prolaktyny zostały wykonane w akredytowanym laboratorium SYNEVO. Badanie polimorfizmu APOE zostało wykonane przy użyciu metody multiplet PCR. Wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Wyniki i wnioski: Na podstawie przeprowadzonych analiz można stwierdzić, iż wyższy poziom prolaktyny był związany z lepszymi wynikami w zakresie NCI (Indeks Neurokognitywny), pamięci, pamięci werbalnej, szybkości psychomotorycznej i skupiania uwagi badanych kobiet po menopauzie. Lepsze oceny NCI, szybkości psychomotorycznej oraz pamięci werbalnej uzyskały badane z wyższymi wartościami prolaktyny. Oceny pozostałych funkcji poznawczych nie były jednoznacznie związane z wartościami prolaktyny. Nie można stwierdzić, iż posiadanie poszczególnych polimorfizmów APOE ma związek z wpływem prolaktyny na funkcje poznawcze badanej grupie kobiet po menopauzie.

Słowa kluczowe: menopauza / prolaktyna / funkcje poznawcze / polimorfizm APOE /

Abstract

Objective: The objective of the study was to analyze a possible association between cognitive functions and level of prolactin in menopausal women with different polymorphisms of apolipoprotein E gene (APOE).

The examined population included women from the south-eastern part of Poland; aged 50-65 years; at least 2 years after their last menstruation; in good health; with at least primary education, FSH > 30 mIU/ml. The MoCA test (Montreal Cognitive Assessment Test) allowed us to exclude women with signs of dementia.

Adres do korespondencji:

Iwona Bojar
Zakład Problemów Zdrowotnych Wieku Podeszłego,
Instytut Medycyny Wsi w Lublinie
ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin, Polska
e-mail: iwonaBojar75@gmail.com
Tel: +48 606722112

Otrzymano: 30.10.2013
Zaakceptowano do druku: 30.12.2013

Iwona Bojar et al. Poziom prolaktyny i polimorfizm genu apolipoproteiny E a funkcje poznawcze kobiet po menopauzie.

The cognitive functions assessment was conducted with the CNS-VitalSigns diagnostic equipment (Polish version). The prolactin designations were conducted by SYNEVO – an accredited laboratory. The examination of APOE polymorphism was performed using the multiplex-PCR method. The results were statistically analyzed.

Results and conclusion: Higher level of prolactin turned out to be associated with better test results in the following areas: NCI, memory, verbal memory, psychomotor speed and concentration. Women with higher level of prolactin had better results in NCI, psychomotor speed and verbal memory tests. The test results of other cognitive function were not unequivocally related to higher levels of prolactin. Thus, it was not possible to conclude that the presence of APOE polymorphism is related to the effect of prolactin on cognitive functions of the examined menopausal women.

Key words: **menopause / prolactin / cognitive functionse /**

Wstęp

Zmiany somatyczne i psychosomatyczne okresu przekwitania zależą nie tylko od niewydolności gonad i innych gruczołów wewnętrznego wydzielania, lecz także od procesu samego starzenia się. Dotyczy to zarówno efektów metabolicznych jak i zmian działania poszczególnych hormonów [1]. Nasilenie niektórych niekorzystnych zmian po menopauzie takich jak zaburzenia funkcji poznawczych, może wynikać zatem z kombinacji tych procesów. Na ocenę zmian poznawczych wpływają również czynniki genetyczne. Postuluje się wielogenową teorię powstawania zaburzeń poznawczych wraz z wiekiem. Genem wpływającym na ryzyko rozwoju zmian neurodegeneracyjnych w mózgu jest gen apolipoproteiny E (APOE), zlokalizowany na chromosomie 19 [2, 3].

Apolipoproteina E (apoE) jest białkiem polimorficznym, występującym u człowieka w trzech postaciach izomorficznych: apoE2, apoE3 i apoE4, kodowanych przez trzy układy alleliczne genu APOE: ε2, ε3 i ε4 [4, 5]. Izoforma apoE4 mniej aktywnie chroni neurony przed skutkami stresu oksydacyjnego, mniej efektywnie zmniejsza aktywację mikrogleju i astrocytów oraz wiąże się z nasileniem reakcji zapalnej [6, 7]. Obecność apoE4 sprzyja również odkładaniu się β-amyloidu w mózgu, co wraz z opisanymi zmianami neurodegeneracyjnymi, stanowi czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych i otępienia [8-10]. Doniesienia naukowe sugerują, iż poszczególne polimorfizmy APOE mogą wpływać na działanie hormonów np. estrogenów w ośrodkowym układzie nerwowym i w ten sposób modulować ich efekty neuroprotektcyjne czy neurodestrukcyjne [11].

Prolaktyna (PRL) jest polipeptydem kodowanym przez pojedynczy gen zlokalizowany na krótkim ramieniu 6. chromosomu. Pod względem chemicznym jest białkiem składającym się ze 199 aminokwasów, o masie cząsteczkowej 23,4 kDa. W obrębie przysadki mózgowej i w surowicy wykryto jej niejednorodne odmiany o różnym ciężarze cząsteczkowym i różnej aktywności: mała – tzw. forma monomeryczna o masie cząsteczkowej ok. 23 kDa, bardzo aktywna biologicznie, wykazuje duże powinowactwo do receptorami; duża – tzw. forma dimeryczna o masie cząsteczkowej ok. 50 kDa, będąca mieszkanką drugorzędowych i trzeciorzędowych struktur hormonów; bardzo duża – tzw. forma polimeryczna o masie cząsteczkowej ok. 60–100 kDa, która wykazuje mniejsze powinowactwo do receptorów; oraz glikozydowa – o masie cząsteczkowej ok. 25 kDa, charakteryzująca się mniejszą immunoreaktywnością niż odmiana mała [12].

Poziom wydzielanej PRL regulowany jest działaniem czynników hamujących, wśród nich najbardziej znana jest dopamina, i czynników pobudzających, które ujawniają się w sytuacji, gdy zachodzi potrzeba szybkiego wyrzutu hormonu do krwiobiegu.

Do czynników pobudzających biosyntezę i uwalnianie PRL *in vitro* i *in vivo* zalicza się podwzgórzowy hormon uwalniający tyreoliberynę (*thyrotropin-releasing hormone* – TRH), wazoaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide* – VIP) zidentyfikowany w przewodzie pokarmowym i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz angiotensynę II. Dodatni wpływ na wydzielanie PRL wykazują: estrogeny, oksycytyna, czynnik wzrostu fibroblastów 2 (*fibroblast growth factor 2* – FGF-2), nabłonkowy czynnik wzrostu (*epidermal growth factor* – EGF), histydyna, gonadoliberyna (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) i serotonina. Prolaktyna wydzielana jest głównie przez komórki laktotropowe przysadki mózgowej [13].

