



Östrogen und die Synapsen im Hippocampus



Von Catherine S. Woolley

Mein Interesse an der Plastizität der neuronalen Verschaltungen im Gehirn wurde ganz einfach geweckt, als ich zum ersten Mal Neuronen durch ein Mikroskop betrachtete. Von 1987 bis 1993 arbeitete ich an der Rockefeller University bei Bruce McEwen an meiner Dissertation. McEwens Labor war ein geschäftiger Ort,

ein Spiegel seiner Energie und seines Enthusiasmus, voller Menschen und Ideen und vielen verschiedenen Projekten. Alles war darauf ausgerichtet, mehr darüber in Erfahrung zu bringen, wie Steroidhormone sich auf unser Gehirn auswirken. Ich hatte das große Glück, dort Elizabeth Gould zu treffen, die 1989 als promovierte wissenschaftliche Mitarbeiterin in dieses Labor kam. Liz meinte, ich müsse meine Kenntnisse über die Verschaltungen im Gehirn verbessern, und gab mir als Arbeitsgrundlage eine Reihe Golgi-gefärbter Hirnschnitte. In Golgi-gefärbtem Gewebe ist ein kleiner Anteil der Neuronen und Glia mit einem dunklen Niederschlag gefärbt (Silbernitrat), durch den man die Struktur einzelner Zellen in feinen Details sichtbar machen kann. Mithilfe dieser Färbung beschrieb der große spanische Neurohistologe Cajal weite Teile der Gehirnentwicklung und leitete, was noch erstaunlicher ist, wesentliche Prinzipien der Gehirnfunktion korrekt ab – und das alles lediglich aufgrund der Beobachtung der Formen und Anordnungen von Neuronen! Diese Geschichte faszinierte mich ebenso wie die Schönheit der Golgi-gefärbten Neuronen und Glia.

Die Hirnschnitte, die ich von Liz zur Untersuchung erhielt, stammten von weiblichen Ratten, die für eine Erfor-

schung der Östrogenwirkung im Hypothalamus mit Östrogenen behandelt worden waren. Zufällig enthielten diese Schnitte auch den Hippocampus, weil er sich bei der Ratte auf der gleichen Höhe befindet. Besonders zu interessieren begannen mich die dendritischen Dornfortsätze an den Neuronen des Hippocampus. Dabei handelt es sich um winzige Fortsätze auf den Neuronen, an denen sich die exzitatorischen synaptischen Verbindungen ausbilden (Abb.). Viele Stunden schaute ich begeistert durchs Mikroskop, betrachtete die Muster der dendritischen Dornen im Hippocampus und dachte über die Infrastruktur der Informationsverarbeitung im Gehirn nach. Ich begann mich zu fragen, wie plastisch diese Infrastruktur wohl sei.

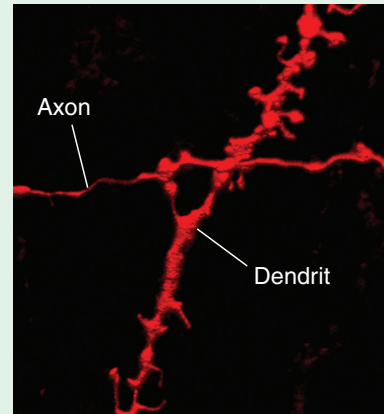
Eine überraschende Antwort auf diese Frage erhielt ich, als ich zusammen mit Liz die Dichte der dendritischen Dornfortsätze auf Neuronen aus dem Hippocampus von Ratten mit hohem Östrogenspiegel mit denen von Ratten mit niedrigem Östrogenspiegel verglich. Wie wir feststellten, erhöhte sich durch Östrogen die Dichte der Dornen, sowohl durch Hormonbehandlung als auch durch die natürlichen Schwankungen des Hormonspiegels während des Sexualzyklus. Als Nächstes konnte ich durch elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen, dass Dichte und Zahl exzitatorischer Synapsen durch Östrogen parallel zur Zahl der dendritischen Dornfortsätze zunehmen. Diese Anfang der 1990er-Jahre veröffentlichten Ergebnisse waren insofern überraschend, als zu diesem Zeitpunkt nur wenige Neurowissenschaftler glaubten, dass die Bildung und Zerstörung von Synapsen Teil der normalen Gehirnfunktion bei Erwachsenen sein könnten. Man dachte, die Verschaltungen im erwachsenen Gehirn seien weitgehend „fest programmiert“. Zudem ging man nicht davon aus, dass der Hippocampus viele Östrogenrezeptoren enthält.

