

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Einfluß von Östradiol-17 β auf die Hirnentwicklung und seine Eigenschaften als Neuroprotektivum

Rao ML, Kölsch H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2002; 3 (2), 34-39

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Häufig Migräne?

Führen Sie ein Migränetagebuch und sprechen Sie mit Ihrem Neurologen.

Für das Migränetagebuch
Scan mich!



KOPF
KLAR

EINFLUSS VON ÖSTRADIOL-17 β AUF DIE HIRNENTWICKLUNG UND SEINE EIGENSCHAFTEN ALS NEURO- PROTEKTIVUM

M. L. Rao, H. Kölsch

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Bonn

Estradiol-17 β influences brain development and is a potential neuro-protectant

Summary

Estradiol-17 β is the most potent female sexual hormone. The mechanism of action of estradiol-17 β is mediated with and without receptors. Apart from its influence on primary and secondary sexual characteristics it influences during embryonal and fetal phase growth and development of the brain. Furthermore, it possesses neuro-protective properties, which are relevant for the course of schizophrenia in that the onset of schizophrenia of women is about 4 years later than that of men. With onset

of the menopause there is a second increase of the incidence for this disease in women.

With respect to progression and therapeutic response of schizophrenia there are pronounced sexual differences. In this respect the influence of the hormone on dopaminergic and serotonergic systems which are involved in schizophrenia points to its importance for the course of schizophrenia.

Keywords: female sex hormone, schizophrenia, neurotoxicity

EINFLUSS VON ÖSTROGENEN AUF DIE ENTWICKLUNG DES GEHIRNS

Frühere Beobachtungen sexueller Differenzierung des Gehirns weisen bereits darauf hin, daß sich ähnlich wie bei peripheren Organen das Gehirn bei Mangel an Geschlechtshormonen „weiblich“ entwickelt und die Gegenwart von Androgenen ein physiologisch „männliches“ Gehirn bedingt [1]. Diese Befunde werden durch Beobachtungen an kastrierten Tieren oder an Tieren, denen Androgene verabreicht werden, erhalten. Damit wird gezeigt, daß kastrierte Männchen Feminisierungserscheinungen aufweisen und Weibchen, die mit Androgenen behandelt werden, männliche Eigenschaften entwickeln [2, 3].

Weiterführende Experimente zeigen, daß sich der hormonelle Einfluß auf die Entwicklung des Gehirns doch noch sehr von diesem etablierten Modell unterscheidet. Damit ergibt sich auch, daß die hormonelle Manipulation das „weibliche“ Verhalten unterdrücken kann, ohne männliches Verhalten zu induzieren, d. h., es besteht somit ein Defeminisierungseffekt, der nicht notwendigerweise männliche Eigenschaften bedingt [1, 4]. Es wird weiterhin beobachtet, daß Östrogene für das männliche Gehirn eine entscheidende Rolle bei der Maskulinisierung spielen [5]. In diesem Zusammenhang berichtet Van der Schoot [6], daß ein neonataler Mangel von Östradiol-17 β zu einem späteren Zeitpunkt in adulten männlichen Ratten eine Defizienz hinsichtlich des kopulatorischen Verhaltens provoziert. Es liegt nahe anzunehmen, daß Östradiol-17 β auch bei der Organisation derjenigen Gehirnareale involviert ist, die das kopulatorische Verhalten steuern, und daß Abwesenheit oder Mangel von Östradiol-17 β zur Malfunktion während der Entwicklung dieser

ZUSAMMENFASSUNG

Östradiol-17 β besitzt unter den Östrogenen die höchste Potenz als weibliches Geschlechtshormon. Die Wirkung von Östradiol-17 β erfolgt sowohl rezeptorvermittelt als auch ohne Beteiligung von Rezeptoren. Neben seinem Einfluß auf primäre und sekundäre Geschlechtsmerkmale steuert es während der embryonalen und fötalen Zeit das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns. Weiterhin besitzt es neuroprotektive Eigenschaften, die wahrscheinlich für den zeitlichen Ablauf der Schizophrenie von Bedeutung sind. So liegt der Beginn der Schizophrenie bei Frauen etwa 4 Jahre später als bei Männern, und mit Beginn der Menopause ist eine zweite Phase der Zunahme der Inzidenz dieser Erkrankung zu verzeichnen. Weiters sind zahlreiche Geschlechtsunterschiede hinsichtlich Progression und Therapieantwort der Schizophrenie bekannt. Vor allem der Einfluß auf dopaminerge und serotonerge Systeme, die bei der Schizophrenie involviert

sind, weist auf die Bedeutung von Östradiol-17 β für den Verlauf der Schizophrenie hin. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002; 3 (2): 34–39.

