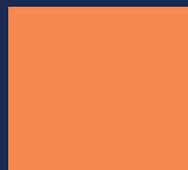


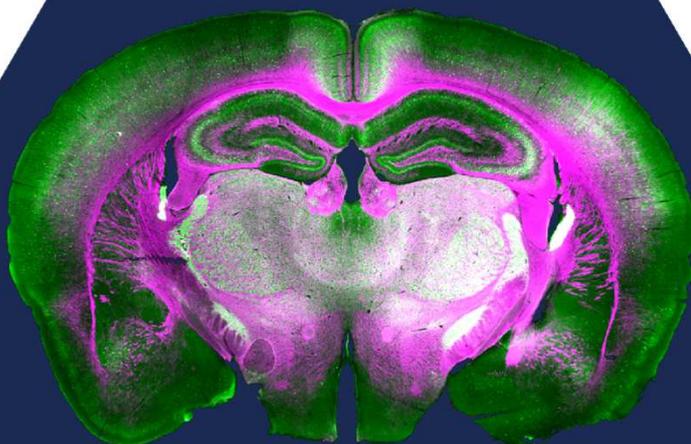
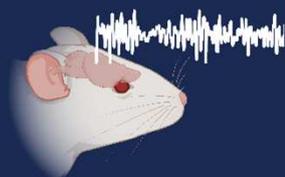
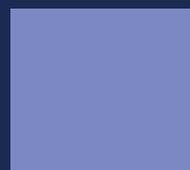
2024 VOLUME 30 ISSUE 1  
e-ISSN 2363-7013



# NEUROFORUM



Organ der  
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
GESELLSCHAFT

GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY

Herausgegeben von der  
Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

# NEUROFORUM

2024 Volume 30 Issue 1

e-ISSN 2363-7013

## Herausgegeben von:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG),  
Kontakt: Stefanie Korthals, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Robert-  
Rössle-Straße 10, 13092 Berlin, Tel. +49 (0) 30 9406 3336, korthals@mdc-berlin.de,  
www.nwg-info.de

## Chefredaktion:

Prof. Dr. Frank Kirchhoff, Molekularphysiologie / Zentrum für Integrative Physiologie und  
Molekulare Medizin (CIPMM), Universität des Saarlandes, Gebäude 48, 66421 Homburg,  
Deutschland, Tel. +49 (0) 6841 16 16440, frank.kirchhoff@uks.eu

## Redaktion:

Solveyg Blanke, Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. (NWG), Max-Delbrück-Cent-  
rum für Molekulare Medizin, Robert-Rössle-Straße 10, 13092 Berlin,  
Tel. +49 (0) 30 9406 3127, s.blanke@nwg-info.de

## Umschlagfoto:

Xianshu Bai & Davide Gobbo. Immunohistochemische Darstellung von Parvalbumin-  
exprimierenden Interneuronen (grün) und durch Myelin Basic Protein-gekennzeichnete  
Weiße Substanz (magenta) im Mausgehirn nach elektroenzephalografischer Aufzeich-  
nung neuronaler Aktivität (erstellt mit BioRender.com). Immunohistochemical visuali-  
zation of parvalbumin-expressing interneurons (green) and myelin basic protein-tagged  
white matter (magenta) in the mouse brain after electroencephalographic recording of  
neuronal activity (created with BioRender.com).

© 2024 Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V., Berlin

## **Vorstand der Amtsperiode 2023-2025**

### **Präsident**

Prof. Dr. Frank Kirchhoff

### **Vizepräsident**

Prof. Dr. Ansgar Büschges

### **Generalsekretär**

Prof. Dr. Gary Lewin

### **Schatzmeisterin**

Prof. Dr. Veronica Egger

### **Sektionssprecher**

Computational Neuroscience

Prof. Dr. Tatjana Tchumatchenko

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik

Prof. Dr. Constance Scharff

jNWG (junge NWG)

