

Neuroprotektive Aktivitäten von Estrogen

Das weibliche Sexualhormon Estrogen (17β -Estradiol) reguliert die Prozesse bei der Geschlechtsdifferenzierung und -reifung. Diese Aktivitäten vermitteln intrazelluläre Estrogenrezeptoren, die als Signalfaktoren in den Zellkern wandern und dort die Transkription estrogenabhängiger Gene regulieren. Estrogenrezeptoren kommen im gesamten menschlichen Organismus vor, insbesondere auch im zentralen und peripheren Nervensystem. Die hormonellen Aktivitäten von Estrogen sind somit nicht auf die primären und sekundären Geschlechtsorgane beschränkt, sondern umfassen ebenso verschiedene Regionen des Gehirns.

Eine Reihe experimenteller Befunde bestätigen eine neuroprotektive Funktion von Estrogen, wobei ein Teil des Nervenzellschutzes durch Hormonrezeptoren vermittelt wird, ein weiterer Teil sich jedoch auf rezeptorunabhängige protektive Effekte zurückführen lässt. Außerdem wirkt 17β -Estradiol als potentes phenolisches Antioxidans und schützt Nervenzellen vor oxidativem Stress, einem zentralen Phänomen einer Reihe neurodegenerativer Erkrankungen des Menschen.

Estrogen: ein aromatisches Steroid

Zu den Estrogenen gehören das 17β -Estradiol, Estriol und Estron. Das biologisch aktivste Estrogen und gleichzeitig der wichtigste Vertreter seiner Klasse ist das 17β -Estradiol. Ausgangsstoff der Estrogen-Biosynthese ist Cholesterin, welches über die Zwischenstufen Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Testosteron in Estradiol umgewandelt wird (Abbildung 1).

Während Estrogene vor der Menopause der Frau hauptsächlich in spezialisierten Geweben der Eierstöcke (in den Granulosazellen der Ovarien) synthetisiert werden, erfolgt dies nach der Menopause überwiegend in den Fettgeweben. Der Estrogenspiegel sinkt nach der Menopause sehr stark ab, was bei der Frau zu einer Reihe von altersbedingten physiologischen Veränderungen führt. Auch die nach der Menopause erhöhte Häufigkeit von Erkrankungen wie der Osteoporose, der Arteriosklerose und der Alzheimerschen Krankheit wird mit dem physiologischen Estrogenverlust ursächlich in Verbindung gebracht.¹⁾ Auch Männer haben einen physiologischen Estrogenspiegel, wobei das Gehirn die wichtigste Estrogenquelle darstellt.

Testosteron kann in verschiedenen Geweben des Körpers in 17β -Estradiol umgewandelt werden, und etliche der für Testosteron bekannten hormonellen Effekte werden intrazellulär in Wahrheit durch vor Ort daraus erzeugtes Estrogen vermittelt. Estradiol entsteht aus Testosteron durch die Aromatase-Reaktion (in Abbildung 1 eingerahmt). Diese Umwandlung kommt nur bei Vertebraten vor und ist biochemisch gesehen ein höchst ungewöhnlicher Weg zur Bildung eines benzolisch aromatischen Systems aus einem aliphatischen Ausgangszyklus. Er unterscheidet sich diesbezüglich fundamental von dem Standardstoffwechselweg, der zur Phenylalanin und Tyrosin führt (dem Shikimisäureweg).

17β -Estradiol aktiviert intrazelluläre Estrogenrezeptoren

Estrogen bindet an spezifische intrazelluläre Rezeptorproteine, die zugleich Transkriptionsfaktoren sind. Zwei verschiedene Estrogenrezeptoren sind bisher bekannt, Estrogenrezeptor α und β (ER α und ER β). Ihre Gene liegen auf unterschiedlichen Chromosomen. Beide Rezeptorformen gehören zur Superfamilie der kerntranslozierenden Rezeptoren und zeichnen sich durch eine definierte Domänenstruktur aus.²⁾ Bindet 17β -Estradiol an die Estrogenrezeptoren, wandert der Ligand-Rezeptorkomplex in den Zellkern. Dort binden diese Komplexe als Rezeptordimere an spezielle DNA-Sequenzen, den Estrogen-responsiven Elementen (EREs; Abbildung 2). EREs liegen in der Promoterregion verschiedenster Gene, deren Transkription durch die Anbindung des Rezeptordimers induziert wird. Eine ganze Reihe von Estrogeneffekten werden in dieser Weise auf genomischer Ebene vermittelt: Diesen direkt transkriptionellen Wirkmechanismus des Estrogens bezeichnet man auch als „klassisch genomisch“.³⁾