EINLEITUNG

Klinische und experimentelle Befunde zeigen, daß steroidale Hormone die Gehirnstrukturen während der frühen Entwicklungsphase und während des gesamten Lebens eines Individuums beeinflussen. Dies betrifft insbesondere die Geschlechtshormone Östradiol-17 β und Testosteron. Die Einflußnahme erfolgt sowohl durch Änderung transkriptionaler und translationaler als auch post-translationaler Prozesse. Diese betreffen Transportmoleküle und Rezeptoren für Neurotransmitter, aber auch morphologische Veränderungen von Neuronen und Dendriten, die möglicherweise nicht transmittergesteuert sind. Im folgenden wird auf diese Prozesse eingegangen, soweit sie die Schizophrenie involvieren.

Areale führt. Holman et al. [7] berichten über den Einfluß von Östradiol-17 β , das in der kastrierten Wüstenspringmaus experimentell unterdrücktes Sexualverhalten wiederherstellt. Sie beobachten, daß die Implantation von Östradiol-17 β -benzoat in das mediale präoptische Areal von kastrierten Männchen sehr viel rascher männliches Kopulationsverhalten wieder rekonstituiert als Implantate von Testosteron. Es scheint, daß Testosteron zuerst zu Östradiol aromatisiert werden muß, bevor es Änderungen im physiologischen Verhalten induziert. Diese Beobachtungen weisen den Östrogenen während der Entwicklung des männlichen Gehirns eine große Bedeutung zu (Aromatisierungshypothese). Neuronale Zellen des Hypothalamus und des limbischen Areals synthetisieren das für die Katalysierung dieser Prozesse notwendige Cytochrom-P450-Enzym, nämlich CYP19. Dieses Enzym ist verantwortlich für die Synthese von Östrogenen aus Androstendion und Testosteron [8]. Die Aromatase wird auch im Kortex, im Hippokampus, in der Hypophyse und im Mittelhirn gefunden.

Die Konzentration der Östrogene ist in männlichen Embryonen signifikant höher als in weiblichen. Weiterhin üben Androgene ihre Wirkung bei der sexuellen Differenzierung im Gehirn von männlichen Mäusen nur zwischen Tag 15–17 der Gestation aus. Danach nimmt die Wirkung ab [5, 9]. Beyer (1999) zeigt, daß die Expression der Aromatase im Hypothalamus männlicher Mäuse gegenüber weiblichen Tieren erhöht ist. Am 15. Tag der Schwangerschaft bis zum 2. postnatalen Tag nimmt die Aromataseaktivität zu, und danach verringert sie sich wieder. Diese Ergebnisse deuten an, daß im Vergleich dazu die lokale Östrogensynthese im weiblichen Gehirn relativ niedrig ist. Also kann resümiert werden, daß sich die Östradiol-17 β -Konzentrationen bei männlichen und weiblichen Embryonen unterscheiden und daß eine erhöhte Östradiol-17 β -Konzen-

tration zur Entwicklung eines „männlichen“ Gehirns notwendig ist. Mütterliches Östradiol-17 β erreicht über das Blut den Embryo, und man fragt sich, wie der weibliche Embryo sich gegen die Maskulinisierung des Gehirns schützt. In weiblichen neugeborenen Ratten geschieht dies durch das alpha-Fetoprotein (AFP) [10], es bindet Östradiol-17 β und verhindert damit dessen Eintritt in das Neuron. Die AFP-Expression ist während der Embryogenese hoch und nimmt nach der Geburt dramatisch ab [11].

Hinsichtlich der Aromatisierungshypothese bleiben noch eine Reihe von Fragen ungelöst [5]:

1. Die Geschlechtsdifferenz bei der Synthese von Östradiol-17 β ist perinatal am höchsten, aber der sexuelle Dimorphismus kann bis zur 2. postnatalen Woche induziert werden, obwohl dann die Östradiol-17 β -Konzentration bei beiden Geschlechtern gleich niedrig ist.
2. Weiterhin wird sexueller Dimorphismus in Hirnregionen beobachtet, in welchen zwischen Männchen und Weibchen kein Unterschied bei der Synthese von Östradiol-17 β besteht.