Mimo iż najbardziej znana rola PRL polega na jej wpływie na procesy związane z laktacją i mammogenezą wykazano, iż wywiera modulujący efekt na oś podwzgórze-przysadka-gonady, promitotyczny wpływ między innymi na komórki prostaty, może być potencjalnie kancerogenna w komórkach gruczołu piersiowego, czy też wiele innych działań w tym wpływ neuromodulujący wyrażający się zmianami funkcji poznawczych [12].

W badaniach wykazano, że poziom PRL zmienia się w trakcie cyklu miesiączkowego a szczyt jej wydzielania przypada na okres okołouwulacyjny. Poziom PRL jest wyższy u kobiet przed menopauzą w porównaniu do kobiet po menopauzie i do mężczyzn. Może mieć to istotne znaczenie w interpretacji wyników w poszczególnych populacjach, a wyższe wartości PRL, ale mieszczące się jeszcze w granicach normy mogą wywierać już efekty kliniczne [14].

Synteza i sekrecja PRL są regulowane głównie przez podwzgórzowy hormon hamujący zwany dopaminą, uwalniany z podwzgórza do przysadki naczyń wrotnych. Działa ona na receptory dopaminergiczne D2 hamując w ten sposób powstawanie PRL. Proces wydzielania PRL wzrasta w trakcie snu, wysiłku fizycznego i psychicznego. Każdy proces fizjologiczny czy patologiczny, który prowadzi do zmniejszenia ilości dopaminy docierającej do receptorów D2 komórek laktotropowych, w konsekwencji powoduje zwiększenie wydzielania PRL.

Dopamina (DA) jest neurotransmiterem i jej rola w samym mózgu zależy od miejsca, w którym jest syntetyzowana. W zakresie funkcji poznawczych w układzie limbicznym odpowiada

ona za emocje i wyższe funkcje psychiczne, takie jak pamięć, koncentracja, zdolności uczenia się oraz świadomej rekcji na trudne sytuacje stresowe. Niedobór dopaminy może być neurofunkcjonalną przyczyną depresji, natomiast jej nadmiar może prowadzić do schizofrenii. Dopamina odpowiada również za stany euforyczne. W powstawaniu „śladów” pamięciowych dopamina bierze udział poprzez uwrażliwianie szlaków nerwowych na zapamiętywanie nowych informacji. Wpływa ponadto na błonę synaptyczną pobudzając szybkość przekazywania impulsów, a co za tym idzie na skuteczność komunikacji. Według tych teorii dopamina wpływa korzystnie na pamięć, koncentrację i pomaga w sytuacjach stresowych skupić uwagę na najważniejszych informacjach. Zatem nadmiar prolaktyny, podobnie jak niedobór dopaminy może negatywnie wpływać na procesy poznawcze [12, 16].

Gel pracy

Celem pracy było zbadanie związku między funkcjami poznawczymi a poziomem prolaktyny u kobiet po menopauzie, będących nosicielkami poszczególnych polimorfizmów genu apolipoproteiny E.

Postawiono następujące pytania badawcze:

- 1) Czy funkcje poznawcze u kobiet po menopauzie zależą od poziomu prolaktyny?
- 2) Czy korelacje między funkcjami poznawczymi a poziomem prolaktyny u kobiet po menopauzie zależą od polimorfizmu genu APOE?

Materiał i metodyka

Badanie przeprowadzono w Instytucie Medycyny Wsi w Lublinie w 2011 roku. Grupę badaną stanowiły kobiety, pochodzące z terenu Polski południowo-wschodniej.

Kryteria włączenia do badania były następujące: wiek 50-65 lat, ogólnie dobry stan zdrowia (brak chorób przewlekłych w wywiadzie, nie przyjmowanie na stałe leków), wykształcenie co najmniej pełne podstawowe. Kobiety do grupy badanej były kwalifikowane również na podstawie objawów klinicznych (minimum 2 lata od ostatniej miesiączki) oraz na podstawie kryterium poziomu FSH (FSH > 30 mIU/ml). Kryteria wykluczenia z badania były następujące: czynna choroba nowotworowa w okresie pięciu lat od rekrutacji; choroby psychiczne w wywiadzie, w tym depresje w okresie przed menopauzą; uzależnienia od leków i alkoholu; zdiagnozowana jednostka chorobowa z objawami demencji. Na etapie kwalifikacji do badania został przeprowadzony krótki test MoCA (*Montreal Cognitive Assessment Test*) celem włączenia do badania pacjentek, które nie wykazują cech demencji [17].

Do oceny funkcji poznawczych wykorzystano aparaturę diagnostyczną CNS – Vital Signs (wersja polska) [18] z oprogramowaniem firmy CNS Vital Signs, 1829 East Franklin Street, Bldg 500, Chapel Hill NC 27514, 919-933-0932.

CNS-VS przeprowadza następujące testy: Test Pamięci Werbalnej (*Verbal Memory Test – VBM*), Test Funkcjonowania Motorycznego – Test Stukania Palcem (*Finger Tapping Test – FTT*), (*Symbol Digit Modalities Test – SDMT*), Test Stroopa (*Stroop Test – ST*), Test Przerzucania Uwagi (*Shifting Attention Test – SAT*), Test Ciągłości Zadaniowej (*The Continuous Performance*). CNS-VS ocenia dziewięć funkcji poznawczych: pamięć, pamięć słowną, pamięć wzrokową, szybkość przetwarzania, funkcje wykonawcze, szybkość psychomotoryczną, czas reakcji, skupianie

uwagi, plastyczność poznawczą. Na podstawie pięciu z tych funkcji: pamięci, szybkości psychomotorycznej, czasu reakcji, skupiania uwagi i plastyczności poznawczej, jest obliczany indeks neurokognitywny (*Neurocognition Index – NCI*).

Komputerowy raport z testu CNS-VS podaje: wyniki surowe, wyniki standaryzowane, percentyle oraz oceny w skali 5-stopniowej dla każdej z dziewięciu badanych funkcji poznawczych i indeksu neurokognitywnego. Oceny te są następujące: powyżej przeciętnej (więcej niż 109 punktów standaryzowanych), przeciętna (90-109), poniżej przeciętnej (80-89), słaba (70-79), bardzo słaba (mniej niż 70).

Badanym została pobrana krew do oznaczenia prolaktyny i estradiolu. Próbki krwi niezwłocznie były dostarczane do laboratorium. Oznaczano poziom prolaktyny i estradiolu w surowicy. Oznaczenia były wykonywane w akredytowanym laboratorium. Norma laboratoryjna dla prolaktyny 127-637 mU/l. Norma laboratoryjna dla estradiolu 0-44,5 pg/ml.