Jonas Fisch

Klinische Neurowissenschaften

Prof. Dr. Sven Meuth

Kognitive Neurowissenschaften

Prof. Dr. Christiane Thiel

Molekulare Neurobiologie

Prof. Dr. Tobias Böckers

Neuropharmakologie/-toxikologie

Prof. Dr. Franziska Richter Assencio

Systemneurobiologie

Prof. Dr. Andreas Nieder

Verhaltensneurowissenschaften

Dr. Silke Sachse

Zelluläre Neurobiologie

Prof. Dr. Jochen Roeper

### **Ehrenpräsidentin**

Prof. Dr. Christine R. Rose

## Inhaltsverzeichnis

Frank Kirchhoff und Ansgar Büschges

Editorial 5

### Review article

Davide Gobbo

Sex matters: Entschlüsselung der Auswirkungen des Geschlechts auf zugrundeliegende Muster und Mechanismen der Epilepsie

Sex matters: Underlying Patterns and Mechanisms of Sex Differences in Epilepsy 6

Xianshu Bai

Multiple Sklerose: Analyse der Geschlechtsunterschiede für ein besseres Verständnis

Multiple Sclerosis: Exploring Sex Differences and Beyond 21

Yang Liu und Klaus Faßbender

Geschlechtsspezifische Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit

Sex-specific pathophysiology of Alzheimer's Disease 30

### Nachrichten aus der Gesellschaft

Protokoll der Mitgliederversammlung 34

Otto-Loewi-Medaille für Eckart D. Gundelfinger 39

Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2023 40

Fortbildungsprogramme der NWG 2024/25 - von Mitgliedern für Mitglieder 41

Die nächsten Methodenkurse 41

Die nächsten Lehrerfortbildungen 42

Neu auf dasGehirn.info 42

## Editorial

Liebe Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft!

Das Jahr 2023 liegt hinter uns. Es war ein kompliziertes und schwieriges Jahr, geprägt von politischen Krisen in unserem Land, in Europa und darüber hinaus. Als Mitglieder einer wissenschaftlichen Fachgesellschaft werden wir häufig in einem Elfenbeinturm verortet, allein darauf fokussiert, die Grenzen unseres Wissens zu verschieben und neu zu setzen. Doch wir, die NWG, leben nicht an einem immateriellen Ort der Abgeschiedenheit, sondern mitten in der Realität und sind damit den Zug- und Fliehkräften der Gruppen um uns herum ausgesetzt. Es ist an uns, aktiv zu sein und mit unseren Kräften selbst mitzugestalten.

Neurowissenschaftliche Forschung hängt von drei Faktoren ab: den Menschen, den Ressourcen und den Ideen. In einer idealen Welt finden sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unterschiedlicher Expertisen in einem Labor ein, um im Team neues zu entdecken und gemeinsam Heureka-Momente zu erleben. Doch wir leben nicht in einer idealen Welt. Die Arbeitsverträge der forschenden Menschen sind oft befristet und die Ressourcen begrenzt. Zudem ist die in Artikel 5 III GG garantierte Wissenschaftsfreiheit durch gesetzliche Regularien zunehmend eingengt.

In diesen Momenten der Verzagtheit hilft es, sich daran zu erinnern, dass der Mensch ein „social animal“ ist. Wir sind nicht allein, wir sind in Gemeinschaften organisiert. Eine solche ist die NWG. In der NWG sind wir dem Gemeinwohl Forschung und Lehre verpflichtet, aber auch der Förderung des neurowissenschaftlichen Nachwuchses. Es ist also an uns, trotz aller Widrigkeiten einen positiven „spirit“ zu entwickeln. Wir sind es uns, der Gesellschaft und der Zukunft schuldig.

Neben den Herausforderungen gibt es auch positive Entwicklungen. Gemeinsam mit der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie und vielen anderen Fachgesellschaften haben wir erfolgreich gegen eine in unseren Augen nachteilige Novelle des Wissenschaftszeitvertragsgesetzes protestiert. Gemeinsam mit anderen europäischen neurowissenschaftlichen Gesellschaften und dem European Brain Council haben wir in Brüssel auf die wichtigen Beiträge der Neurowissenschaften beim gesellschaftlichen Fortschritt aufmerksam gemacht. Wir haben gleichzeitig die Notwendigkeit tierexperimenteller Arbeiten zur Erforschung neuen Wissens hervorgehoben.

