

EUROBRAIN D

Geschlechtsabhängige Unterschiede des Gehirns

1 & 5 & 6
GESCHLECHTSABHÄNGIGE
UNTERSCHIEDE DES GEHIRNS
2 DAS TURNER-SYNDROM
2 & 3 & 4 PRÄGUNG DES
GENOMS, ENTWICKLUNG VON
GEHIRN UND VERHALTEN

Dass Männer, im Gegensatz zu Frauen, selten nach dem Weg fragen, könnte an ihrer Hirnstruktur liegen. Diese Ansicht vertreten Dr. Ruben Gur und seine Kollegen am medizinischen Institut der Universität von Pennsylvania. Ihre am 15. Mai 1999 im *Journal of Neuroscience* veröffentlichte Untersuchung hatte ergeben, dass das Gehirn von Männern ein grösseres Volumen an Liquor und weisser Substanz aufweist (Figur Seite 5). Die weisse Substanz besteht aus langen Nervenfasern, die von einer Hirnregion zur andern reichen; sie erleichtern die Übermittlung von Informationen innerhalb des Gehirns und ermöglichen dadurch die räumliche Orientierung. Im Gegensatz dazu verfügt das Gehirn von Frauen über mehr graue Substanz, welche aus Nervenzellen und Dendriten, den Verbindungsfasern, besteht und Frauen befähigt, Signale rasch zu verarbeiten. Was dies mit

der Fähigkeit zu tun hat, sich in einer fremden Stadt zurechtzufinden, erklärt Gur folgendermassen: Dank ihrem (im Durchschnitt) ausgeprägteren räumlichen Denkvermögen sind Männer gewissermassen mit einem umfassenden inneren Ortungsverfahren ausgestattet, auf das sie sich bei der räumlichen Orientierung stützen. Frauen verlassen sich dagegen auf ihre durch das Nervensystem bedingte Fähigkeit, rasch Zusammenhänge herzustellen; sie erkennen rasch Sequenzen von Merkpunkten und kombinieren aus ihnen, wie sie zusammenhängen. Gur betont, die eine Methode müsse keineswegs besser sein als die andere, doch handle es sich um zwei sehr unterschiedliche Denkweisen.

Gur und seine Mitarbeiterin und Ehefrau Raquel, machten mittels bildgebender Verfahren Aufnahmen des Gehirns von je vierzig gesunden, 18 bis 45jährigen Männern

(Fortsetzung auf Seite 5)



The
European
Dana Alliance
for the Brain

CONTACT

Béatrice Roth, Ph. D.
Institut de Physiologie
7, rue du Bugnon
CH-1005 Lausanne
Switzerland
Tél./Fax: +41 21 692 55 25
dana1997@iphysiolsg1.unil.ch

Elaine Snell
Vicarage House
58-60 Kensington Church Street
London W8 4DB UK
Tel.: +44 207 937 7713
Fax: +44 207 937 4314
edab@which.net

Prägung des Genoms von Gehirn und Verhalten

DAS X CHROMOSOM

Viele Befunde weisen auf geschlechtsspezifische anatomische Unterschiede im Gehirn von Säugern hin, die grösstenteils auf den Sexualhormonen der Gonaden beruhen. Die Unterschiede sind von der Präsenz des Y-Chromosoms abhängig, das das geschlechtsbestimmende Gen enthält und für die Entwicklung der Hoden verantwortlich ist. Entwicklungsgeschichtlich ist dies der Ausgangspunkt; die Unterschiede bezüglich des männlichen oder weiblichen Phenotyps einschliesslich gewisser Aspekte der Hirnanatomie werden durch die Präsenz oder das Fehlen von Androgenen aus den Hoden bestimmt.

Eine wichtige Folge davon, dass der Mann über ein Y-Chromosom und nur ein einzelnes X verfügt, ist, dass die Frau mit zwei X-Chromosomen den zusätzlichen Satz von X-Genen kompensieren muss. Dies wird dadurch erreicht, dass eines der X-Chromosome im gesamten Organismus funktionell ausgeschaltet wird. Theoretisch sollte demnach zwischen Frauen, die ein X-Chromosom verlieren (X0) und XX-Frauen mit einem unterdrückten X-Chromosom kein Unterschied bestehen. In Wirklichkeit sind sie, wie das Turner-Syndrom zeigt, sehr verschieden und dieser Unterschied kann noch verstärkt werden, je nachdem ob das einzelne X von der mütterlichen oder der väterlichen Seite stammt. Mädchen mit Turner-Syndrom sind klein gewachsen, verfügen über einen normalen IQ und gelangen aufgrund einer Ovarieninsuffizienz verspätet zur Pubertät.