Genomowe DNA wyizolowano z pełnej krwi pacjentek, przy użyciu komercyjnych zestawów do izolacji DNA z krwi (Qiagen), a ilość oraz czystość wyizolowanego materiału genetycznego została zmierzona przy użyciu spektrofotometru NanoDrop. W badaniu zostały wykorzystane metody genotypowania oparte na wykrywaniu różnic w sekwencjach nukleotydów alleli genów APOE (*single nucleotide polymorphism – SNP*) [19].

Do reakcji PCR (T-ARMS PCR) i multiplex PCR (T-ARMS PCR) użyto odpowiednich primerów dla miejsc allelicznych. Produkty amplifikacji były wykrywane w żelach agarozowych po przeprowadzeniu elektroforezy. Dla potwierdzenia wyników została przeprowadzona reakcja PCR-RFLP, gdzie produkt amplifikacji został poddany działaniu enzymu restrykcyjnego *HhaI*, a produkty trawienia były wizualizowane na żelach poliakrylamidowych po przeprowadzeniu elektroforezy, w wyniku której został zidentyfikowany charakterystyczny dla każdego genotypu wzór restrykcyjny. Dodatkowo została przeprowadzona reakcja ASPC (*Allele Specific PCR*), z wykorzystaniem specyficznych primerów, gdzie produkty amplifikacji zostały poddane elektroforezie, a wyniki genotypowania porównane z wynikami uzyskanymi wszystkimi zastosowanymi metodami. Otrzymane produkty amplifikacji zostały wysekwencjonowane, a uzyskane sekwencje porównane z danymi z Banku Genów.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy wykorzystaniu pakietu STATISTICA. Podano wartości średnie (M) i odchylenia standardowe (SD) zmiennych ilościowych, lub liczebności bezwzględne (n) i względne (%) wystąpienia poszczególnych kategorii zmiennych jakościowych.

W charakterystyce próby zastosowano testy: niezależności stochastycznej χ^2 lub F analizy wariancji, aby sprawdzić niezależność analizowanych zmiennych od polimorfizmu APOE. Aby zbadać, czy poziom prolaktyny jest powiązany z ocenami NCI i funkcji poznawczych, zastosowano test H Kruskala-Wallis z uwagi na niewielkie liczebności niektórych grup. Następnie wykorzystano test największej istotnej różnicy (NIR), aby sprawdzić, które grupy, wyznaczone przez oceny NCI i funkcji poznawczych, różnią się istotnie poziomami prolaktyny. Na końcu obliczono współczynniki korelacji r Pearsona między poziomem prolaktyny a NCI i funkcjami poznawczymi (w punktach) w badanej grupie ogółem oraz w trzech grupach, wyznaczonych przez polimorfizm APOE. We wszystkich testach statystycznych przyjęto poziom istotności 0,05.

Iwona Bojar et al. Poziom prolaktyny i polimorfizm genu apolipoproteiny E a funkcje poznawcze kobiet po menopauzie.

Wyniki

Zbadano 402 kobiety po menopauzie. Ich charakterystykę przedstawiono w tabeli I. W badanej grupie, 63 kobiet (15,67%) było nosicielkami APOE ε2/ε3, 253 (62,94%) było nosicielkami APOE ε3/ε3 i 86 (21,39%) było nosicielkami APOE ε3/ε4 lub ε4/ε4. Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 56,5±3,5 lat. Większość badanych kobiet miała wykształcenie średnie (181 kobiet) i wyższe (171 kobiet). Stwierdzono istotne różnice w wykształceniu w zależności od posiadanego polimorfizmu APOE.

Badane posiadające polimorfizm APOE ε2/ε3 i ε3/ε3 miały istotnie częściej wykształcenie średnie i wyższe, podczas gdy badane z APOE ε3/ε4 lub ε4/ε4 miały rzadziej wykształcenie wyższe. Średni poziom estradiolu w badanej grupie wynosił 22,6±20,0 pg/ml, zaś prolaktyny 183,37±99,0 mU/l. Poziomy tych dwóch parametrów nie zależały istotnie od posiadanego polimorfizmu APOE u badanych kobiet po menopauzie (p>0,05).

W badanej grupie, 67,66% kobiet miało prolaktynę w normie, a 32,34% poniżej normy. Nie stwierdzono istotnych zależ-

Tabela I. Charakterystyka badanych kobiet po menopauzie ogółem oraz według polimorfizmu APOE.

Cechy	Parametry	Ogółem (n=402)	APOE ε ₂ /ε ₃ (n=63)	APOE ε ₃ /ε ₃ (n=253)	APOE ε ₃ /ε ₄ (n=64)	APOE ε ₄ /ε ₄ (n=22)	F lub χ ²	p
Wiek (lata)	M±SD	56,5±3,5	56,4±3,3	56,6±3,6	56,2±3,7	55,8±3,3	F = 0,549	0,649
Wykształcenie (grupy)								
Podstawowe	n (%)	13 (3,23)	1 (1,59)	4 (1,58)	5 (7,81)	3 (13,64)	χ ² =28,749	0,001
Zasadnicze zawodowe	n (%)	37 (9,20)	3 (4,76)	23 (9,09)	8 (12,50)	3 (13,64)		
Średnie	n (%)	181 (45,02)	32 (50,76)	103 (40,71)	34 (53,13)	12 (54,55)		
Wyższe	n (%)	171 (42,54)	27 (42,86)	123 (48,62)	17 (26,56)	4 (18,18)		
E2 (pg/ml)	M±SD	22,6±20,0	22,02±19,02	21,94±19,47	27,30±24,00	18,23±15,16	F=1,636	0,180
PRL (mU/l)	M±SD	183,37±99,03	196,57±105,30	183,20±100,26	169,88±95,50	186,79±73,80	F=0,777	0,508
PRL (grupy)								
Poniżej normy	n (%)	130 (32,34)	23 (36,51)	81 (32,02)	22 (34,38)	4 (18,18)	χ ² =2,649	0,449
W normie	n (%)	272 (67,66)	40 (63,49)	172 (67,98)	42 (65,63)	18 (81,82)		

E2 – estradiol; PRL – prolaktyna; APOE – gen apolipoproteiny E

Tabela II. NCI i funkcje poznawcze w punktach oraz oceny badanych kobiet.