Bis heute sind diese Fragen nicht klar beantwortet; daher wird spekuliert, daß Östradiol-17 β während der Embryogenese bereits morphologische Änderungen, die erst nach der Geburt zum Tragen kommen, initiiert, wenn die Östradiol-17 β -Konzentrationen bereits wieder absinken. Weiterhin ist auch möglich, daß die Sensitivität der Zellen durch unterschiedliche Expression des Östrogenrezeptors beeinflusst wird, d. h., die Östradiol-17 β -Konzentrationen sind zwar bei beiden Geschlechtern ähnlich, aber die Endorgan-Response differiert zwischen beiden Geschlechtern. Dies zeigt sich auch im präoptischen Areal von zwei Tage alten Ratten, hier ist die Östrogenrezeptor-mRNA im weiblichen Hirn höher als beim Männchen [12]. Prinzipiell besteht auch die Möglichkeit, daß Afferenzen aus Hirnregionen unterschiedlicher Östradiol-17 β -Konzentrationen in

andere Areale projizieren und geschlechtsspezifische Unterschiede bedingen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß nicht nur Östrogene, sondern auch Y-chromosomale Faktoren die Differenzierung auf geschlechtsspezifische Art beeinflussen [5].

Ein Review der Literatur faßt die zahlreichen Geschlechtsunterschiede verschiedener Hirnareale zusammen [13]. Morphologische Untersuchungen zeigen, daß sich die Gestalt des Corpus callosum bei Männern und Frauen unterscheidet [14]. Weiterhin ist der sexuell dimorphe Kern des präoptischen Areals bei Männern größer als bei Frauen; dieser Unterschied basiert auf der größeren Zahl neuronaler Zellen bei Männern. Weiterhin zeigt dieses Areal größere Geschlechtsunterschiede während des Alterungsprozesses, da sich die Zellzahl bei Frauen schneller ändert als bei altersgleichen Männern.

Der Hypothalamus ist die Hauptschaltstelle hormoneller Regulation; diese betrifft auch die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die am deutlichsten im paraventriculären und im suprachiasmatischen Nukleus ausgeprägt sind. Der suprachiasmatische Nukleus beherbergt die internen Uhren, die z. B. die zirkadianen Rhythmen der Konzentration von Aminosäurevorstufen der Neurotransmitter, von Neurotransmittern und Hormonen regulieren. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß diese Struktur auch morphologisch geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist. Es unterscheiden sich auch die zirkadianen Rhythmen einiger Hormone und Aminosäuren sowie von Neurotransmittern zwischen Männern und Frauen und zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten (z. B. die Acrophase, der tägliche Zeitpunkt der höchsten Konzentration eines Parameters; der Mesor, die durchschnittliche Tageskonzentration, die Amplitude, die Abweichung vom Mesor) [15–17]. Morphologische Untersuchungen

ergeben, daß die Neuronen der Wernicke-Region, also des Sprachzentrums im superioren temporalen Gyrus, bei Frauen mehr dendritische Verknüpfungen aufweisen und daß diese Dendriten bei Frauen länger sind als bei Männern [13]. Geschlechtsunterschiede der Myelinisierung der Axone werden auch im Corpus callosum beobachtet [18].

SCHIZOPHRENIE UND GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE BEI DER SCHIZOPHRENIE

Die oben berichteten Ergebnisse weisen auf die Änderungen in Hirnarealen hin, die für psychiatrische Erkrankungen von Bedeutung sind, wie solche im Corpus callosum sowie im paraventriculären und suprachiasmatischen Nukleus. Diese Areale sind besonders bei der Schizophrenie betroffen, z. B. nimmt die Größe des Corpus callosum mit fortschreitender Erkrankung ab [19, 20]. Ausgeprägte Geschlechtsunterschiede werden auch hier beobachtet und sind möglicherweise auf den Einfluß der Östrogene zurückzuführen. Häfner et al. [21] zeigen, daß das Ersterkrankungsalter von Männern bei 15 bis 24 Jahren liegt. Dies ist etwa 3 bis 4 Jahre früher als bei Frauen. Frauen weisen einen zweiten Anstieg der Inzidenz der Schizophrenie zwischen 45 und 54 Jahren auf, der mit der Menopause in Zusammenhang gebracht und bei Männern nicht beobachtet wird.

Riecher-Rössler et al. [22] finden niedrigere Östradiol-17 β -Serumkonzentrationen in schizophrenen Frauen verglichen mit gesunden. Die Konzentrationen von Serum-Östradiol-17 β korreliert mit dem Schweregrad der psychopathologischen Änderung in der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß Östradiol-17 β sowohl das dopaminerge als auch das

serotonerge System beeinflusst, die beide bei der Schizophrenie involviert sind. Östradiol-17 β reduziert die Sensitivität des Dopamin-D2-Rezeptors in neonatalen Ratten [21] und beeinflusst dadurch das dopamininduzierte Verhalten [23]. Des weiteren verringert Östradiol-17 β das Spleißen der Dopamin-D2-Rezeptor-RNA und die Gesamtmenge der Dopamin-D2-Rezeptor-cDNA [24, 25]. Östradiol-17 β erhöht die Expression und maximale Bindungskapazität des Serotonin-2A-Rezeptors [26], wohingegen die Expression und die Rezeptorbindung des Serotonin-1A-Rezeptors nach Östradiol-17 β -Behandlung verringert sind [27, 28]. Da dopaminerge und serotonerge Systeme bei der Schizophrenie involviert sind, moduliert Östradiol-17 β möglicherweise über erstere das zeitliche Auftreten der Schizophrenie.