DAS TURNER-SYNDROM

Eine neuere Untersuchung hat gezeigt, dass Mädchen mit einem Turner-Syndrom (X0) Unterschiede in ihrer sozialen Veranlagung aufweisen, je nach dem ob sie das Xp (vom Vater) oder das Xm (von der Mutter) geerbt haben. In dieser von David Skuse durchgeführten Untersuchung hatten Mädchen, die das mütterliche X geerbt hatten, klinisch signifikante Schwierigkeiten in ihrem sozialen Verhalten (72%) und bei einigen waren besondere erzieherische Massnahmen notwendig (40%), dies obwohl bezüglich ihres IQ-Scores keine Unterschiede bestanden. Zu den Besonderheiten ihres sozialen Umganges gehörte auch ein überaus bestimmtes Auftreten: Diese Frauen beanspruchten sehr viel Zeit von Personen, mit denen sie in Kontakt traten; beim Auftreten von Spannungen waren sie Argumenten wenig zugänglich; sie folgten nicht Befehlen; sie waren beleidigend, ohne es selbst wahrzunehmen. Bei der Bewertung all dieser Aspekte erreichen normale Knaben eine höhere Punktzahl als normale Mädchen. Mädchen, die das väterliche X geerbt hatten, erreichten bezüglich der Bestimmtheit ihres Auftretens ein geringeres Score. Demnach muss es Gene auf dem X-Chromosom geben, die nur exprimiert werden, wenn das X-Chromosom vom Vater stammt und welche die Unterschiede zwischen Mädchen mit Xp und Xm Turnersyndrom erklären können.

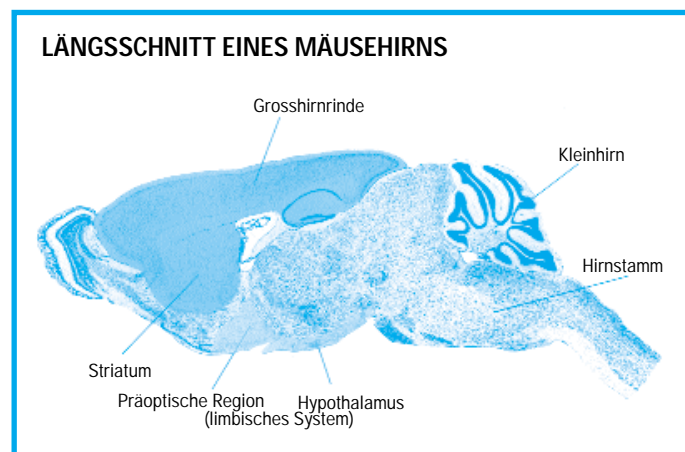
Bestimmte Gene auf dem X-Chromosom entgehen offenbar dem normalen Vorgang der Blockade und werden entsprechend ihrem elterlichen Ursprung exprimiert. Diese Expression von Genen, die von der elterlichen Herkunft bestimmt wird und die auch bei anderen Chromosomen zu beobachten ist, wird Prägung des Genoms (genomic imprinting) genannt.

Die Untersuchung, welche geprägten Gene entsprechend ihrem elterlichen Ursprung exprimiert werden und was sie im Gehirn bewirken, stützt sich auf die Konstruktion von embryonalen Chimären, die entweder über androgenetisch/normale oder parthenogenetisch/normale Zellen verfügen. Parthenogenetische Zellen (Pg) und androgenetische Zellen (Ag) weisen die normalen komplementären Chromosomen auf, wobei diese jedoch entweder ausschliesslich von der Mutter (Pg) oder