Domena	M±SD	Min-Max	Ocena				
			Bardzo niska	Niska	Poniżej przeciętnej	Przeciętna	Powyżej przeciętnej
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NCI	84,10±16,35	29,00-115,00	71 (17,66)	80 (19,90)	64 (15,92)	181 (45,02)	6 (1,49)
Pamięć	90,05±15,82	44,00-128,00	40 (9,95)	71 (17,66)	102 (25,37)	119 (29,60)	70 (17,41)
Pamięć werbalna	91,27±17,91	42,00-125,00	46 (11,44)	56 (13,93)	63 (15,67)	157 (39,05)	80 (19,90)
Pamięć wzrokowa	93,12±15,28	47,00-125,00	26 (6,47)	44 (10,95)	102 (25,37)	186 (46,27)	44 (10,95)
Szybkość przetwarzania	79,14±14,28	26,00-117,00	92 (22,89)	106 (26,37)	97 (24,13)	100 (24,88)	7 (1,74)
Funkcje wykonawcze	79,21±25,13	18,00-124,00	125 (31,09)	47 (11,69)	62 (15,42)	128 (31,84)	40 (9,95)
Szybkość psychomotoryczna	83,28±18,29	22,00-116,00	69 (17,16)	63 (15,67)	99 (24,63)	149 (37,06)	22 (5,47)
Czas reakcji	86,82±16,43	36,00-121,00	47 (11,69)	68 (19,92)	104 (25,87)	164 (40,80)	19 (4,73)
Skupianie uwagi	81,58±28,87	6,00-121,00	100 (24,88)	54 (13,43)	50 (12,44)	145 (36,07)	53 (13,18)
Plastyczność poznawcza	78,07±26,18	18,00-125,00	113 (28,11)	61 (15,17)	65 (16,17)	126 (31,34)	37 (9,20)

Iwona Bojar et al. *Poziom prolaktyny i polimorfizm genu apolipoproteiny E a funkcje poznawcze kobiet po menopauzie.*

ności pomiędzy poziomem prolaktyny w normie i poniżej normy a posiadanym polimorfizmem APOE w badanej grupie ($p > 0,05$). Nie stwierdzono korelacji między poziomami prolaktyny i estradiolu u badanych kobiet po menopauzie ($r = -0,002$; $p = 0,967$).

Analizując wyniki liczbowe NCI i 9 funkcji poznawczych (w punktach), stwierdzono, że badane kobiety miały najgorsze wyniki w zakresie: plastyczności poznawczej, szybkości przetwarzania i funkcji wykonawczych (średnie wyniki wynosiły poniżej 80 pkt. czyli były słabe lub bardzo słabe). (Tabela II).

Najlepsze wyniki osiągnęły badane kobiety w domenach: pamięć, pamięć wzrokowa i pamięć werbalna (średnie wyniki powyżej 90 pkt. czyli były przeciętne). Wyniki średnie osiągnęły badane kobiety w domenach: skupianie uwagi, szybkość psychomotoryczna i czas reakcji (średnie wyniki między 80 a 90 pkt. czyli były poniżej przeciętnej).

Badane kobiety uzyskały najgorsze oceny w zakresie plastyczności poznawczej, skupiania uwagi, funkcji wykonawczych i szybkości przetwarzania. W tych domenach blisko połowa kobiet miała oceny niskie lub bardzo niskie. (Tabela II).

Największe zaburzenia występowały w zakresie szybkości przetwarzania, gdzie ponad 70% kobiet miało wyniki poniżej przeciętnej lub niższe (22,89% – bardzo niskie, 26,37% – niskie, 24,13% – poniżej przeciętnej). Największe odsetki ocen bardzo niskich uzyskały badane kobiety w zakresie funkcji wykonawczych (31,09%), plastyczności poznawczej (28,11%), skupiania uwagi (24,88%).

Najlepiej wypadły badane kobiety w testach oceniających pamięć werbalną i tylko nieco gorzej w zakresie pamięci wzrokowej. 19,9% badanych uzyskało oceny powyżej przeciętnej w zakresie pamięci werbalnej i 10,95% w zakresie pamięci wzrokowej. Pamięć u 25,37% badanych została oceniona poniżej przeciętnej, u 17,66% oceniono ją nisko i u 9,95% bardzo nisko. Niemniej 17,41% kobiet uzyskało oceny pamięci powyżej przeciętnej.

Indeks Neurokognitywny (NCI) był bardzo niski u 17,66% badanych, niski u 19,9%, poniżej przeciętnej u 15,92%, przeciętny u 45% i powyżej przeciętnej u 1,49% badanych kobiet.

Tabela III. PRL (mU/l) według ocen NCI i funkcji poznawczych badanych kobiet.

Domena	Ocena					Analiza wariancji	
	Bardzo niska	Niska	Poniżej przeciętnej	Przeciętna	Powyżej przeciętnej	H	p
	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD	M±SD		
NCI	178,94±95,88	156,35±71,71	186,90±115,22	193,61±100,44	252,21±157,17	9,253	0,050
Pamięć	151,81±63,62	172,87±103,76	195,44±101,98	186,80±97,23	187,50±106,45	6,716	0,152
Pamięć werbalna	160,74±80,03	174,59±81,85	169,28±111,86	191,56±100,06	197,46±104,61	10,412	0,035
Pamięć wzrokowa	188,75±90,56	163,98±87,26	171,53±98,31	196,14±106,69	173,40±77,85	6,816	0,146
Szybkość przetwarzania	171,11±81,75	169,21±102,96	210,48±115,14	184,46±91,68	177,84±37,84	13,620	0,001
Funkcje wykonawcze	176,79±95,13	197,75±125,26	197,58±109,74	176,84±86,25	175,55±96,65	1,297	0,862
Szybkość psychomotoryczna	174,21±84,74	161,53±79,92	180,09±107,69	193,72±104,46	219,44±102,53	9,668	0,046
Czas reakcji	176,66±95,94	188,54±124,12	175,51±81,90	184,26±94,96	217,19±124,71	2,263	0,688
Skupianie uwagi	178,33±87,59	186,69±112,19	201,25±123,93	181,69±96,60	177,26±86,38	0,264	0,992
Plastyczność poznawcza	179,39±94,28	193,17±119,53	198,27±109,20	174,06±86,20	184,18±98,01	1,506	0,826

M – średnia; SD- odchylenie standardowe

Tabela IV. Wartość p dla testów post hoc PRL (mU/l) według ocen NCI, pamięci werbalnej, szybkości przetwarzania i szybkości psychomotorycznej badanych kobiet.

Oceny	NCI	Pamięć werbalna	Szybkość przetwarzania	Szybkość psychomotoryczna
bardzo niska a niska	0,157	0,484	0,892	0,460
bardzo niska a poniżej przeciętnej	0,637	0,661	0,006	0,697
bardzo niska a przeciętna	0,285	0,071	0,346	0,164
bardzo niska a powyżej przeciętnej	0,080	0,049	0,867	0,059
niska a poniżej przeciętnej	0,064	0,764	0,003	0,252
niska a przeciętna	0,005	0,263	0,264	0,035
niska a powyżej przeciętnej	0,022	0,175	0,828	0,019
poniżej przeciętnej a przeciętna	0,639	0,128	0,065	0,287
poniżej przeciętnej a powyżej przeciętnej	0,120	0,086	0,392	0,091
przeciętna a powyżej przeciętnej	0,151	0,662	0,857	0,254

Iwona Bojar et al. Poziom prolaktyny i polimorfizm genu apolipoproteiny E a funkcje poznawcze kobiet po menopauzie.