Mit der vorliegenden Ausgabe des Neuroforums weisen wir auf aktuelle Forschungsaspekte hin, die nicht nur neue Erkenntnisse zur Funktion des Nervensystems und unseres Körpers liefern können, sondern auch für mehr Menschen gültig sind. Viel zu lange wurden geschlechtsspezifische Unterschiede von Hirnfunktionen und neurologischen Erkrankungen zwar wahrgenommen, nicht aber systematisch und fokussiert untersucht. In dieser Ausgabe präsentieren wir daher drei Artikel zu Forschungsarbeiten über geschlechtsspezifische Unterschiede bei Multipler Sklerose, Epilepsie und Alzheimer.

Wir freuen uns über Kommentare und Anregungen.

*Auf ein gutes, gesundes und erfolgreiches 2024!*

Frank Kirchhoff Ansgar Büschges

Prof. Dr. Frank Kirchhoff  
Präsident



Universität des Saarlandes  
Centrum für Integrative Physiologie und  
Molekulare Medizin (CIPMM)  
Centrum für geschlechtsspezifische Biologie  
und Medizin (CGBM),  
Gebäude 48, 66421 Homburg, Deutschland  
Tel. +49 6841 16 16440, Fax: +49 6841 16 16439  
E-Mail: frank.kirchhoff@uks.eu

Prof. Dr. Ansgar Büschges  
Vizepräsident



Universität zu Köln  
Institut für Zoologie  
Biozentrum Köln  
Zülpicher Strasse 47b, 50674 Köln, Deutschland  
Tel. +49 221 470 2607, Fax: +49 221 470 4889  
E-Mail: ansgar.bueschges@uni-koeln.de

## Review article

Davide Gobbo\*

### Sex matters: Entschlüsselung der Auswirkungen des Geschlechts auf zugrundeliegende Muster und Mechanismen der Epilepsie

### Sex matters: Underlying Patterns and Mechanisms of Sex Differences in Epilepsy

#### Abstract

Epilepsy is a neurological disorder characterized by recurrent excitability episodes and seizures. Sex differences in epilepsy have gathered increasing attention, revealing that men generally exhibit higher susceptibility to seizures compared to women. Despite growing interest in exploring the relationship between biological sex and epilepsy, significant gaps in our understanding of the underlying mechanisms driving sex differences in epilepsy disorders remain. Emerging evidence suggests that variations in regional morphology and neural circuits between men and women may contribute to the differential vulnerability to seizures and epileptogenic cascades. Steroid hormones have been implicated in modulating seizure sensitivity. Fluctuations in these hormones, along with alterations in neuroplasticity within their receptor signaling systems, contribute to changes in seizure susceptibility. Furthermore, several other potential neurobiological factors may underlie sex differences in epilepsies, including variations in brain development, neurogenesis, neuronal chloride homeostasis, and neurotrophic and glial responses. Although men and women with epilepsy demonstrate more similarities to each other than to the general population, comprehending the mechanisms that underlie sex differences in prevalence and presentation of epilepsy may provide valuable insights into the etiologies of epilepsy. Understanding the molecular and neural network basis of sex differences in seizures and response to antiseizure drugs is crucial for the development of effective, sex-specific therapies for epilepsy, epileptogenesis, and seizure disorders. By bridging the knowledge gaps and unraveling the complexities of sex differences in epilepsy, we can strive to offer more personalized and effective treatments to improve the lives of individuals affected by epilepsy.

**Keywords:** epilepsy, sex, sex differences, hormones, anti-seizure drugs

#### Zusammenfassung

Epilepsie ist eine neurologische Störung, die durch wiederkehrende Erregungszustände und Anfälle gekennzeichnet ist. Geschlechtsunterschiede in der Epilepsie haben zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen und zeigen, dass Männer im Allgemeinen eine höhere Anfälligkeit für Anfälle im Vergleich zu Frauen aufweisen. Trotz des wachsenden Interesses, die

\* **Corresponding author: Davide Gobbo**, Universität des Saarlandes, Centrum für Integrative Physiologie und Molekulare Medizin (CIPMM), Centrum für geschlechtsspezifische Biologie und Medizin (CGBM), Gebäude 48, 66421 Homburg, Deutschland  
 Tel: +49 6841 1616445, E-Mail: davide.gobbo@uks.eu,  
 ORCID: 0000-0002-4076-2697