Die Regulation der Sensitivität des Dopamin-D2-Rezeptorsystems kann bei Männern und Frauen unterschiedlich beeinflusst werden. Beobachtungen bei Nagern zeigen, daß die Östradiol-17 β -Behandlung die Dopamin-D2-Rezeptordichte in neonatalen weiblichen Ratten verringert. Jedoch berichten Kaasinen et al. [29], daß bei Frauen die Dopamin-D2-Rezeptordichte höher ist als bei Männern vergleichbaren Alters. Das Durchschnittsalter der Probanden war allerdings 56 Jahre, die Gruppe bestand also größtenteils aus Frauen in der Menopause, ein Zeitpunkt in dem Östrogenkonzentrationen niedrig sind.

Männer weisen häufiger als Frauen eine negative Symptomatik der Schizophrenie mit neuropathologischen Veränderungen auf, wohingegen der paranoide und disorganisierte Subtyp der Schizophrenie häufiger bei Frauen auftritt [30]. Weiterhin wird beobachtet, daß Frauen besser auf eine medikamentöse antipsychotische Therapie ansprechen als Männer. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, daß bei Positivsymptomatik die Therapiereponse besser ist

als bei der Negativsymptomatik [31]. Andererseits könnten auch ganz andere Faktoren, nämlich solche, die die Pharmakokinetik der Antipsychotika beeinflussen, hierbei eine Rolle spielen [32]. Frauen weisen beispielsweise eine langsamere Magenentleerung auf als Männer. Daher werden Antipsychotika von Frauen besser resorbiert als von Männern. Dies führt zu höheren Plasmaspiegeln, wie bei Clozapin beobachtet [33]. Die zerebrale Durchblutung ist bei Frauen besser als bei Männern, und dies betrifft damit auch die Verteilung der antipsychotischen Medikamente im Gehirn, die bei Frauen besser ist als bei Männern. Ein dritter Faktor, der die Resorption der Antipsychotika beeinflusst, ist der Anteil an Körperfett, der prozentual bei Frauen höher ist als bei Männern. Da antipsychotische Medikamente lipophil sind, ist ihre Speicherung effizienter, und dies schützt die Frauen während der medikamentenfreien Zeit.

Männer haben ein höheres Risiko, eine tardive Dyskinesie zu entwickeln, als altersgleiche prämenopausale Frauen [34]. Nach der Menopause steigt das Risiko der Frauen, an einer tardiven Dyskinesie zu erkranken, an. Auch dies ist ein möglicher Hinweis auf die protektive Rolle von Östradiol-17 β . Man nimmt an, daß die tardive Dyskinesie auf neurodegenerativen Veränderungen im Striatum beruht. Wenn also nach der Menopause die Östradiol-17 β -Konzentrationen abfallen, der protektive Einfluß abnimmt, sind die Zellen nicht mehr vor neurotoxischem Insult, der zum Zelltod führt, geschützt.

Die Wirkung einer Kombinationstherapie von Antipsychotika mit Östrogenen ist bis dato nur wenig untersucht. Frauen mit einem mittleren Alter von 25 Jahren, die zusätzlich zur Neuroleptikatherapie Östrogene erhielten, zeigten eine schnellere Verbesserung der psychotischen Symptomatik als Frauen ohne Östrogengabe [35]. Allerdings waren nach

Ende der Studie keine Unterschiede in der Gesundheit festzustellen. Eine weitere Studie belegt bei postmenopausalen Frauen, die zusätzlich zur Antipsychotikatherapie eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen erhielten, weniger negative Symptome, auch erhielten diese Patientinnen geringere tägliche Dosen an Antipsychotika. Für die Positivsymptomatik wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt [36]. Diese Studien belegen, daß die Komedikation mit Östrogenen die Wirkung der Antipsychotika positiv beeinflussen kann.