oms, Entwicklung Verhalten

ausschliesslich vom Vater (Ag) stammen. Mit diesem Ansatz liess sich ein klares Verteilungsmuster dieser androgenetischen oder parthenogenetischen Zellen während der Entwicklung des Gehirns nachweisen. Zur Zeit der Geburt finden sich Zellen, die ihr Genom vom Vater erhalten haben, grossteils in jenen Hirnstrukturen, die besonders für die Motivation eine Rolle spielen (z. B. der Hypothalamus und Teile des limbischen Systems), während sie an der Entwicklung des Neocortex und Striatum nicht beteiligt sind. In den frühesten Entwicklungsstadien von Mäusehirnen (Tage 9–10) finden sich androgenetische Zellen im gesamten Nervengewebe; sie vermehren sich im weiteren Verlauf der Schwangerschaft vor allem in den tiefer liegenden Hirnstrukturen. Bei der Geburt fehlen sie jedoch in zentralen und vorderen Teilen des Gehirns praktisch völlig. Im Gegensatz dazu werden parthenogenetische Zellen (d. h. solche bei denen beide Allele von der Mutter stammen) von tieferen Hirnbereichen ausgeschlossen, kommen dafür aber vermehrt in eben jenen Bereichen vor (besonders Neocortex und Striatum), in denen androgenetische Zellen fehlen. Ausserdem wird das Wachstum des Gehirns von parthenogenetischen Chimären durch die vermehrte Expression des mütterlichen Gens gefördert; Gehirne androgenetischer Chimären sind kleiner, sowohl bezüglich der absoluten Grösse als besonders auch im Verhältnis zum Körpergewicht.

Überraschend ist dabei nicht nur, dass sich parthenogenetische Zellen auf Kosten von normalen Zellen stark zu vermehren scheinen und in Chimären zu einem grösseren Telencephalon führen, sondern auch dass dieses vergrösserte Gehirn anato-



misch und funktionell normal erscheint. Dies überrascht, weil in diesen Zellen eine grosse Zahl von Genen unterdrückt sind (z. B. alle geprägten Gene, die väterlicherseits exprimiert werden) und andere, welche mütterlicherseits exprimiert werden, dupliziert sind. Dies unterstreicht die Bedeutung mütterlich exprimierter Allele bei der Entwicklung des Telencephalons und weist auf die geringe Rolle von väterlich geprägten Genen hin. Das unterschiedliche Verteilungsmuster von parthenogenetischen und androgenetischen Zellen und deren unterschiedliche Auswirkungen auf die Grösse des Gehirns legen nahe, dass die Prägung des Genoms in der Entwicklungsgeschichte des Vorderhirns bedeutsam war. Ein Vergleich dieser Nevenstrukturen bezüglich dem Beitrag ihrer mütterlich oder väterlich geprägten Gene weist darauf hin, dass während der Entwicklung der Säugetiere eine Umgestaltung des Gehirns stattgefunden hat. Vergleicht man die verschiedenen Arten, etwa von den Insekten Fressenden bis hin zu Primaten wie Affen und Menschen, so zeigt sich, dass der Neocortex

und das Striatum im Verhältnis zum übrigen Gehirn und Körper stark gewachsen sind, während der Hypothalamus und tiefere Hirnstrukturen wie etwa das limbische System reduziert wurden. Die Prägung des Genoms könnte also im Laufe der Evolution eine rasche, nicht lineare Vergrösserung des Gehirns (insbesondere des Neocortex und des Striatum) im Vergleich zur Körpergrösse begünstigt haben.

PRÄGUNG DES GENOMS

Man hat angenommen, dass sich die Prägung des Genoms bei Säugetieren entwickelt hat, um die unterschiedlichen Eigenschaften der mütterlichen und väterlichen Gene in der Nachkommenschaft zur Geltung zu bringen. Die verfügbaren Fossilien legen nahe, dass viele Entwicklungslinien von Säugern eine erhöhte Schädelkapazität entwickelt haben, dass aber Unterschiede des elterlichen Lebensstils die Evolution des Gehirns einem jeweils verschiedenartigen Selektionsdruck unterworfen haben, wodurch eine Umgestaltung durch Prägung des Genoms begünstigt wurde. Viele Primatengemeinschaften

sind in ihren Strukturen durch die Weibchen bestimmt, während die Mobilität vor allem bei Männchen vorherrscht. Weibchen sorgen für soziale Beständigkeit und Gruppenzusammenhalt, sie kümmern sich mehr um die Nachkommen und garantieren die Kontinuität einer Gruppe über nachfolgende Generationen hinweg. Weibchen haben die Pflegefunktion inne und ihr sozialer Rang als Töchter leitet sich, im Unterschied zu den Söhnen, von der mütterlichen Linie ab. Männchen dagegen zeigen eine höhere Unabhängigkeit von ihrer Herkunftsgruppe sowie ein hohes Mass an sexueller Promiskuität und Aggressivität mit offenkundigeren Hierarchien. Deshalb könnte für die Hirnentwicklung der unterschiedliche Selektionsdruck auf verschiedene Hirnregionen günstig gewesen sein, die durch die unterschiedliche, auf die erfolgreiche Fortpflanzung ausgerichtete Lebensweise zustande gekommen ist. Ein unterschiedlicher Selektionsdruck könnte auf die mütterlich und väterlich geprägten Gene eingewirkt haben, wobei die Auswirkungen, der Natur der Prägung des Genoms entsprechend, sowohl die Söhne als auch die Töchter betreffen, und die Verstärkung ihrer Geschlechtsunterschiede durch die Geschlechtshormone erfolgt.