Wykazano istotne różnice w poziomach prolaktyny między kobietami z poszczególnymi ocenami NCI, pamięci werbalnej, szybkości przetwarzania i szybkości psychomotorycznej badanych kobiet ($p \leq 0,05$). (Tabela III i IV, Rycina 1).

Kobiety z niskimi ocenami NCI i szybkości psychomotorycznej miały istotnie niższe poziomy prolaktyny niż kobiety z przeciętnymi i powyżej przeciętnymi ocenami w tych dwóch

domenach. Kobiety z bardzo niskimi ocenami pamięci werbalnej miały istotnie niższe poziomy prolaktyny niż kobiety z powyżej przeciętnymi ocenami tej funkcji.

Kobiety z poniżej przeciętnymi ocenami szybkości przetwarzania miały istotnie wyższe poziomy prolaktyny niż kobiety z bardzo niskimi i niskimi ocenami tej funkcji.

Rycina 1. Średnie PRL (mU/l) według ocen NCI, pamięci werbalnej, szybkości przetwarzania i szybkości psychomotorycznej badanych kobiet.

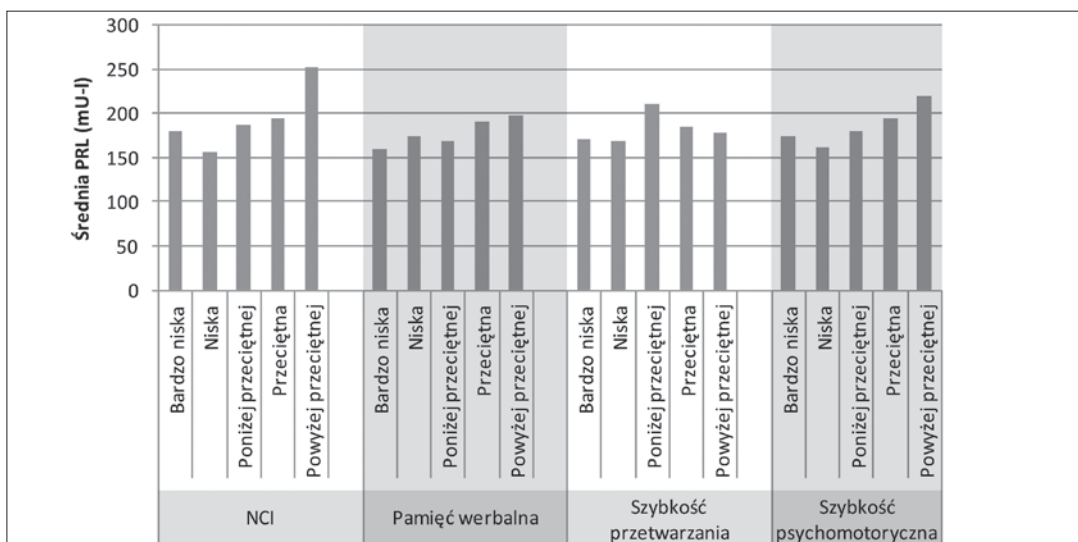


Tabela V. Współczynniki korelacji między PRL (mU/l) a NCI i funkcjami poznawczymi (pkt.) badanych kobiet ogółem oraz według polimorfizmu APOE.

Domena	Miara	Badane kobiety ogółem	APOE ε2/ε3	APOE ε3/ε3	APOE ε3/ε4 i ε4/ε4
NCI	r	0,136	0,123	0,127	0,127
	p	0,006	0,336	0,043	0,244
Pamięć	r	0,123	0,105	0,119	0,137
	p	0,014	0,414	0,058	0,208
Pamięć werbalna	r	0,106	0,058	0,075	0,254
	p	0,033	0,650	0,234	0,018
Pamięć wzrokowa	r	0,059	0,151	0,078	-0,072
	p	0,237	0,237	0,217	0,508
Szybkość przetwarzania	r	0,073	0,032	0,074	0,082
	p	0,141	0,803	0,238	0,453
Funkcje wykonawcze	r	0,073	0,075	0,046	0,079
	p	0,145	0,557	0,468	0,471
Szybkość psychomotoryczna	r	0,156	0,107	0,134	0,202
	p	0,002	0,405	0,033	0,061
Czas reakcji	r	0,072	0,012	0,062	0,101
	p	0,149	0,926	0,328	0,355
Skupianie uwagi	r	0,101	0,065	0,086	0,107
	p	0,044	0,612	0,172	0,329
Plastyczność poznawcza	r	0,095	0,090	0,067	0,115
	p	0,057	0,482	0,288	0,293

Iwona Bojar et al. Poziom prolaktyny i polimorfizm genu apolipoproteiny E a funkcje poznawcze kobiet po menopauzie.

Zaobserwowano nieliniową (w kształcie litery U) zależność pomiędzy poziomem prolaktyny a ocenami w zakresie NCI. Kobiety z bardzo niskimi ocenami NCI miały wyższy poziom prolaktyny, następnie kobiety z ocenami niskimi miały istotnie niższy poziom prolaktyny, zaś wraz z wyższymi ocenami wzrastał istotnie poziom prolaktyny, do poziomu najwyższego uzyskanego przez badane z ocenami powyżej przeciętnej. (Tabela III, Rycina 1).

W zakresie szybkości przetwarzania zależność nieliniowa zbliżona była kształtem do odwróconej litery U. Kobiety z najwyższymi poziomami prolaktyny uzyskały oceny poniżej przeciętnej. Następnie u kobiet z ocenami niskimi i bardzo niskimi, jak również przeciętnymi i powyżej przeciętnymi stwierdzono istotnie niższe wartości prolaktyny.

Analizowano, czy istnieją zależności korelacyjne między NCI i funkcjami poznawczymi (w pkt.) a poziomem prolaktyny (mU/l) w surowicy krwi ogółu badanych kobiet, a także w grupach kobiet wyróżnionych na podstawie poszczególnych typów alleli APOE. (Tabela V).