NEUROPROTEKTIVER EINFLUSS VON ÖSTROGENEN

Die obenerwähnten indirekten Hinweise erlauben den Schluß, daß Östrogenen, insbesondere Östradiol-17 β , ein neuroprotektiver Einfluß zukommt. *In-vivo*- und *In-vitro*-Ergebnisse zeigen, daß Östradiol-17 β die Zellen vor Zelltod aufgrund von Serumdeprivation, der Exposition gegenüber β -Amyloid, Exzitotoxinen und oxidativem Streß schützt [37, 38]. Wie vorher erwähnt, beruhen einige dieser neuroprotektiven Einflüsse von Östradiol-17 β auf seiner Bindung an den Östrogenrezeptor. Östradiol-17 β führt zu einer Zunahme der cAMP-Akkumulation in neuronalen Zellen. Dies wiederum erhöht die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB (cAMP-response-element-binding [39]). CREB ist bei Prozessen wie T-Zell-Entwicklung, Spermatogenese, der Regulation des Blutdrucks, dem Wachstum von Dendriten und der Expression von Neurotensin involviert. Ein Anstieg der Phosphorylierung von CREB ist mit einer erhöhten Resistenz gegenüber ischämischen Hirninsulten verbunden. CREB ist auch möglicherweise bei der Schizophrenie beteiligt, da es als Botenmolekül bei intrazellulären Signaltransduktionsprozessen involviert ist, die von dopaminergen und serotonergen Rezeptoren reguliert

werden. So kann z. B. der Dopamin-D2-Rezeptor CREB aktivieren. Zusätzlich zur Phosphorylierung durch cAMP wird CREB durch zwei Kinasen phosphoryliert, die MAP-Kinase und die CAM-Kinase; beide werden durch Östradiol-17 β reguliert [38]. Dies macht CREB zu einem Schlüsselfaktor bei östradiol-17 β -medierten Signaltransduktionseignissen [40]. Auch beim dendritischen Wachstum, der Expression von Neurotensin, bei der Neurotransmittersynthese und der neuronalen Depolarisation spielt Östradiol-17 β eine wichtige Rolle.

Die Östrogenbindung an den Östrogenrezeptor beeinflusst die Expression mehrerer Gene, wie die für die neurotrophen Faktoren, z. B. BDNF (brain-derived neurotrophic factor). BDNF steigert und erhält die Dopamin-D3-Rezeptorexpression. Darüber hinaus wird diskutiert, ob Polymorphismen im BDNF-Gen Entwicklungsprozesse, die für die Schizophrenie wichtig sind, beeinflussen [41, 42]. Weiterhin wird die Expression der Bcl-2-Familie, von Bcl-2 und Bcl-xl, ebenfalls durch Östradiol-17 β beeinflusst. Die Bcl-2-Familie umfaßt eine Reihe von Protoonkogenen, die beim apoptotischen Zelltod involviert sind. Bcl-2 und Bcl-xl haben antiapoptotische Eigenschaften, ihre Gene besitzen Östrogene-Response-Elemente in ihrer Promotorregion [38]. Die Behandlung mit Östradiol-17 β erhöht die Expression dieser Proteine und schützt dadurch vor dem Zelltod [43, 44]. Bcl-2 ist wahrscheinlich bei der Schizophrenie involviert, aber die Rolle des Bcl-xl ist bei dieser Erkrankung noch nicht untersucht worden [45].

Für andere Wirkungsweisen von Östradiol-17 β werden Reaktionsmechanismen beschrieben, die keine Rezeptorbindung involvieren. Östradiol-17 β moduliert die Konzentration des intrazellulären Kalziums, es besitzt antioxidative Eigenschaften, moduliert die Na⁺/K⁺-ATPase, moduliert die Membranfluidität, die die Eigenschaften der Ionenkanäle steuert; es aktiviert den Transkriptionsfaktor

NF κ B und beeinflusst die Expression von Apolipoprotein E [46]. Die zuletzt erwähnten vier Mechanismen sind noch nicht aufgeklärt.

Kalzium spielt beim Zelltod eine kritische Rolle, indem eine Zunahme der intrazellulären Kalziumkonzentration zu einer Aktivierung mehrerer Endonukleasen führt, die beim DNA-Abbau involviert sind, wie beispielsweise die Protease Calpain, die die Proteolyse des Zytoskeletts bewirkt [47–49]. Östradiol-17 β scheint die Konzentration von Kalzium aufrechtzuerhalten und verhindert dadurch den Zelltod. Der genaue Reaktionsmechanismus von Östradiol-17 β hinsichtlich intrazellulärer Kalziumkonzentrationen ist noch nicht aufgeklärt, aber Östradiol-17 β moduliert die intrazellulären Kalziumkonzentrationen offensichtlich durch Interaktion mit den Glutamatrezeptoren, wie NMDA- und AMPA-Rezeptor [50]. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß glutamaterge Dysfunktion bei der Schizophrenie postuliert wird [51, 52]. Substanzen, die die NMDA-Rezeptorfunktion verstärken, wie z. B. Glyzin, d-Serin und d-Cykloserin, verringern Negativsymptomatik und kognitive Defizite von Patienten mit chronischer Schizophrenie, die Neuroleptika erhalten [53].

