

Ein Schalter fürs Erwachsenwerden

Plötzliche Stimmungsschwankungen sind ein untrüglicher Hinweis darauf, dass der Nachwuchs in die Pubertät kommt. Doch woher weiß der Körper, wann die Zeit gekommen ist?

VON ULRICH BOEHM

Bei meiner Tochter Clara begann es kurz nach dem zehnten Geburtstag. Ihre Stimmung wechselte plötzlich zwischen himmelhoch jauchzend und zu Tode betrübt. So kündigte sich eine Lebensphase an, von der unzählige Eltern ein Lied singen können: knallende Türen, Wutausbrüche, blank liegende Nerven. Schuld am »Chaos der Gefühle« ist die stark ansteigende Produktion von Sexualhormonen. Diese beschleunigen die körperliche Entwicklung und führen zur Geschlechtsreife.

Schon lange ist bekannt, dass das Gehirn den Reifungsprozess namens Pubertät (von lateinisch: *pubertas* = Geschlechtsreife) steuert. Doch erst seit wenigen Jahren sind Biomediziner den Botenstoffen auf der Spur, die dabei als Signalgeber wirken. Eine wesentliche Rolle spielt eine kleine Neuronengruppe im Hypothalamus, die so genannten GnRH-Neurone. Zu Beginn der Pubertät geben diese Zellen schubweise das Gonadotropin freisetzende Hormon (GnRH, von englisch: *gonadotropin releasing hormone*) ab. Dieser »Pulsgenerator« setzt einen Regelkreis in Gang, der die Entwicklung der Eierstöcke beziehungsweise Hoden fördert. Dadurch steigt die Produktion der Geschlechtshormone, die die Sexualfunktionen von Männern und Frauen steuern (siehe 1 in der Grafik S. 50).

Der Regelkreis ist während der Pubertät nicht zum ersten Mal aktiv: Bereits im Mutterleib steuert er die Entwicklung des Fötus. Allerdings

wird er in der frühen Kindheit wieder stillgelegt. Forscher rätselten viele Jahre, welches Signal die GnRH-Neurone aus ihrem Dornröschenschlaf weckt und so die Pubertät einleitet. Im Jahr 2003 machten schließlich zwei Forscherteams – eines um Nicolas de Roux vom Necker-Kinderkrankenhaus in Paris und das andere um Stephanie Seminara von der Harvard Medical School in Boston – unabhängig voneinander eine bahnbrechende Entdeckung: Die Endokrinologen hatten die Erbinformation von zeugungsunfähigen Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen die Pubertät ausgeblieben war. Einige Betroffene zeigten eine Genmutation, die dazu führte, dass der GPR54-Rezeptor der GnRH-Neurone nicht funktionierte. Hatte dies die Funktion der Nervenzellen beeinträchtigt?

Um ihre Hypothese zu prüfen, arbeiteten die Wissenschaftler mit genetisch veränderten Mäusen, denen der GPR54-Sensor fehlte. Dabei nutzten sie die Tatsache, dass die Pubertät bei Menschen und Mäusen über einen ganz ähnlichen Regelkreis gesteuert wird – nur findet die Entwicklung bei Mäusen quasi im Zeitraffer statt. Im zarten Alter von vier Wochen beginnt bei Weibchen die Pubertät, mit acht Wochen sind die Tiere bereits geschlechtsreif. Tatsächlich wiesen die Mäuse die gleiche Anomalie auf wie die Probanden: Sie kamen nicht in die Pubertät und blieben unfruchtbar. Daraus schlossen die Forscher, dass der GPR54-Rezeptor ein für die Pubertät essenzielles Signal empfängt.

AUF EINEN BLICK

Molekulare Boten

1 Zu Beginn der Pubertät aktiviert das Signalmolekül Kisspeptin bestimmte Neurone im Hypothalamus. Diese setzen daraufhin einen Regelkreis in Gang, der die Geschlechtsreifung steuert.