Estrogene induzieren auch in neuronalen Geweben die Transkription einer ganzen Reihe von Genen. Von diesem Mechanismus werden indirekt genomische sowie nicht-genomische Neuroaktivitäten unterschieden. Letztere sind von der Aktivität spezifischer Estrogenrezeptoren unabhängig und können demnach auch in solchen Geweben auftreten, die keine Rezeptoren exprimieren.

Neuroaktivitäten des Estrogens auf genomischer Ebene

Direkte Modulation der Transkription

Die beiden bekannten Estrogenrezeptoren ER α und ER β sind im Säugergehirn sehr variabel exprimiert. Eine Gehirnregion mit einer bekanntermaßen hohen Rezeptorexpression ist der Hypothalamus. Dieser vermittelt als endokrines Gewebe die Ausschüttung verschiedener weiterer Hormone (z. B. Corticotropin-releasing-Hormon, Vasopressin u. a.) und

steuert die sexuelle Differenzierung sowie das Sexualverhalten des erwachsenen Organismus. Prominente extrahypothalamische Gehirnregionen, die Estrogenrezeptoren exprimieren, sind cholinerge, serotonerge sowie catecholaminerge Neurone. Darüberhinaus finden sich Rezeptoren im Hippocampus, eine Gehirnstruktur, die für kognitive Prozesse sowie für Lernen und Gedächtnis entscheidend ist. Weiterhin findet man Estrogenrezeptoren im Rückenmark, in Gliazellen des Gehirns sowie in endothelialen Zellen der Blut-Hirn-Schranke.^{4,5)} Der Hippocampus ist eine sehr vulnerable Gehirnregion, die bei chronischen sowie akuten neurodegenerativen Prozessen (z. B. der Alzheimerschen Krankheit und dem Schlaganfall) stark betroffen ist. Während der ER α in bestimmten Regionen des Hippocampus nur schwach exprimiert ist, zeigt der erst seit wenigen Jahren bekannte ER β dort eine sehr starke Expression. Die beiden Subtypen kommen in hippocampalen Neuronen zum Teil auch zusammen vor.

Die Aktivierung der Estrogenrezeptoren im Säugerhirn führt zu genomischen Langzeiteffekten, reguliert beispielsweise zentrale Schritte der neurozellulären Entwicklung, beeinflusst aber auch die Plastizität der differenzierten Nervenzellen und vermittelt Schutz vor altersassoziierten Veränderungen, welche die kognitiven Leistungen verringern. Somit sind Estrogene auch im adulten Gehirn an entscheidenden Prozessen für die Aufrechterhaltung der Funktionalität beteiligt; eine Erkenntnis, die sich erst in neuerer Zeit durchgesetzt hat.⁶⁾

Im Hippocampus erhöhen Estrogene die Zahl der Synapsen in den Neuronen, die Dichte der synaptischen Verzweigungen, und verstärken die hippocampale Langzeitpotenzierung (long term potentials), die als eine biophysikalische Erscheinungsform des hippocampalen Gedächtnisses gilt.⁷⁾ Estrogene stimulieren auch das Auswachsen von signalintegrierenden Neuriten und somit die Spreitung der neuronalen Fortsätze, und schließlich steigern sie auch die Expression neurotropher Faktoren (z. B. nerve growth factor, NGF) und deren Rezeptoren. Weiterhin verstärkt Estrogen die Synthese des zentralen Neurotransmitters Acetylcholin.

Estrogene werden außerdem verantwortlich gemacht für die signifikanten Geschlechtsunterschiede im Ausmaß des Gehirnschadens etwa bei der Ischämie (wie beim Schlaganfall) und bei den kompensatorischen Prozessen nach Gehirnläsionen und nach chronischem Stress. In verschiedenen Paradigmen zeichnen sich neuronale Gewebe weiblicher Tiere durch eine verringerte Vulnerabilität aus.⁸⁾ Darüberhinaus verringern Estrogene (beispielsweise in Form einer postmenopausalen Estrogen-Substitutionstherapie) bei Frauen die Häufigkeit, an der Alzheimerschen Krankheit sowie an Depressionen zu erkranken.