VÄTERLICH EXPRIMIERTER GENE

Gehirn und Verhalten von androgenetischen Chimären lassen sich nur schwer experimentell untersuchen, da diese selten den ersten Tag nach der Geburt überleben. Eine kürzlich durchgeführte Untersuchung zweier geprägter Gene (Mest und Peg 1), die auf väterlicher Seite exprimiert werden, zeigen jedoch ein bemerkenswert ähnliches Expressionsmuster mit jenen Hirnregionen, in denen

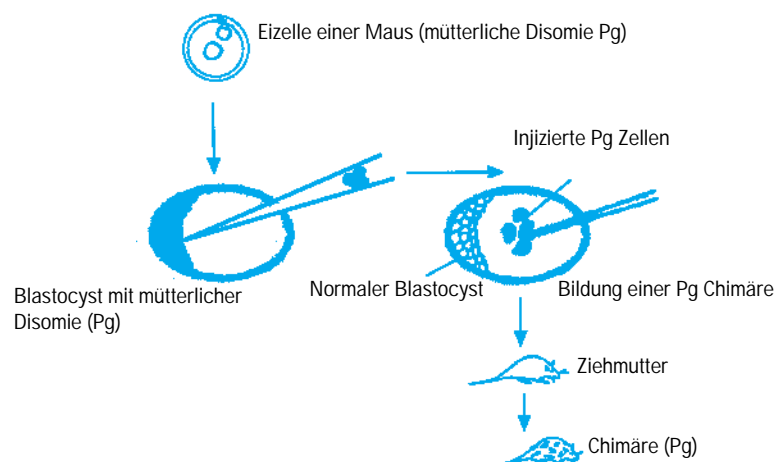
sich androgenetische Zellen gehäuft finden. Diese geprägten Gene werden im gesamten Hypothalamus und Bereichen des limbischen Systems exprimiert. Eine Funktion, welche diese kürzlich entdeckten väterlich exprimierten Gene gemeinsam haben, ist ihr starker Einfluss auf mütterliches Verhalten. Mäuse, bei denen diese Gene gezielt verändert wurden, vernachlässigen ihre Nachkommenschaft, holen die Jungen nicht mehr zurück, bauen kein Nest und vernachlässigen die Fütterung. Interessanterweise gibt es also Gene, die nur über die väterliche Linie exprimiert werden, deren Expression sich jedoch auf das weibliche Gehirn auswirkt und das mütterliche Verhalten regelt.

So faszinierend diese Entdeckungen auch sein mögen, da sie neue Perspektiven der Entwicklung des Gehirns und des Verhaltens eröffnen, so sehr muss man

sich hüten, die Situation allzusehr zu vereinfachen. Geprägte Gene sind im allgemeinen regulierende Gene, die die Expression anderer Gene beeinflussen. Mit anderen Worten, sie sind im Genom eingebettet und funktionieren nicht unabhängig. Zu versuchen, einzelne Genfunktionen unabhängig vom Genom zu betrachten wäre vergleichbar mit dem Versuch, die Funktion des Gehirns auf Grund einer einzelnen Nervenzelle zu verstehen. Dennoch ist es interessant festzustellen, dass die Umgestaltung des Gehirns durch die Prägung des Genoms unter dem Einfluss des geschlechtsbedingten unterschiedlichen elterlichen Verhaltens, die Wirksamkeit von Sexualhormonen auf das Verhalten zugunsten von sozialen Einflüssen verbessert hat.