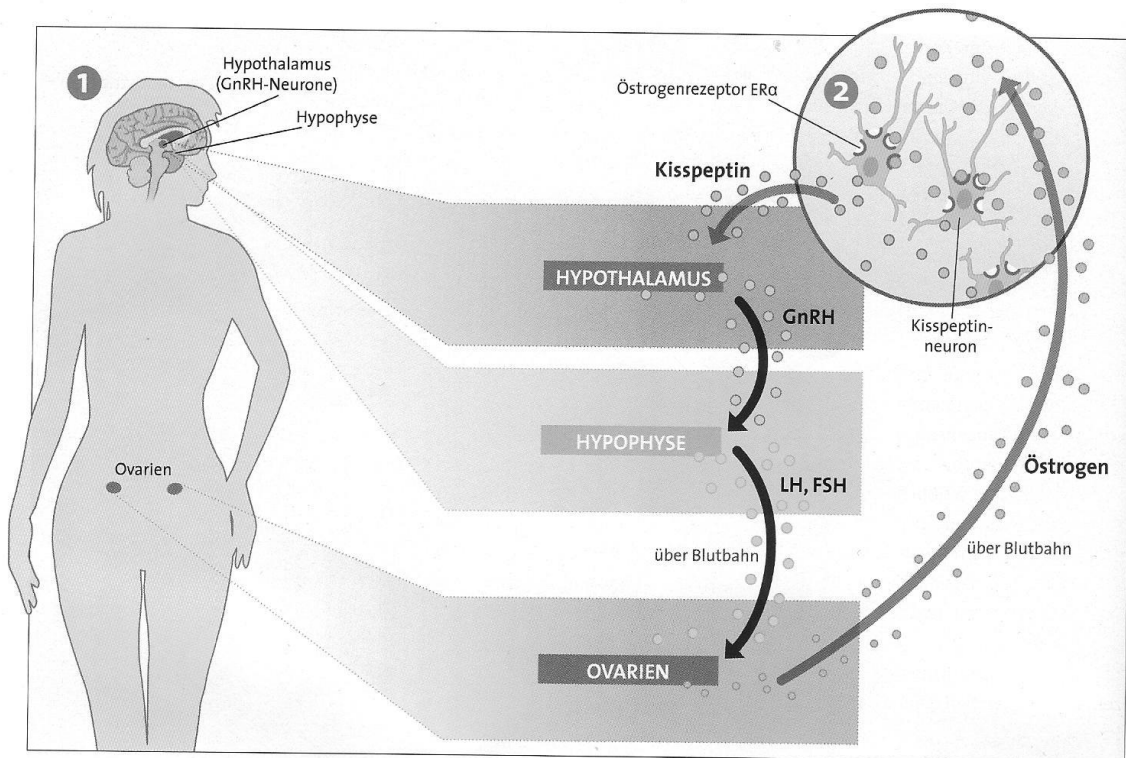
2 Bei Frauen scheint der aktuelle Östrogenspiegel die Kisspeptinsynthese zu regulieren.

3 Vermutlich sorgt das Zusammenspiel verschiedener neuronaler Signale dafür, dass die Pubertät eingeleitet und vollständig durchlaufen wird.

MEHR ZUM THEMA

Labil im Sturm und Drang

Warum psychische Störungen in der Adoleszenz besonders häufig auftreten (S. 52)



KURZ ERKLÄRT

Um ein Gen in bestimmten Neuronen zu deaktivieren, kreuzen Forscher zwei verschiedene Mäusestämme miteinander: Beim einen schleusen sie eine »molekulare Schere« in die Zellpopulation ein – etwa das zur Klasse der Rekombinasen gehörende Cre-Enzym. Beim anderen Stamm markieren sie das auszuschaltende Gen mit einer Erkennungssequenz, der »loxP-Stelle«. So bindet die Schere an das markierte Gen und entfernt es aus dem Erbgut. Steuert das Gen die Herstellung eines bestimmten Rezeptors, fehlt dieser bei den Nachkommen.

Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Achse

➊ Zu Beginn der Pubertät gibt eine kleine Gruppe von Nervenzellen im Hypothalamus das Gonadotropin freisetzende Hormon (GnRH) ab – was ihnen den Namen GnRH-Neurone einbrachte. Der Botenstoff steuert die Produktion und Ausschüttung der beiden Gonadotropine, des luteinisierenden Hormons (LH) und des

Follikel stimulierenden Hormons (FSH). Sie gelangen vom Hypophysenvorderlappen aus in die Blutbahn und weiter zu den Eierstöcken beziehungsweise Hoden. Am Zielort angekommen, regulieren sie die Entwicklung der Gonaden (auch Keimdrüsen genannt) und damit die Sexualfunktionen von Männern und Frauen.

➋ Östrogen steuert bei Frauen den Beginn der Pubertät über Neurone im Hypothalamus. Diese besitzen einen Sensor für das Hormon und geben Kisspeptin ab, sobald die Gonaden ausreichend gewachsen sind und der Östrogenspiegel steigt. Daraufhin aktiviert der Botenstoff wiederum die GnRH-Neurone im Hypothalamus (siehe ➊).

Forscher um Allan Herbison vom Zentrum für Neuroendokrinologie der University of Otago in Neuseeland konnten kurz darauf zeigen, dass es sich bei besagtem Botenstoff um das »Kisspeptin« handelt. Bereits 1996 hatte ein Team um Danny Welch von der State University in Hershey (USA) den Botenstoff im Visier, allerdings in einem völlig anderen Zusammenhang:

Auf der Suche nach Substanzen, die das Wachstum von Tumoren hemmen, waren die Krebsforscher auf das Protein gestoßen. Sie benannten es nach den weltbekannten Hershey's Kisses – Schokoladenpralinen. Rückblickend eine äußerst treffende Namensgebung.

Freigesetzt wird das Kisspeptin von Neuronen, die sich ebenfalls im Hypothalamus be-

finden und direkten Kontakt zu den GnRH-Neuronen haben, stellte eine Arbeitsgruppe um Robert Steiner von der University of Washington in Seattle 2005 fest. Damit schien die Frage, wie die Pubertät im Gehirn ausgelöst wird, beantwortet zu sein. Allerdings standen die Forscher nun vor einem neuen Rätsel – schließlich war unklar, welches Signal wiederum die Kisspeptinneurone aktivierte.


Stillgelegte Gene

Meine Arbeitsgruppe am Zentrum für Molekulare Neurobiologie Hamburg wollte herausfinden, ob der Östrogenspiegel bei Frauen die Synthese des Kisspeptins steuert. Zwar war bereits bekannt, dass das weibliche Sexualhormon den Reifungsprozess entscheidend beeinflusst. Der genaue Mechanismus lag jedoch im Dunkeln. Wir vermuteten, dass die Kisspeptinneurone auf Östrogen reagieren und die nachgeschalteten Nervenzellen daraufhin über den aktuellen Entwicklungsstand informieren. Tatsächlich besitzen die Nervenzellen einen Östrogensensor, den Rezeptor ER α .


Um unsere Hypothese zu überprüfen, schalteten wir ER α von weiblichen Mäusen gezielt aus, indem wir einen speziellen Knockout-Mäusestamm züchteten. Dabei kreuzten wir solche Mäuser, in denen eine kleine Zellgruppe durch eine »molekulare Schere« markiert war, mit Tieren, die eine Erkennungssequenz an einem bestimmten Gen trugen. Da die Schere das betreffende Gen ausschneidet, ist es in den Nachkommen inaktiv (siehe »Kurz erklärt«, links).

Mein Doktorand Christian Mayer brachte die Schere Cre-Rekombinase gezielt in die Kisspeptinneurone ein. Daraufhin schickten wir die genetisch veränderten Tiere zu unserem Kollegen Jon Levine an der Northwestern University in Evanston (USA). Er hatte nämlich einen Mäusestamm gezüchtet, bei dem das ER α -Gen, das für die Herstellung des Östrogenrezeptors zuständig ist, mit speziellen Erkennungssequenzen ausgestattet war. Tatsächlich konnten wir kurze Zeit später zeigen, dass das Gen – und damit auch der Östrogensensor – in den Nachkommen der beiden Stämme inaktiv war. Daher nannten wir die Tiere KERKO-Mäuse (Kisspeptin-Neuron-spezifischer ER α -Knockout).