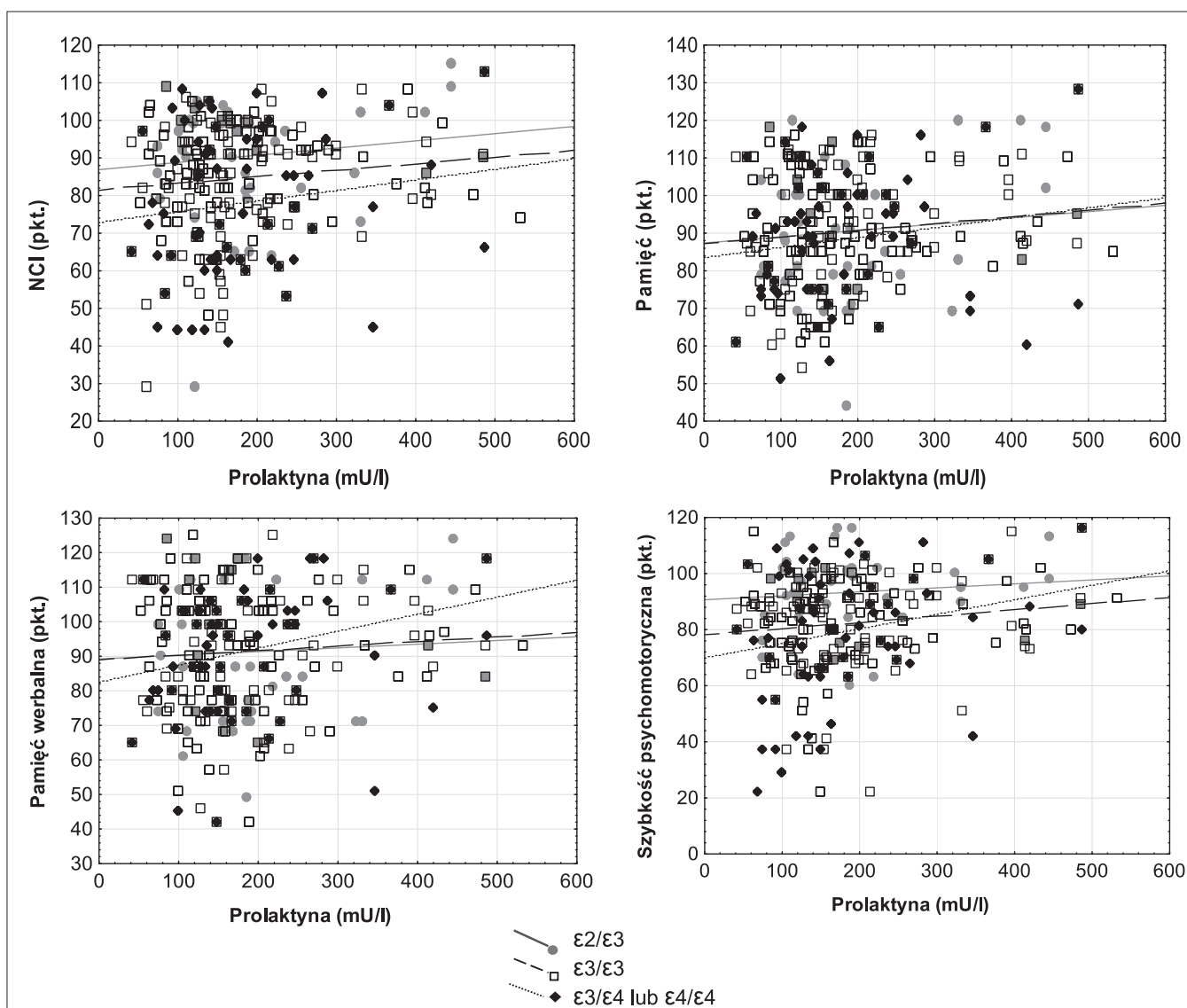
Poziom prolaktyny był dodatkowo skorelowany liniowo z NCI, pamięcią, pamięcią werbalną, szybkością psychomotoryczną i skupianiem uwagi badanych kobiet po menopauzie.

Taką zależność korelacyjną zaobserwowano również dla NCI i szybkości psychomotorycznej w grupie kobiet z APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$. Przeciętnie biorąc, wyższym wartościom prolaktyny, towarzyszyły lepsze wyniki NCI i szybkości psychomotorycznej u badanych kobiet z APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$. Ponadto poziom prolaktyny był dodatkowo skorelowany z wynikami pamięci werbalnej w grupie kobiet z APOE $\epsilon 3/\epsilon 4$ i $\epsilon 4/\epsilon 4$. Przeciętnie biorąc, wyższym wartościom prolaktyny, towarzyszyła lepsza pamięć werbalna u badanych kobiet z APOE $\epsilon 3/\epsilon 4$ i $\epsilon 4/\epsilon 4$.

Dyskusja

Ponad połowa badanych kobiet po menopauzie miała obniżone funkcje poznawcze. Najlepsze oceny uzyskały badane w zakresie plastyczności poznawczej, skupiania uwagi, funkcji wykonawczych i szybkości przetwarzania.

Rycina 2. Wykresy rozrzutu między NCI i funkcjami poznawczymi (pkt.) a PRL (mU/l) według polimorfizmu APOE.



Iwona Bojar et al. Poziom prolaktyny i polimorfizm genu apolipoproteiny E a funkcje poznawcze kobiet po menopauzie.

W licznych pracach z zakresu neuropsychologii udowodniono, że wiele funkcji poznawczych pogarsza się z wiekiem. Ze względu na znaczenie menopauzy w cyklu życia kobiety, interesujące jest, czy tylko procesy starzenia się mózgu wpływają na funkcje poznawcze, czy przejście okresu menopauzy pogarsza funkcje poznawcze kobiet po menopauzie w stosunku do kobiet w wieku rozrodczym. Istotna różnica uwidacznia się w niektórych testach oceniających funkcje poznawcze. Stwierdzono, na przykład, przyspieszenie pogorszenia funkcjonowania po menopauzie w zakresie takich testów, jak: czas reakcji, szybkość psychomotoryczna czy testy wzrokowo-przestrzenne. Sugeruje się również, że przyspieszenie spadku funkcji poznawczych po menopauzie może być związane z brakiem hormonów płciowych lub innych czynników związanych z reprodukcją, które mogą odgrywać rolę ochronną przed uszkodzeniem związanym z wiekiem w niektórych funkcjach poznawczych u kobiet. Jednak nadal nie ma jednoznacznych wyników potwierdzających bezsprzecznie jedną z istniejących hipotez [20-25].

Zdolność ssaków do neurogenezy przez całe życie, sugeruje znacznie wyższy potencjał plastyczności mózgu niż dotychczas zakładano. Miejscem w najwyższym stopniu odpowiedzialnym za mechanizmy uczenia się i pamięci dzięki neurogenezie jest hipokamp. Proces neurogenezy jest wieloetapowy, niemniej wiadomo, iż podlega on modulacji przez różne czynniki, w tym również hormonalne. W badaniu na zwierzętach stwierdzono, że jednym z czynników uwalnianych przez dorosłe komórki hipokampa po stymulacji jest prolaktyna. W tym samym badaniu autorzy proponują prolaktynę na kandydata regulacji aktywacji komórek prekursorowych w hipokampie [26].