Die genetischen Programme, welche die protektiven Aktivitäten von Estrogen vermitteln, sind nur wenig bekannt. Die Promotoren der Gene verschiedener Nervenwachstumsfaktoren (Neurotrophine), wie etwa des BDNF (brain derived neurotrophic factor), enthalten EREs, so daß Estrogene die Transkription von BDNF direkt induzieren. Ein Teil der neuroprotektiven Aktivität des Estrogen könnte somit außer durch NGF auch durch BDNF vermittelt werden. Ebenso beeinflusst Estrogen die Transkription des Anti-Apoptose-Gens bcl-2, welches den möglicherweise fehlgeleiteten programmierten Zelltod unersetzlicher neuronaler Zellen verhindern kann.

Auf der anderen Seite kann Estrogen nicht nur die Transkription bestimmter Gene induzieren, sondern auch supprimieren. Im Zusammenhang mit Neuroprotektion ist die Suppression der Expression des pro-apoptotischen Gens bad durch Estrogen von Bedeutung. Insgesamt sind jedoch nur relativ wenige estrogenregulierte protektive Gene bekannt. Ein Forschungsschwerpunkt der Autoren ist die Isolierung neuer neuroprotektiver Gene, deren Transkription durch Estrogene reguliert wird. Ziel ist es hierbei, solche Zielgene zu finden, die für die Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen von pharmazeutischem Nutzen sein könnten.

Indirekte Modulation der Transkription – Interferenz mit anderen intrazellulären Signalwegen

Neben der direkten Modulation der Transkription (Induktion und Suppression) von Estrogen-Zielgenen, die EREs tragen, kann auch die Expression solcher Zielgene durch Estrogene beeinflusst werden, die primär durch andere Transkriptionsfaktoren reguliert werden. Dies ist durch eine Wechselwirkung der durch Estrogene aktivierten Estrogenrezeptoren mit verschiedenen intrazellulären Signalkaskaden durch Interaktionen (Cross-talks) möglich. Es sind Cross-talks von Estrogen mit dem cAMP-Signalweg, mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, verschiedenen Kinasen, darunter auch den MAP-Kinasen, sowie mit dem redoxsensitiven Transkriptionsfaktor NF- κ B beschrieben.⁹⁾

Für das neuronale Überleben scheint die Interaktion mit NF- κ B von besonderer Bedeutung zu sein, da die basale Aktivität von NF- κ B die Vulnerabilität neuronaler Zellen kontrollieren kann.¹⁰⁾ Estrogenrezeptoren beeinflussen nun die transkriptionelle Aktivität von NF- κ B durch molekulare Wechselwirkung am Zielort, der genomischen DNA.¹¹⁾ Die neuronalen Zielgene von NF- κ B selbst sind jedoch noch weitgehend unbekannt.

Vor kurzem wurde ein Cross-talk von Estrogenrezeptoren mit dem PI3-Kinase-Signalweg beschrieben,¹²⁾ was das Spektrum der molekular möglichen neuroprotektiven Interaktionen von Estrogen zusätzlich erweiterte. Beispielsweise führt die Aktivierung der PI3-Kinase durch den neurotrophen Faktor IGF-1 zur Phosphorylierung des Proteins Akt¹³⁾ und weiter zur Aktivierung von NF- κ B.¹⁴⁾ Dieser potentiell neuroprotektive Signalweg kann somit ebenfalls durch Estrogene moduliert werden, wobei die genauen Konsequenzen für das neuronale Überleben derzeit intensiv untersucht werden.

Genauer beschrieben ist bereits die Wechselwirkung von Estrogen mit dem cAMP-Signalweg. 17 β -Estradiol induziert in neuronalen Zellen sehr rasch (in Minuten) die intrazelluläre Akkumulation von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) sowie die nachfolgende Phosphorylierung und Aktivierung des Transkriptionsfaktors Creb.¹⁵⁾ Ein vermutetes

neuroprotektives Zielgen von Creb ist wiederum bcl-2. Ebenso nimmt man an, daß der cAMP/Creb-Signalweg einen generellen Effekt auf das Überleben von Nervenzellen hat und an die Aktivität von Neurotrophinen gekoppelt ist.¹⁶⁾ Wichtige Zielprozesse dieses Signalwegs umfassen das Wachstum der Dendritenfortsätze und die verstärkte Expression von Neurotensin.¹⁷⁾