Als wir den Pubertätsbeginn der KERKO-Weibchen analysierten, erlebten wir eine Überraschung: Statt nach vier Wochen begann die Reifung bereits nach 14 Tagen und damit drastisch verfrüht! Auf den Menschen übertragen würde das einem Mädchen entsprechen, das schon mit sechs Jahren in die Pubertät kommt.

Was war die Ursache? Wir fanden heraus, dass der Kisspeptinspiegel bei den Tieren stark erhöht war. Das führte scheinbar dazu, dass der GnRH-Pulsgenerator den Reifungsprozess verfrüht einleitete. Offensichtlich bremst ER α die Kisspeptinsynthese so lange, bis die Eierstöcke ausreichend gewachsen sind und der Östrogenspiegel ansteigt. Erst dann signalisiert er dem Gehirn, dass der richtige Zeitpunkt gekommen ist (siehe  in der Grafik links). Da unsere Labormäuse keinen solchen Sensor besaßen, kamen sie schon mit zwei Wochen in die Pubertät. Wie wichtig die Auswertung des Östrogenspiegels ist, zeigte ein weiteres Symptom der KERKO-Mäuse: Trotz des verfrühten Pubertätsbeginns blieben sie unfruchtbar.

Inzwischen häufen sich die Hinweise darauf, dass das Gehirn verschiedene Informationen integrieren muss, um die Pubertät erfolgreich einzuleiten und vollständig zu durchlaufen. Insulin, Glukose und Leptin etwa signalisieren dem Gehirn, ob der Organismus über ausreichende Energie- und Fettreserven verfügt. So findet man bei Sportlerinnen, die nur über geringe Fettreserven verfügen, oft einen verspäteten Pubertätsbeginn. Östrogen ist also nur ein Signal von vielen, die die Entwicklung gemeinsam regulieren.

Die Mechanismen, über die der Östrogensensor die Produktion des Kisspeptins steuert, werden uns in den nächsten Jahren an der medizinischen Fakultät in Homburg beschäftigen. Die Zukunft wird zeigen, inwieweit sich unsere Erkenntnisse auf den Menschen übertragen lassen. Doch bereits jetzt gibt es Hinweise darauf, dass eine Östrogen-therapie jungen Frauen mit verzögertem Pubertätsbeginn helfen kann. 



Ulrich Boehm ist Professor für molekulare Analyse und funktionelle Bildgebung an der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg.

Frühreif

Seit der industriellen Revolution kommen Jugendliche immer früher in die Pubertät. Diese Entwicklung ist zum Teil auf verbesserte Gesundheitsfürsorge und Ernährung zurückzuführen. Aber auch Umwelteinflüsse wie etwa das Insektizid Dichlordiphenyltrichloroethan (DDT) können das hormonelle Gleichgewicht verändern, so dass die sexuelle Reife früher beginnt.

(Schoeters, G. et al.: Endocrine Disruptors and Abnormalities of Pubertal Development. In: Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology 102, S. 168–175, 2008)

Quellen

Han, S. K. et al.: Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons by Kisspeptin as a Neuroendocrine Switch for the Onset of Puberty. In: Journal of Neuroscience 25, S. 11349–11356, 2005

Mayer, C. et al.: Timing and Completion of Puberty in Female Mice Depend on Estrogen Receptor α -Signaling in Kisspeptin Neurons. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 107, S. 22693–22698, 2010

Sisk, C. L., Foster, D. L.: The Neural Basis of Puberty and Adolescence. In: Nature Neuroscience 7, S. 1040–1047, 2004

Weitere Quellen im Internet: www.gehirn-und-geist.de/artikel/1167419