W innym doniesieniu wykazano, iż prolaktyna w hipokampie przeciwdziała negatywnym skutkom wpływu na neurogenezę przewlekłego narażenia na stres [27]. Autorzy wykazali ponadto, że egzogenna prolaktyna może stymulować prekursorowe komórki hipokampa *in vitro* i *in vivo*. Myszy z niedoborem prolaktyny mają natomiast mniejszą liczbę komórek prekursorowych *in vitro* i wykazują zależne od hipokampa zaburzenia uczenia się i pamięci [26].

W badaniu własnym stwierdzono, iż poziom prolaktyny był dodatnio skorelowany z NCI, pamięcią, pamięcią werbalną, szybkością psychomotoryczną i skupianiem uwagi badanych kobiet po menopauzie. Nie wykazano natomiast jednoznacznie negatywnego lub pozytywnego związku poziomu prolaktyny z ocenami (w skali pięć-stopniowej) NCI i funkcji poznawczych. Wyższe poziomy prolaktyny były związane z lepszymi wynikami NCI, pamięci werbalnej i szybkości psychomotorycznej. W zakresie szybkości przetwarzania kobiety z najwyższymi poziomami prolaktyny uzyskały oceny poniżej przeciętnej. Następnie u kobiet z ocenami niskimi i bardzo niskimi, jak również przeciętnymi i powyżej przeciętnymi stwierdzono istotnie niższe wartości prolaktyny.

Brak jednoznacznego wpływu poziomu prolaktyny na poznanie stwierdzili w swoim badaniu Hyypä i wsp. [28].

Inne badania sugerują również, iż hipokamp może być celem dla działania prolaktyny. Aby sprawdzić tę hipotezę, autorzy przeanalizowali zmiany funkcji hipokampa w zależności od stężenia PRL w surowicy. Wysoki poziom PRL pogorszał rozpoznawanie obiektów, ale nie zaburzał przestrzennego uczenia się. Wyniki te pokazują, że PRL utrudnia rozpoznanie obiektu, a zatem moduluje nie-przestrzenne zadania poznawcze [29].

W badaniach przeprowadzonych na grupie kobiet w ciąży, poziomy PRL były związane liniowo z wynikami testów poznawczych. Wyższy poziom PRL był niekorzystny dla zdolności poznawczych [30].

Inne badanie oceniające pamięć werbalną sugeruje, że wysokie i niskie poziomy PRL są szkodliwe dla tej funkcji, natomiast optymalne są wartości umiarkowane. Spekuluje się, że mechanizm, poprzez który PRL wpływa na funkcje poznawcze może być związany ze zmianami efektów hamujących dopaminy (DA) [31]. W licznych badaniach wśród kobiet nieciążarnych, poziomy PRL są brane jako pośredni wskaźnik funkcji DA, gdzie wysokie poziomy PRL świadczą o niższym poziomie DA i odwrotnie. W badaniach wykazano również negatywny związek między ligandem wiążącym receptorów dopaminowych i wydajnością pamięci u ludzi zdrowych oraz u pacjentów ze schizofrenią [32], co wskazuje, że wyższe poziomy aktywności DA związane były z lepszymi wynikami. Ponadto, wyższy potencjał wiązania receptora DA był dodatnio skorelowany z lepszą wydajnością pamięci werbalnej [33].

Naturalny proces starzenia się niesie ze sobą zmiany zarówno w efektach dopaminergicznych jak i funkcjach pamięci. Jednak niewiele wiadomo o tym, jak te dwie zmiany są powiązane. Wyniki badań wskazują na związek pomiędzy udokumentowanym z wiekiem spadkiem neurotransmisji dopaminergicznej i spadkiem pamięci epizodycznej. U dorosłych w różnym wieku, zaburzenia DA różnie wpływają na aktywność mózgu, od której zależy, czy informacje będą później zapamiętane czy zapomniane. Przypuszcza się, iż zmiany w sygnalizacji DA mogą pośredniczyć w upośledzeniu funkcji odrębnej formacji śladów pamięci w hipokampie w procesie naturalnego starzenia. Wyjaśnienie tych wątpliwości mogłoby być decydujące dla określenia zakresu, w którym związane z wiekiem zmiany efektów neuromodulujących wpływają na inne procesy poznawcze, oraz stopień, w jakim są one specyficzne dla systemów dopaminy. Na podstawie obecnych danych, oczywiste jest, że związane z wiekiem zmiany neuromodulacji układu dopaminergicznego są ważne i istotne dla funkcji pamięci [34].

Inne interesujące badania przeprowadzone na zwierzętach pokazują, iż obecne w jądrze przykomorowym receptory ER β mogą być pobudzane przez takie neuroprzekazniki jak wazopresyna, oksycytocyna i prolaktyna. Autorzy sugerują, że estrogeny mogą obniżać poziom PRL w tych jądrach przez wpływ na ER β , a prolaktyna może działać poprzez potencjalizację aktywności ER β [35]. W naszym badaniu nie wykazano korelacji pomiędzy poziomem prolaktyny a estrogenami w badanej grupie. Nie można zatem powiedzieć, iż nasze badania są niezgodne z opisaną hipotezą.

Na podstawie badań własnych nie można stwierdzić, iż posiadanie poszczególnych polimorfizmów APOE ma związek z wpływem prolaktyny na funkcje poznawcze. Wyższym wartościom prolaktyny, towarzyszyły lepsze wyniki NCI i szybkości psychomotorycznej u badanych kobiet z APOE ϵ 3/ ϵ 3. Ponadto wyższym wartościom prolaktyny, towarzyszyła lepsza pamięć werbalna u badanych kobiet z APOE ϵ 3/ ϵ 4 i ϵ 4/ ϵ 4.

W literaturze jedynie w badaniach na grupie kobiet z PCOS wykazano istotnie niższy poziom prolaktyny w grupie, która posiadała polimorfizm APOE ϵ 4, w porównaniu do pozostałych trzech polimorfizmów [36].

Iwona Bojar et al. *Poziom prolaktyny i polimorfizm genu apolipoproteiny E a funkcje poznawcze kobiet po menopauzie.*

Wnioski

1. Wyższy poziom prolaktyny był związany z lepszymi wynikami w zakresie NCI, pamięci, pamięci werbalnej, szybkości psychomotorycznej i skupiania uwagi badanych kobiet po menopauzie.
2. Lepsze oceny NCI, szybkości psychomotorycznej oraz pamięci werbalnej uzyskały badane z wyższymi wartościami prolaktyny. Oceny pozostałych funkcji poznawczych nie były jednoznacznie związane z wartościami prolaktyny.
3. Nie można stwierdzić, iż posiadanie poszczególnych polimorfizmów APOE ma związek z wpływem prolaktyny na funkcje poznawcze w badanej grupie kobiet po menopauzie.