Von E. B. Keverne, Universität Cambridge, England

WIE CHIMÄREN HERGESTELLT WERDEN



Geschlechtsabhängige Unterschiede des Gehirns

(Fortsetzung von Seite 1)

und Frauen; dann verglichen sie diese Bilder mit der individuellen Leistung bei sprachlichen und räumlichen Aufgaben. Den Forschenden ging es dabei darum, das folgende Rätsel zu lösen: Im gesamten Tierreich korreliert ein grösseres Gehirn mit höherer Intelligenz. Entsprechend suchte man auch bei Menschen einen Zusammenhang zwischen einem grösseren Schädel und mehr Fähigkeiten. Obwohl jedoch Männer im allgemeinen über ein grösseres Gehirn verfügen, schneiden Männer und Frauen in Intelligenztests gleich gut ab. Nun weist Gur auf Untersuchungsergebnisse – einschliesslich seine eigenen – hin, wonach Männer bei Tests die räumliche Aufgaben enthalten, besser abschneiden, während Frauen in sprachlichen Tests leistungsfähiger sind. Gur führt dies auf den proportionalen Unterschied der grauen und weissen Substanz zurück.

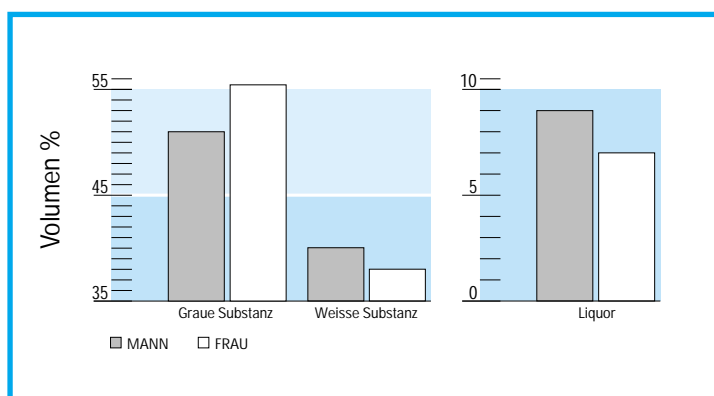
„Um Aufgaben des räumlichen Denkens zu lösen, braucht es mehr weisse Substanz als den meisten Frauen zur Verfügung steht“, meint Gur; der Schädel von Frauen sei im Allgemeinen zu klein, um eine ausreichende Menge dieser für ein gutes Abschneiden in solchen Tests notwendigen

Hirnschicht zu fassen. Sowohl für Männer wie auch für Frauen gilt jedoch: Je grösser das Gehirn, desto höher das erzielte Ergebnis. Allerdings ist die Kurve, die diesen Zusammenhang beschreibt, bei Frauen „steiler“, was vermuten lässt, dass Frauen aus jedem zusätzlichen Milliliter Hirnschicht „mehr Leistung“ herausholen als Männer. Ein solcher Zusammenhang von Leistung und Hirngrösse konnte in Gurs Untersuchung bei Männern nicht nachgewiesen werden.

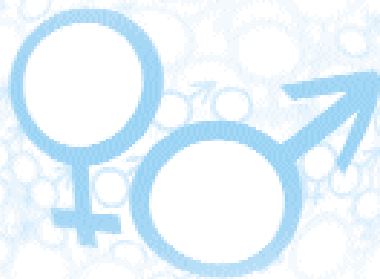
Es gibt jedoch nicht nur anatomische Unterschiede, zwischen dem Gehirn von Männern und Frauen; auch hormonelle Unterschiede können eine Rolle spielen. Untersuchungen von Dr. Sally Shaywitz und ihren Mitarbeitenden an der Universität Yale ergaben, dass Östrogen das Lesevermögen des Gehirns steigert; dies könnte erklären, weshalb Frauen im allgemeinen bei sprachlichen Tests besser abschneiden.

ÖSTROGEN

Die Zeitschrift JAMA veröffentlichte am 7. April eine Untersuchung von Shaywitz, die zeigte, dass Hirnscans von Frauen nach der Menopause, denen Östrogen verabreicht worden war, ganz bestimmte Aktivitätsmuster aufwiesen, sobald diese Frauen aufgefordert wurden, sich eine Reihe von Wörtern oder abstrakten Figuren zu merken. Im Vergleich zu Frauen, die ein Placebo einnahmen, zeigten die Aufnahmen der mit Östrogen behandelten Frauen während der Zeit, in der sie sich die Wörter oder Figuren einprägten, mehr Aktivität in der linken Hemisphäre, während eine höhere Aktivität in der rechten Hemisphäre vorherrschte, als sie diese Stimuli wieder abriefen.