Mit Blick auf protektive Wirkungen im Nervensystem scheint auch die Interaktion von Estrogen mit dem MAP-Kinase-Signalweg von Bedeutung zu sein. Mitgliedern der MAPK-Familie wird eine zentrale Rolle bei der Apoptose zugeschrieben, vor allem der Extrazellulär regulierten Kinase (ERK) p42/44 und p38.¹⁸⁾ Zusätzlich sind MAP-Kinasen an zentralen Schritten der Pathogenese der Alzheimerschen Krankheit, wie etwa der Phosphorylierung des tau-Proteins und der Prozessierung des Amyloid- β -Vorläuferproteins (amyloid β precursor protein, APP), beteiligt.¹⁹⁾ Estrogen aktiviert schnell den MAPK-Signalweg in neuronalen und nicht-neuronalen Zellkulturen.²⁰⁾

Das Labor der Autoren konnte vor kurzem zeigen, daß MAP-Kinasen ebenfalls die Modulation der APP-Prozessierung durch Estrogen vermitteln. Die α -Spaltung des membranständigen APP führt zur Freisetzung von sekretorischem, löslichen sAPP α , welches zum einen potentiell neuroprotektive Aktivitäten besitzt, und zum anderen die Bildung des aggregierfähigen, toxischen Amyloid β verhindert. Aggregiertes Amyloid β , welches in den senilen Plaques in Alzheimer-Gehirngewebe vorkommt, wird durch die β - und γ -Prozessierung gebildet.²¹⁾ Estrogen scheint diese pathologische Prozessierung von APP zu hemmen und nimmt somit direkten Einfluß auf die Pathogenese der Alzheimerschen Krankheit. In Minuten führt die Zugabe von Estrogen in neuronalen Zellen zur Phosphorylierung von ERK1 und ERK2 und zur erhöhten Freisetzung von sAPP α .²²⁾ Die Interaktion von Estrogen mit dem APP-Metabolismus wurde auch im Versuchstier (Meerschweinchen) in vivo bereits bestätigt.²³⁾

Auch das männliche Sexualhormon Testosteron verstärkt die α -Prozessierung von APP.²⁴⁾ Dieser Effekt wird ebenfalls durch die Aktivierung von MAP-Kinasen vermittelt, tritt aber interessanterweise nur auf, wenn das Testosteron zuvor in 17 β -Estradiol umgewandelt werden kann. Inhibitoren der Aromatase-Reaktion (in Abbildung 1 eingerahmt) blockieren nicht nur den Testosteron-Effekt auf die ERK1/ERK2-Phosphorylierung, sondern auch die verstärkte Freisetzung von sAPP α .²⁵⁾

Vermutlich erleichtert eine besondere Struktur der Zellmembran die sehr schnellen Effekte von Estrogen auf die Aktivierung intrazellulärer Signaltransduktionswege: Spezielle cholesterinreiche Membran-Einfaltungen, die Caveolae, spielen eine Rolle in der transmembranen Signalvermittlung sowie bei der Bildung von Transportvesikeln. Der Proteinhauptbestandteil der Caveolae ist das Caveolin, ein Hilfsprotein verschiedener membranassoziierter Kinasen einschließlich der Rezeptoren neurotropher Faktoren. Es wird angenommen, daß solche Membraneinstülpungen verschiedene intrazelluläre Rezeptoren (wie Estrogenrezeptoren) und Signalsysteme (wie MAP-Kinasen) in räumliche Nähe zueinander bringen und somit die schnelle Kinetik der Interaktion von Estrogen mit intrazellulären Signalwegen vermitteln.²⁶⁾

Die Interaktionen von Estrogenrezeptoren und Estrogen mit verschiedenen intrazellulären Signalwegen sind vielfältig. Estrogen zeichnet sich durch eine außergewöhnliche Pleiotropie (gleichzeitige Beeinflussung und Ausprägung mehrerer Merkmale durch ein Hormon) aus. Diverse molekulare Wechselwirkungen ermöglichen es dem Estrogen indirekt, auch die Transkription von solchen Genen zu modulieren, die keine EREs als regulatorische Sequenzen enthalten, sondern nur Erkennungssequenzen für die sekundären Interaktionspartner des Estrogens. Damit wird das klassisch genomische Wirkspektrum von Estrogen entscheidend erweitert.