Man konnte sich nicht vorstellen, dass Sexualhormone wie Östrogene eine wichtige Rolle im Hippocampus spielen, der für Lernen und Gedächtnis sowie bei Epilepsie von Bedeutung ist. Eine Ausnahme dieser Ansicht bildete die klassische Arbeit von Terasawa und Timiras. Sie hatten in den 1960er-Jahren gezeigt, dass der Schwellenwert für epileptieartige Krampfkaktivität im Hippocampus ebenfalls auf Östrogen beruht und während des Zyklus schwankt. Bemerkenswerterweise korrelierte die östrogeninduzierte Krampfanfälligkeit exakt mit der von uns beobachteten Zunahme der Synapsenzahl.

Als nächster Schritt mussten nun die funktionellen Folgen der durch Östrogen ausgelösten strukturellen Plastizität erforscht werden, um herauszufinden, ob eine Verbindung mit Epilepsie besteht. Um nach meiner Promotion weitere Erfahrungen zu sammeln, wechselte ich an die University of Washington zu Philip Schwartzkroin. Sein Labor war ziemlich stark darauf ausgerichtet, anatomische und elektrophysiologische Ansätze in der Epilepsieforschung miteinander zu kombinieren. Durch meine Arbeit mit Phil konnte ich bestätigen, dass die mit erhöhter Östrogenkonzentration korrelierte Zunahme der Anzahl dendritischer Dornfortsätze und Synapsen bei Ratten tatsächlich auch mit einer zunehmenden Empfindlichkeit für einen exzitatorischen synaptischen Input einhergeht, insbesondere für einen durch Glutamatrezeptoren vom NMDA-Typ vermittelten Input. Außerdem verbesserte ich meine Fähigkeiten in der elektronenmikroskopischen Untersuchung von Serienschritten. Mithilfe dieser Technik fand ich heraus, dass die östrogeninduzierten dendritischen Dornfortsätze das Muster der synaptischen Konnektivität im Hippocampus derart verändern, dass ein synchrones Feuern der Neuronen ermöglicht wird – ein wesentlicher Faktor bei der Krampfkaktivität.

Inzwischen habe ich mein eigenes Labor an der Northwestern University und erforsche zusammen mit meinen

Studenten weiter, wie Hormone die synaptischen Verbindungen im Gehirn beeinflussen – von den molekularen Mechanismen bis zu den funktionellen Folgen. Wie sich herausgestellt hat, wirkt sich Östrogen sehr viel umfassender und vielgestaltiger auf die Neuronen und Synapsen des Hippocampus aus als nach den frühen Studien in den 1990er-Jahren vermutet. Jeder neue Schritt bei unseren weiteren Forschungen lässt uns immer wieder staunen, wie effektiv Hormone die Plastizität der Verschaltungen im Gehirn antreiben und damit die Gehirnfunktion ändern und das Verhalten steuern.



Konfokales mikroskopisches Bild eines fluoreszenzmarkierten Dendriten und Axons aus dem menschlichen Hippocampus. Eine verdickte Region am Axon kommt mit einem dendritischen Dornfortsatz in Kontakt,

wodurch es mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer Synapse kommt. (Mit freundlicher Genehmigung von Catherine S. Woolley.)