Die östradiol-17 β -bedingte Neuroprotektion beruht auch auf der antioxidativen Wirkung dieses Hormons. Oxidativer Streß ist möglicherweise bei der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt, da bei Patienten im Blut eine Verringerung der antioxidativen Kapazität und eine Zunahme der Produktion von Lipidperoxydationsprodukten beobachtet wird [54, 55].

Die meisten Studien zur antioxidativen Wirkung von Östradiol-17 β arbeiten in einem unphysiologischen Konzentrationsbereich von 1–10 μ mol/l. Die Arbeiten von Gridley et al. [56] zeigen aber auch, daß Neuroblastomzellen in Kultur, die auf β -Amyloid mit Zelltod reagieren, durch Östradiol-17 β im nanomolaren Konzen-

trationsbereich als Antioxidans gegen das Toxin geschützt werden. Unsere eigene Arbeitsgruppe beobachtete ebenfalls, daß Östradiol-17 β im nanomolaren Konzentrationsbereich wirksam ist. Neuronale Zellen, die mit einem neurotoxischen Oxysterol (24-Hydroxy-Cholesterin) behandelt werden und dabei zum größten Teil degenerieren, werden in Gegenwart von Östradiol signifikant vor dem Zelltod bewahrt [57]. Unsere Untersuchungen belegen, daß die Neurotoxizität von 24-Hydroxy-Cholesterin hauptsächlich auf der Bildung freier Radikale beruht und die neuroprotektive Wirkung von Östradiol-17 β daher vermutlich auf seine antioxidativen Eigenschaften zurückzuführen ist.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Aus dem oben Gesagten ergibt sich, daß Östradiol-17 β einen entscheidenden neuroprotektiven Einfluß hinsichtlich neuronaler Zellen besitzt. Möglicherweise ist dies auch relevant für die Entwicklung der Supersensitivität bei der Schizophrenie. Die meisten Ergebnisse hierzu werden indirekt am Tiermodell und mit Hilfe von Zelllinien erhalten. Unterschiede sind zum Teil speziesbedingt. Die Ergebnisse weisen auf eine erhebliche Beeinflussung der neuronalen Entwicklung durch Östradiol-17 β , sie unterstützen die Vermutung, daß die Geschlechtsdifferenz – männlich/weiblich – einen großen Einfluß auf die Gehirnentwicklung besitzt. Andererseits besitzt Östradiol-17 β neuroprotektive Eigenschaften, die unterschiedliche Reaktionswege betreffen. So beeinflusst es die Expression von Dopamin- und Serotoninrezeptoren, wirkt neuroprotektiv und ist möglicherweise daher auch bei der Schizophrenie involviert. Es hat Eigenschaften, die weit über seine Funktion als Geschlechtshormon hinaus zum Tragen kommen. Aufgrund dieser Befunde erscheint es sinnvoll, bei Frauen mit Schizophrenie die spezifische Therapie durch die zusätzli-

che Gabe weiblicher Sexualhormone zu erweitern. Dabei ist zu beachten, daß langfristige Östrogenmonotherapie Endometriumkarzinome begünstigt, kombinierte Östrogen-Gestagen-Therapie dieses Risiko aber vermeidet und gegenüber unbehandelten Frauen eher senkt. Bei nichthysterektomierten Frauen ist deshalb die kombinierte Gabe beider Hormone seit Jahrzehnten Standardtherapie [58]. Die umstrittene Annahme, daß Östrogene und Gestagene das Mammakarzinomrisiko geringfügig steigern sollen, basiert lediglich auf epidemiologischen Observationsstudien [59, 60] und wird derzeit kontrovers diskutiert. Die Klärung dieser Problematik wird von mehreren gegenwärtig laufenden randomisierten und placebokontrollierten Studien erwartet, aus denen erste Ergebnisse bis gegen Ende dieses Jahrzehnts (2010) vorliegen sollen. Maßgeblich für die Indikation zur Sexualhormontherapie sollte deshalb der therapeutische Nutzen sein, den die individuelle Patientin im Vergleich zum potentiellen Risiko erwarten kann.

Danksagung: Wir danken Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Nocke für die kritische Durchsicht des Manuskripts und seine hilfreichen Kommentare.