Nicht-genomische Neuroaktivitäten des Estrogens

Interaktion von Estrogen mit neuronalen Membranen

Nicht alle neuronalen Estrogen-Aktivitäten werden direkt durch intrazelluläre Estrogenrezeptoren oder indirekt durch deren Wechselwirkung mit anderen Signalwegen bewirkt. Estrogene können auch als nackte Steroidmoleküle biophysikalisch die Funktion membranständiger Proteine, vielfach Rezeptorkanalproteine, beeinflussen. Ein wichtiges Beispiel ist der Estrogenrezeptor-unabhängige Einfluß von Estrogen auf die Neurotransmission, der durch eine direkte molekulare Interaktion mit Kanalproteinen (z. B. dem Serotoninrezeptor 5-HT₃)²⁷⁾ oder durch die Modulation der elektrischen Erregbarkeit neuronaler Membranen durch Estrogen erklärt wird.²⁸⁾ Diese Membranaktivität, die jedoch vom Charakter her eher unspezifisch ist, hat Estrogen mit anderen Neurosteroiden wie dem Progesteron gemein. Es erscheint schlüssig, daß über eine solche Wechselwirkung mit neuronalen Membranproteinen auch indirekt das neuronale Überleben beeinflusst wird.²⁹⁾

Als weitere Möglichkeit der Interaktion von Estrogen mit Komponenten der Zellmembran wird die spezifische Aktivierung von hypothetischen Membran-Estrogenrezeptoren diskutiert. Membranrezeptoren werden für verschiedene Steroide postuliert und intensiv ge- und untersucht. Wie vor kurzem gezeigt, könnte sich ein Membran-Estrogenrezeptor möglicherweise von der Proteinsequenz des klassischen intrazellulären Estrogenrezeptors ableiten. In dieser neueren In-vitro-Studie³⁰⁾ wird postuliert, daß nach der Anbindung von Estrogen an den Membran-Estrogenrezeptor eine

transmembrane Aktivierung intrazellulärer Signalsysteme, beispielsweise des cAMP/Creb-Signalwegs oder der Proteinkinase C, erfolgt.³¹⁾ Trotzdem muß man bei kritischer Betrachtung festhalten, daß alle bisherigen Hinweise auf die Existenz membranständiger Estrogenrezeptoren indirekter Natur sind, und daß nur die Reinigung und die Klonierung solcher Rezeptoren deren Existenz letztendlich beweisen können. Viele der den Membran-Estrogenrezeptoren zugeschriebenen Aktivitäten von Estrogen lassen sich auch durch allosterische Wechselwirkungen mit anderen Membranrezeptoren oder durch die unspezifischen Effekte des Steroids Estrogen auf die allgemeinen Membraneigenschaften (z. B. die Fluidität) erklären.

Estrogen als neuroprotektives phenolisches Antioxidans

Bezüglich der neuroprotektiven Wirkung von Estrogenen läßt sich noch eine weitere, rein strukturelle Aktivität des 17 β -Estradiols belegen – als phenolisches Antioxidans. Estrogene wie 17 β -Estradiol, aber auch sein Stereoisomer 17 α -Estradiol oder das synthetische Ethinylestradiol sind effektive neuroprotektive Antioxidantien.³²⁾ Sie fangen die freien Radikale, indem sie den phenolischen Wasserstoff am Ring A des Steroidmoleküls an hochreaktive Sauerstoffradikale wie etwa das Hydroxylradikal abgeben, selbige sättigen und somit unschädlich machen. Die stöchiometrische Übertragung eines formalen Wasserstoffradikals beispielsweise auf ein zellschädigendes reaktives Sauerstoffradikal gilt als ein zentraler, genereller Wirkmechanismus cytoprotektiver Antioxidantien.

Die Wirkungen des 17 β -Estradiols als Estrogenreceptor-bindendes und Estrogenreceptor-aktivierendes Molekül und seine antioxidativ neuroprotektiven Wirkungen lassen sich mechanistisch klar trennen.³³⁾ Auch spezielle kleine und membrangängige Phenole wie das 2,4,6-Trimethyl-phenol verhindern die katalytische, degenerative Oxidation von Gehirnmembranen. Sie müssen jedoch keine Affinität für den Estrogenreceptor haben.