Oświadczenie autorów

1. Iwona Bojar – autor koncepcji i założeń pracy, analizy i interpretacji wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Dorota Raczkiwicz – zebranie materiału, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu.
3. Artur Wdowiak – współautor tekstu pracy, współautor protokołu, korekta i aktualizacja literatury.
4. Alfred Owoc – współautor założeń pracy, przygotowanie, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

Źródło finansowania:

Badania statutowe Zakładu Problemów Zdrowotnych Wieku Podeszłego IMW nr 12150.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Milewicz T, Krzysiek J, Rogatko I, [et al.]. Zmiany aktywności osi somatotropowej w trakcie sześciomiesięcznej przeskórnej podaży 17 β -estradliolu wraz z doustną podażą medroksyprogesteronu u kobiet po menopauzie. *Ginekol Pol.* 2011, 82 (04), 254-258.
2. Norberg J, Graff C, Almkvist O, [et al.]. Regional differences in effects of APOE ϵ 4 on cognitive impairment in non-demented subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011, 32 (2), 135-142.
3. Caselli RJ. Phenotypic differences between apolipoprotein E genetic subgroups: research and clinical implications. *Alzheimers Res Ther.* 2012, 4 (3), 20.
4. Mendel T, Gromadzka G. Apolipoprotein E (APOE) gene polymorphism and risk and prognosis in cerebral amyloid angiopathy - related haemorrhage. *Neural Neurochir Pol.* 2010, 44 (6), 591-597.
5. Nyholt DR, Yu CE, Visscher PM. On Jim Watson's APOE status: genetic information is hard to hide. *Eur J Hum Genet.* 2009, 17 (2), 147-149.
6. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, [et al.]. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2009, 66 (2), 216-225.
7. Scarmeas N, Luchsinger JA, Stern Y, [et al.]. Mediterranean diet and magnetic resonance imaging-assessed cerebrovascular disease. *Ann Neurol.* 2011, 69 (2), 257-268.
8. Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, [et al.]. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron.* 2008, 58 (5), 681-693.
9. Bell RD, Sagare AP, Friedman AE, [et al.]. Transport pathways for clearance of human Alzheimer's amyloid β peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007, 27 (5), 909-918.
10. Arbones-Mainar JM, Johnson LA, Altenburg MK, Maeda N. Differential modulation of diet-induced obesity and adipocyte functionality by human apolipoprotein E3 and E4 in mice. *Int J Obes (Lond).* 2008, 32 (10), 1595-1605.
11. Nathan BP, Barsukova AG, Shen F, [et al.]. Estrogen facilitates neurite extension via apolipoprotein E in cultured adult mouse cortical neurons. *Endocrinology.* 2004, 145 (1), 3065-3073.
12. Badowska-Kozakiewicz AM. Biologiczna rola prolaktyny. *Prz Menop* 2012, 4, 305-308.
13. Jarzabek-Bielecka G, Radomski D, Nowaczyk A, [et al.]. Analiza stężenia prolaktyny u dziewcząt bez cech endokrynopatii z zaburzeniami miesiączkowania i stresem w wywiadzie. *Gin Prakt.* 2010, 1, 46-53.
14. Tanner MJ, Hadlow NC, Wardrop R. Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 2011, 51 (4), 321-324.
15. Morcom AM, Bullmore ET, Huppert FA, [et al.]. Memory encoding and dopamine in the aging brain: a psychopharmacological neuroimaging study. *Cereb Cortex.* 2010, 20 (3), 743-757.
16. Ersche KD, Roiser JP, Lucas M, [et al.]. Peripheral biomarkers of cognitive response to dopamine receptor agonist treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2011, 214 (4), 779-789.
17. Magierska J, Magierski R, Sobow T, Kloszewska I. The Polish adaptation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and preliminary results of its clinical utility in the screening for cognitive impairment. Presented at ICAD Conference Poster 2008, Chicago.
18. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital-Signs. *Arch Clin Neuropsychol.* 2006, 21 (7), 623-643.
19. Yang YG, Kim JY, Park SJ, [et al.]. Apolipoprotein E genotyping by multiplex tetra-primer amplification refractory mutation system PCR in single reaction tube. *J Biotech.* 2007, 131 (2), 106-110.
20. Bojar I, Gustaw-Rothenberg K, Owoc A. Zaburzenia funkcji poznawczych po menopauzie - problem ciągle aktualny. *Prz Menopauz.* 2011, 10 (1), 68-72.
21. Bojar I, Wójcik-Fatla A, Owoc A, Lewiński A. Polymorphisms of apolipoprotein E (APOE) gene and cognitive functions of postmenopausal women, measured by battery of computer tests - Central Nervous System Vital Signs (CNS-VS). *Neuro Endocrinol Lett.* 2012, 33 (4), 385-392.
22. Henderson VW. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim Biophys Acta.* 2010, 1800 (10), 1077-1083.
23. Henderson VW. Cognition and cognitive aging. *Climacteric.* 2007, 10 (Suppl 2), 88-91.
24. Henderson VW. Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol.* 2008, 51 (3), 618-626.
25. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, [et al.], for the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011, 305 (13), 1305-1314.
26. Walker TL, Vukovic J, Koudijs MM, [et al.]. Prolactin stimulates precursor cells in the adult mouse hippocampus. *PLoS One.* 2012, 7 (9), e44371. doi: 10.1371/journal.pone.0044371.
27. Torner L, Karg S, Blume A, [et al.]. Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *J Neurosci.* 2009, 29 (6), 1826-1833.
28. Hyppä MT, Liira J, Makkonen R, [et al.]. Relation between central cerebral atrophy, memory defects and prolactin secretion. *Psychoneuroendocrinology.* 1982, 7 (2-3), 195-200.
29. Torner L, Tinajero E, Lajud N, [et al.]. Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats. *Behav Brain Res.* 2013, 252, 32-39.
30. Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci.* 2012, 126 (1), 73-85.
31. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.* 2001, 22 (6), 724-763.
32. Aalto S, Brück A, Laine M, [et al.]. Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 receptor ligand [11C]FLB 457. *J Neurosci.* 2005, 25 (10), 2471-2477.
33. Lumme V, Hirvonen MM, Ilonen T, [et al.]. Cortical dopamine D2/D3 receptors and verbal memory in man. *Neuroimage.* 2010, 51 (2), 918-922.
34. Morcom AM, Bullmore ET, Huppert FA, [et al.]. Memory encoding and dopamine in the aging brain: a psychopharmacological neuroimaging study. *Cereb Cortex.* 2010, 20 (3), 743-757.
35. Bodo C, Rissman EF. New roles for estrogen receptor beta in behavior and neuroendocrinology. *Front Neuroendocrinol.* 2006, 27 (2), 217-232.
36. Cetinkalp S, Karadeniz M, Erdogan M, [et al.]. Apolipoprotein E gene polymorphism and polycystic ovary syndrome patients in Western Anatolia, Turkey. *J Assist Reprod Genet.* 2009, 26 (1), 1-6.