Literatur:

1. Fitch RH, Denenberg VH. A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behav Brain Sci* 1998; 21: 311–27.
2. Dorner G, Docke F, Gotz F. Male-like sexual behaviour of female rats with unilateral lesions in the hypothalamic ventromedial nuclear region. *Endokrinologie* 1975; 65: 133–7.
3. D'Occhio MJ, Brooks DE. Effects of androgenic and oestrogenic hormones on mating behaviour in rams castrated before and after puberty. *J Endocrinol* 1980; 86: 403–11.
4. Hutchison JB, Wozniak A, Beyer C, Karolczak M, Hutchison RE. Steroid metabolising enzymes in the determination of brain gender. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 85–96.
5. Beyer C. Estrogen and the developing mammalian brain. *Anat Embryol (Berl)* 1999; 199: 379–90.
6. van der Schoot P. Effects of dihydrotestosterone and oestradiol on sexual differentiation in male rats. *J Endocrinol* 1980; 84: 397–407.

7. Holman SD, Hutchison RE, Hutchison JB. Microimplants of estradiol in the sexually dimorphic area of the hypothalamus activate ultrasonic vocal behavior in male Mongolian gerbils. *Horm Behav* 1991; 25: 531–48.
8. Lephart ED. A review of brain aromatase cytochrome P450. *Brain Res Brain Res Rev* 1996; 22: 1–26.
9. Hutchison JB, Beyer C, Hutchison RE, Wozniak A. Sexual dimorphism in the developmental regulation of brain aromatase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 307–13.
10. Raynaud JP, Mercier-Bodard C, Baulieu EE. Rat estradiol binding plasma protein (EBP). *Steroids* 1971; 18: 767–88.
11. Ali M, Sahib MK. Changes in alpha-fetoprotein and albumin synthesis rates and their levels during fetal and neonatal development of rat brain. *Brain Res* 1983; 282: 314–7.
12. DonCarlos LL, Handa RJ. Developmental profile of estrogen receptor mRNA in the preoptic area of male and female neonatal rats. *Brain Res Brain Res Rev* 1994; 79: 283–9.
13. Suppran T, Kalus P. Sexual dimorphism of the human brain – A review of the literature. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1996; 64: 382–9.
14. Kawata M. Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Res* 1995; 24: 1–46.
15. Rao ML, Strebel B, Halaris A, Gross G, Bräunig P, Huber G, Marler M. Circadian rhythm of vital signs, norepinephrine, epinephrine, thyroid hormones, and cortisol in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995; 57: 21–39.
16. Rao ML, Gross G, Strebel B, Halaris A, Huber G, Bräunig P, Marler M. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 151–63.
17. Rao ML, Gross G, Halaris A, Huber G, Marler M, Strebel B, Bräunig P. Hyperdopaminergia in schizophreniform psychosis: a chronobiological study. *Psychiatry Res* 1993; 47: 187–203.
18. Aboitiz F, Rodriguez E, Olivares R, Zaidel E. Age-related changes in fibre composition of the human corpus callosum: sex differences. *Neurpt* 1996; 7: 1761–4.
19. Saugstad LF. The maturational theory of brain development and cerebral excitability in the multifactorially inherited manic-depressive psychosis and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 1994; 18: 189–203.
20. Downhill JE, Jr., Buchsbaum MS, Wei T, Spiegel-Cohen J, Hazlett EA, Haznedar MM, Silverman J, Siever LJ. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2000; 42: 193–208.
21. Häfner H, Riecher-Rössler A, an der Heiden W, Maurer K, Fatkenheuer B, Löffler W. Generating and testing a causal explana-