17 β -Estradiol (wie auch das Trimethylphenol) schützt überdies auch kultivierte primäre und klonale Nervenzellen nach einem antioxidativen Mechanismus vor der oxidativen Apoptose, ausgelöst etwa durch Morbus Alzheimer-relevante Oxidantien wie dem Amyloid β oder dem exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat.³³⁾ Oxidationen sind die Ursache verschiedenster degenerativer Prozesse im Gehirn, und die unphysiologische Akkumulation von freien Sauerstoffradikalen wird unter anderem mit der Pathophysiologie der Alzheimerschen und der Parkinsonschen Krankheit, der Multiplen Sklerose, der amyotrophen Lateralsklerose und insbesondere auch mit dem neuronalen Zelltod beim Schlaganfall in ursächliche Verbindung gebracht.

Bei der Alzheimerschen Krankheit ist das verstärkte Auftreten von Oxidationen ein wesentliches histopathologisches Merkmal der Erkrankung. Welche genaue Rolle Oxidationen in der Pathogenese der Alzheimerschen Krankheit spielen, ist zwar noch nicht exakt geklärt, bekannt ist jedoch, daß Aggregate des Amyloid β sowohl direkt als auch indirekt (etwa nach Aktivierung von Immunzellen im Gehirn) eine oxidative Mikroumgebung in den betroffenen Gehirnregionen verursachen,³⁴⁾ und die durch Amyloid β induzierte Lipidperoxidation wird als Ursache seiner Toxizität *in vitro* angesehen.³⁵⁾

Zusammenfassung und Ausblick

Die Rolle von Estrogenen bei der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen ist zwar noch nicht komplett verstanden, doch die in den letzten Jahren gesammelten Hinweise auf protektive Wirkungen des Estrogens sind überwältigend. Epidemiologische und klinische Studien legen signifikante Effekte des Estrogens bei der Prävention der Alzheimerschen Krankheit und des Schlaganfalls, aber auch bei dem normalen altersbedingten Verlust kognitiver Fähigkeiten nahe, und die biochemischen und zellbiologischen Resultate der letzten Zeit liefern damit korrelierende und sehr plausible Modelle für die molekularen Mechanismen, die diesen Effekten des Estrogens zu Grunde liegen.

Zur Zeit ist insbesondere der mögliche neuroprotektive Effekt einer Estrogen substitutionstherapie bei Frauen nach der Menopause interessant. Auf Grund der extremen Vielzahl der biochemischen Systeme in verschiedensten Gewebetypen, die von Estrogen beeinflusst werden, steht die Suche nach solchen synthetischen Molekülen, die ein möglicherweise zielgerichteteres, vielleicht sogar neuronal fokussiertes Wirkungsspektrum haben, weit oben auf der Agenda des neurobiochemisch tätigen Chemikers. Diese Bemühungen haben durch die neue Entdeckung eines zweiten, differentiell exprimierten Estrogenrezeptors (ER β) ungeheuren Aufwind erhalten. Spezifischere estrogenoide Moleküle sollten dabei helfen, unter den vielen beschriebenen, potentiell neuroprotektiven Effekten diejenigen zu identifizieren, denen die größte Relevanz bei der Prävention neurodegenerativer Erkrankungen zukommt, einem bis heute weitestgehend ungelösten Problem.

Christian Behl, Bernd Moosmann, MPI für Psychiatrie, München, E-Mail chris@mpipsykl.mpg.de

- 1) C. Behl, Estrogen – Mystery Drug for the Brain? Springer 2001, im Druck.
- 2) C. M. Klinge, Steroids 2000, 65, 227.
- 3) R. M. Evans, Science 1988, 240, 889.
- 4) B. S. McEwen, S. E. Alves, Endocr. Rev. 1999, 20, 279.