Wiederabdruck mit Genehmigung von
Journal of Neuroscience



Shaywitz zufolge zeigt diese Untersuchung nicht nur, dass Östrogen die Schaltkreise des Gehirns dieser Frauen verändert; darüber hinaus entspreche das veränderte Muster eher jenem, das man bei jüngeren Frauen beobachtet. Diese Arbeit könnte für Frauen, die an eine Östrogen-Therapie denken, von Bedeutung sein; ausserdem regt sie zu Überlegungen darüber an, wie Östrogen und möglicherweise andere Sexualhormone das Gehirn im Verlauf des Lebens von der Pubertät an beeinflussen. Shaywitz arbeitet derzeit an einer Langzeitstudie mit jungen Leuten, um diesen Fragen weiter nachzugehen.

Diese gegenwärtigen Arbeiten gingen aus Dyslexie-Untersuchungen hervor, welche Frau Shaywitz und ihr Ehemann, Dr. Bennett Shaywitz, mit ihrer Forschungsgruppe in Yale während Jahren durchgeführt hatten. Sie erforschten die für das Lesen verantwortlichen Nervenverbindungen im Gehirn und versuchten herauszufinden, welche Störungen in diesem Schaltkreis zu Dyslexie führen. Dabei wurde immer deutlicher, dass es für das Verarbeiten von Sprache wichtig ist, Wörter in die ihnen zugrunde liegenden Klangeinheiten, die sogenannten Phoneme, zu zerlegen. Beim Lesen wird das geschriebene Wort in die einzelnen, durch Buchstaben dargestellte Phoneme aufgeteilt; bei der Dyslexie geht die Fähigkeit des Gehirns verloren, diese Aufgabe zu leisten. Ein interessantes Ergebnis der laufenden Untersuchung ist laut Shaywitz, dass es sich bei einem Hirnbereich, der bei mit Östrogen behandelten Frauen aktiver war – dem unteren Parietallappen – um denselben Teil handelt, der sich in ihrer Untersuchung als für die Spei-

cherung von phonologisch-kodierten Informationen verantwortlich erwiesen hatte.

„Unsere Hypothese lautet, dass zwischen Östrogen und Lesen ein Zusammenhang hergestellt werden kann“, meint Shaywitz, „und die Entdeckung, dass Östrogen die Aktivität für das Speichern von phonologischen Informationen erhöht, vermag diese Hypothese bedeutend zu unterstützen“.

Findet der Krieg der Geschlechter nun also in unseren Gehirnen statt?

„Männer können die einen Dinge besser tun, Frauen die anderen“, meint Gur, „unsere Aufgabe ist es, herauszufinden, weshalb dem so ist.“ Ein Ziel der Erforschung von Geschlechtsunterschieden des Gehirns besteht darin, Einsichten in die Behandlung jener Hirnkrankheiten zu vermitteln, die bei dem einen Geschlecht häufiger auftreten als beim anderen. So zum Beispiel die Schizophrenie, die häufiger bei Männern vorkommt als bei Frauen.

„Wir müssen lernen, einander gegenseitig zu helfen“, meint er.

Von **Terri Rutter**

Senior-Herausgeber von *BrainWork*
Dem neurowissenschaftlichen Rundbrief
einer Publikation der Dana Press

Editorial board:
Pierre J. Magistretti, Chairman
Colin Blakemore, Leslie Iversen
Wolf Singer, Piergiorgio Strata
Jacques Glowinski, Norbert Herschkowitz
Production Manager:
Béatrice Roth
Contributing editor:
Elaine Snell



**The
European
Dana Alliance
for the Brain**

Chairman
David Mahoney

Vice Chairmen
Colin Blakemore, PhD, ScD, FRS
W. Maxwell Cowan, BM, BCh, DPhil, FRS

Chief Executive
Colin Blakemore, PhD, ScD, FRS

Executive Committee
Alain Berthoz, Dr ès Sci, Dr Ing
Albert Gjedde, Dr Med
Malgorzata Kossut, MSc, PhD
Pierre J. Magistretti, MD, PhD
Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS
Wolf Singer, MD PhD
Piergiorgio Strata, MD

**Dana Alliance
for Brain Initiatives – US**

Executive Director
Barbara E. Gill

European Dana Alliance for the Brain Limited
Registered Office: 165 Queen Victoria Street,
London EC4V 4DD
Registered in England: 3532108