- tion of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med* 1993; 23: 925–40.
22. Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994; 20: 203–14.
23. Häfner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991; 38: 125–34.
24. Guivarch D, Vincent JD, Vernier P. Alternative splicing of the D2 dopamine receptor messenger ribonucleic acid is modulated by activated sex steroid receptors in the MMQ prolactin cell line. *Endocrinology* 1998; 139: 4213–21.
25. Kukstas LA, Domec C, Bascles L, Bonnet J, Verrier D, Israel JM, Vincent JD. Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2415 and D2444, in two types of lactotroph each characterised by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids. *Endocrinology* 1991; 129: 1101–3.
26. Sumner BE, Fink G. Testosterone as well as estrogen increases serotonin2A receptor mRNA and binding site densities in the male rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 59: 205–14.
27. Pecins-Thompson M, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of serotonin-1A autoreceptor messenger RNA expression in the dorsal raphe of rhesus macaques. *Neuroscience* 1999; 89: 267–77.
28. Raap DK, DonCarlos L, Garcia F, Muma NA, Wolf WA, Battaglia G, Van de Kar LD. Estrogen desensitizes 5-HT(1A) receptors and reduces levels of G(z), G(i1) and G(i3) proteins in the hypothalamus. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1823–32.
29. Kaasinen V, Nagren K, Hietala J, Farde L, Rinne JO. Sex differences in extrastriatal dopamine d(2)-like receptors in the human brain. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 308–11.
30. Goldstein JM, Link BG. Gender and the expression of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1988; 22: 141–55.
31. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, Chakos M, Koren A, Jody D, Kane J. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 698–703.
32. Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophr Bull* 1990; 16: 185–94.
33. Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann MW. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 36–40.
34. van Os J, Walsh E, van Horn E, Tattan T, Bale R, Thompson SG. Tardive dyskinesia in psychosis: are women really more at risk? UK700 Group. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 288–93.
35. Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res* 1996; 20: 247–52.
36. Lindamer LA, Buse DC, Lohr JB, Jeste DV. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with schizophrenia: positive effect on negative symptoms? *Biol Psychiatry* 2001; 49: 47–51.
37. Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18: 347–58.
38. Vedder H, Anthes N, Stumm G, Würz C, Behl C, Krieg JC. Estrogen hormones reduce lipid peroxidation in cells and tissues of the central nervous system. *J Neurochem* 1999; 72: 2531–8.
39. Haus-Seuffert P, Meisterernst M. Mechanisms of transcriptional activation of cAMP-responsive element-binding protein CREB. *Mol Cell Biochem* 2000; 212: 5–9.
40. Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, Okubo T, Shiraishi H. Novel variants in the promoter region of the CREB gene in schizophrenic patients. *J Hum Genet* 1999; 44: 428–30.
41. Krebs MO, Guillin O, Bourdell MC, Schwartz JC, Olie JP, Poirier MF, Sokoloff P. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 558–62.
42. Wassink TH, Nelson JJ, Crowe RR, Andreasen NC. Heritability of BDNF alleles and their effect on brain morphology in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999; 88: 724–8.
43. Garcia-Segura LM, Cardona-Gomez P, Naftolin F, Chowen JA. Estradiol upregulates Bcl-2 expression in adult brain neurons. *Neurpt* 1998; 9: 593–7.
44. Zheng XL, Hendry WJ, III. Neonatal diethylstilbestrol treatment alters the estrogen-regulated expression of both cell proliferation and apoptosis-related proto-oncogenes (*c-jun*, *c-fos*, *c-myc*, *bax*, *bcl-2*, and *bcl-x*) in the hamster uterus. *Cell Growth Differ* 1997; 8: 425–34.
45. Jarskog LF, Gilmore JH, Selinger ES, Lieberman JA. Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 641–50.
46. Stone DJ, Rozovsky I, Morgan TE, Anderson CP, Finch CE. Increased synaptic sprouting in response to estrogen via an apolipoprotein E-dependent mechanism: Implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1998; 18: 3180–5.
47. Berridge MJ, Bootman MD, Lipp P. Calcium – a life and death signal. *Nature* 1998; 395: 645–8.
48. James T, Matzelle D, Bartus R, Hogan EL, Banik NL. New inhibitors of calpain prevent degradation of cytoskeletal and myelin proteins in spinal cord in vitro. *J Neurosci Res* 1998; 51: 218–22.
49. Walker PR, Sikorska M. New aspects of the mechanism of DNA fragmentation in apoptosis. *Biochem Cell Biol* 1997; 75: 287–99.
50. Pozzo-Miller LD, Inoue T, Murphy DD. Estradiol increases spine density and NMDA-dependent Ca²⁺ transients in spines of CA1 pyramidal neurons from hippocampal slices. *J Neurophysiol* 1999; 81: 1404–11.
51. Coyle JT. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 3: 241–53.
52. Bunney BG, Bunney WE, Carlsson A. Schizophrenia and glutamate. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1995; 1205–14.
53. Javitt DC. Treatment of negative and cognitive symptoms. *Curr Psychiatry Rep* 1999; 1: 25–30.
54. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 66–73.
55. Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1512–5.
56. Gridley KE, Green PS, Simpkins JW. Low concentrations of estradiol reduce beta-amyloid (25–35)-induced toxicity, lipid peroxidation and glucose utilization in human SK-N-SH neuroblastoma cells. *Brain Res* 1997; 778: 158–65.
57. Kölsch H, Ludwig M, Lütjohann D, Rao ML. Neurotoxicity of 24-hydroxycholesterol, an important cholesterol elimination product of the brain, may be prevented by vitamin E and estradiol-17 β . *J Neural Transm* 2001; 108: 475–88.
58. Nocke W. Erhöht postmenopausale Östrogen-Gestagen-Substitution das Endometriumkarzinom-Risiko? *Klinik und Forschung* 1997; 3: 23–8.
59. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
60. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)