- 5) P. J. Shughrue, P. J. Scrimo, I. Merchenthaler, *Neuroscience* 2000, 96, 41.
- 6) I. Wickelgren, *Science* 1997, 276, 675.
- 7) C. S. Woolley, *Crit. Rev. Neurobiol.* 1999, 13, 1.
- 8) D. Kimura, *Sci. Am.* 1992, 267, 118.
- 9) P. S. Green, J. W. Simpkins, *Int. J. Dev. Neurosci.* 2000, 18, 347.
- 10) F. Lezoualc'h, Y. Sagara, F. Holsboer, C. Behl, *J. Neurosci.* 1998, 18, 3224.
- 11) M. Gottlicher, S. Heck, P. Herrlich, *J. Mol. Med.* 1998, 76, 480.
- 12) T. Simoncini, A. Hafezi-Moghadam, D. P. Brazil, K. Ley, W. W. Chin, J. K. Liao, *Nature* 2000, 407, 538.
- 13) T. F. Franke, S. I. Yang, T. O. Chan, K. Datta, A. Kazlauskas, D. K. Morrison, D. R. Kaplan, P. N. Tsichlis, *Cell* 1995, 81, 727.
- 14) S. Heck, F. Lezoualc'h, S. Engert, C. Behl, *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 9828.
- 15) J.J. Watters, D. M. Dorsa, *J. Neurosci.* 1998, 18, 6672.
- 16) M. R. Walton, M. Dragunow, *Trends Neurosci.* 2000, 23, 48.
- 17) D. D. Murphy, M. Segal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 1482.
- 18) T. G. Cross, D. Scheel-Toellner, N. V. Henriquez, E. Deacon, M. Salmon, J. M. Lord, *Exp. Cell Res.* 2000, 256, 34.
- 19) C. Jolly-Tornetta, B. A. Wolf, *Biochemistry* 2000, 39, 7428.
- 20) C. A. Singer, X. A. Figueroa-Masot, R. H. Batchelor, D. M. Dorsa, *J. Neurosci.* 1999, 19, 2455.
- 21) D. J. Selkoe, *Nature* 1999, 399, A23.
- 22) D. Manthey, C. Behl, 2001, eingereicht.
- 23) S. S. Petanceska, V. Nagy, D. Frail, S. Gandy, *Neurology* 2000, 54, 2212.
- 24) G. K. Gouras, H. X. Xu, R. S. Gross, J. P. Greenfield, B. Hai, R. Wang, P. Greengard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 1202.
- 25) S. Goodenough, S. Engert, C. Behl, *Neurosci. Lett.* 2000, 296, 49.
- 26) C. D. Toran-Allerand, M. Singh, G. Setalo, *Front. Neuroendocrinol.* 1999, 20, 97.
- 27) C. H. Wetzel, B. Hermann, C. Behl, E. Pestel, G. Rammes, W. Zieglgänsberger, F. Holsboer, R. Rupprecht, *Mol. Endocrinol.* 1998, 12, 1441.
- 28) Q. Gu, R. L. Moss, *J. Neurosci.* 1996, 16, 3620.
- 29) H. H. Zakon, *Trends Neurosci.* 1998, 21, 202.
- 30) M. Razandi, A. Pedram, G. L. Greene, E. R. Levin, *Mol. Endocrinol.* 1999, 13, 307.
- 31) E. R. Levin, *Novartis Found. Symp.* 2000, 230, 41.
- 32) C. Behl, T. Skutella, F. Lezoualc'h, A. Post, M. Widmann, C. J. Newton, F. Holsboer, *Mol. Pharmacol.* 1997, 51, 535.
- 33) B. Moosmann, C. Behl, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 8867.
- 34) C. Behl, *Prog. Neurobiol.* 1999, 57, 301.
- 35) C. Behl, J. B. Davies, R. Lesley, D. Schubert, *Cell* 1994, 77, 817.

Abb. 1. **Die Biosynthese der Estrogene.**

Abb. 2. **Die beiden Arten der Modulation der Genexpression durch Estrogenrezeptoren (ER). Beim klassisch genomischen Signalweg (oben) binden durch Estrogen aktivierte Estrogenrezeptoren als Dimere direkt an spezifische Erkennungssequenzen auf der genomischen DNA im Zellkern, an Estrogen-responsive Elemente (ERE), woraufhin die nachgeschalteten Gene transkribiert werden. Bei diesen Dimeren kann es sich sowohl um Homo- als auch um Heterodimere aus den beiden unterschiedlichen Estrogenrezeptortypen ER α und ER β handeln. Beim indirekt genomischen Signalweg (unten) verändern aktivierte ER die Eigenschaften anderer Adapterproteine (z.B. NF- κ B), was deren Aktivität als Transkriptionsfaktoren auf deren spezifischer DNA-Erkennungssequenz (z.B. der κ B-Konsensussequenz) beeinflusst. Das Steroid 17 β -Estradiol ist ein protektives Neurohormon und schützt Nervenzellen in Kultur vor der Apoptose.**