

Zusammenfassung und Relevanz der vorgelegten Arbeit

P. Stute

Östrogene haben einen neuroprotektiven und –reparativen Einfluss. Der Menopause-assoziierte Östrogenmangel kann sich somit ungünstig auf kognitive Funktionen und Gedächtnis auswirken. Zur Therapie von klimakterischen Beschwerden werden u.a. Östrogene und Phytotherapeutika eingesetzt. Während die klinische Datenlage zur kognitiven Prävention durch Östrogene zum Teil widersprüchlich ist, lassen bisherige experimentelle Untersuchungen im Zell- und Rattenmodell einen günstigen Einfluss von *Cimicifuga racemosa* auf das Gehirn vermuten. Der Hippokampus spielt dabei für die Funktionen Lernen und Gedächtnis, aber auch für Aufmerksamkeit und Affektregulation, eine zentrale Rolle.

Der Hippokampus besitzt ähnlich anderen Organen die notwendigen Enzyme, um aus inaktiven Pro-Hormonen biologisch aktive Hormone zu synthetisieren, die als Neurosteroid wirksam werden. Das Enzym Steroid-Sulfatase (STS) spielt dabei eine zentrale Rolle, da es die Balance zwischen konjugierten und unkonjugierten Neurosteroiden reguliert. In Abhängigkeit von ihrem Verhältnis zueinander werden z.B. die Signalwege von Neurotransmittern unterschiedlich reguliert, d.h. entweder gehemmt oder stimuliert.

Hier setzt die vorgelegte Studie an.

Hintergrund: Das Ziel der Studie war es, den Einfluss eines isopropanolischen Extraktes von *Cimicifuga racemosa* (iCR), von 17β -Östradiol (E2), Testosteron (T) und dem 3α -OH Metaboliten von Tibolon (Org4094) auf die lokale Östrogensynthese in Hippokampusgewebe von Affen (*Macaca fascicularis*) *ex vivo in vitro* und in humanen Neuroblastomzellen (SH-SY5Y) *in vitro* zu untersuchen.

Inselspital, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Effingerstrasse 102, CH-3010 Bern
PD Dr. med. Petra Stute, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Telefon +41 (0)31 632 13 33,
petra.stute@insel.ch, www.frauenheilkunde.insel.ch

Klinikleitung: Prof. Dr. med. Michael D. Mueller, Geschäftsführender Co-Direktor, Chefarzt Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie / Prof. Dr. med. Daniel Surbek, Co-Direktor, Chefarzt Geburtshilfe und Feto-Maternale Medizin / Prof. Dr. med. Michael von Wolff, Abteilungsleiter Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin / Yvonne Martinelli-Kühni, Leiterin Pflegedienst

Material und Methoden: SH-SY5Y Zellen wurden während 3 Tagen in RPMI 1640 Medium mit 5% steroidfreiem Kälberserum bei 37°C inkubiert und im Anschluss wie folgt behandelt: ± iCR zu 10 µg/ml (n=5) bzw. 1 µg/ml (n=5), E2 zu 10⁻⁸ M (n=5) bzw. 10⁻⁶ M (n=5) oder T zu 10⁻⁸ M (n=5) bzw. 10⁻⁶ M (n=5). Die Inkubationszeit dauerte entweder 15 Minuten (“direkt”) oder 24 Stunden (“24h”). Das Hippokampusgewebe von gesunden Äffinnen (n=14) wurde homogenisiert und analog mit iCR, E2 und Org4049 behandelt (nur “direkt”). Für die Messung der STS Aktivität wurden die homogenisierten Zellen bzw. das Gewebe mit [3H]-Östronsulfat inkubiert und die Produkte Östron (E1) und E2 per Dünnschichtchromatographie aufgetrennt. Die STS Aktivität wurde als Gesamtöstrogenbildung (E1+E2) in fmol/mg Protein/Min gemessen. Die statistische Auswertung erfolgte per T-Test und ANOVA. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant angenommen.

Ergebnisse: Die basale Gesamtöstrogenbildung (E1+E2) war in den malignen SH-SY5Y Zellen (1350.06 ± 109 E1+E2 fmol/mg Protein/Min) signifikant höher als im benignen Hippokampusgewebe (37.83 ± 3.9 E1+E2 fmol/mg Protein/Min; p<0.01). ICR hatte einen zweizeitigen Effekt, d.h. die STS Aktivität wurde zunächst inhibiert (“direkt”) und dann stimuliert (“24h”) (+85%). E2 hemmte (-23%) bzw. stimulierte (+18%) dosisabhängig die STS Aktivität. T und Org4094 übten einen direkt-hemmenden Effekt auf die STS Aktivität aus, welcher zumindest von T auch nach 24h noch anhielt (-30%).

Schlussfolgerung: Die lokale Östrogensynthese im Gehirn wird von *Cimicifuga racemosa* sowie exogenen Steroiden (17β-Östradiol, Testosteron und dem östrogenen Metaboliten von Tibolon) moduliert. Die klinische Bedeutung der Studienergebnisse gilt es noch zu erarbeiten.