Beziehung zwischen biologischem Geschlecht und Epilepsie zu erforschen, bestehen immer noch signifikante Lücken in unserem Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen, die die Geschlechtsunterschiede in Epilepsiestörungen beeinflussen. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Variationen in der regionalen Morphologie und in den neuronalen Schaltkreisen zwischen Männern und Frauen zur unterschiedlichen Anfälligkeit für Anfälle und epileptogene Kaskaden beitragen können. Steroidhormone sind daran beteiligt, die Anfallsanfälligkeit zu modulieren. Schwankungen dieser Hormone, zusammen mit Veränderungen in der Neuroplastizität innerhalb ihrer Rezeptorsignalisierungssysteme, tragen zu Veränderungen der Anfallsempfindlichkeit bei. Darüber hinaus könnten mehrere andere potenzielle neurobiologische Faktoren den Geschlechtsunterschieden in Epilepsien zugrunde liegen, darunter Variationen in der Gehirnentwicklung, der Neurogenese, der neuronalen Chloridhomöostase sowie der neurotrophen und glialen Reaktionen. Obwohl Männer und Frauen mit Epilepsie untereinander mehr Ähnlichkeiten aufweisen als mit der allgemeinen Bevölkerung, kann das Verständnis der Mechanismen, die den Geschlechtsunterschieden in der Häufigkeit und Präsentation von Epilepsie zugrunde liegen, wertvolle Einblicke in die Ätiologie der Erkrankung bieten. Das Verständnis der molekularen und neuronalen Netzwerkgrundlage von Geschlechtsunterschieden in Anfällen und der Reaktion auf Antiepileptika ist entscheidend für die Entwicklung wirksamer, geschlechtsspezifischer Therapien für Epilepsie, Epileptogenese und Anfallsstörungen. Durch die Schließung von Wissenslücken und die Entschlüsselung der Komplexität von Geschlechtsunterschieden in der Epilepsie können wir darauf hinarbeiten, personalisierte und effektive Behandlungen anzubieten, um das Leben von Menschen, die von Epilepsie betroffen sind, zu verbessern.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Geschlecht, Geschlechtsunterschiede, Hormone, Antiepileptische Behandlung

#### Einleitung

Epilepsie ist eine chronische neurologische Störung, die sich durch wiederkehrende und unvorhersehbare Anfälle aufgrund von hypersynchroner neuronaler Aktivität auszeichnet (Fisher et al., 2014; Huff and Murr, 2021). Weltweit sind etwa 50 Millionen Menschen von dieser Krankheit betroffen, was sie zur vierthäufigsten neurologischen Störung macht (Beghi et al., 2019; World Health Organization, 2022). Allein in Deutschland werden jedes Jahr fast 130.000 Fälle diagnostiziert (Ertl et al., 2016; Groth et al., 2017). Diese Erkrankung umfasst eine vielfältige Gruppe von Störungen mit verschiedenen Erscheinungsformen und Ursachen, einschließlich genetischer Mutationen, traumatischer Hirnverletzungen, Infektionen, Schlaganfällen und anderen Hirnschädigungen (Schachter et al., 2013), was Diagnose und Behandlung vor einzigartige Herausforderungen stellt. Anfälle können als fokal oder partiell (auf eine begrenzte Region beschränkt, ohne das gesamte Gehirn einzubeziehen) und generalisiert (beide Gehirnhälften gleichzeitig betroffen) klassifiziert werden (Scheffer et al., 2017).

Der Schwerpunkt der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten liegt auf antiepileptischen Medikamenten (anti-seizure drugs, ASDs), wobei die Auswahl, Anzahl und Dosierung von der Art der Epilepsie und dem Alter des Patienten abhängen. Mindestens ein Drittel der Patienten reagiert jedoch nicht auf diese Behandlungen (Schmidt, 2009). Bei einigen Patienten ist die operative Entfernung des Anfallsherdes eine Option, während sie für andere nicht geeignet ist und zu Nebenwirkungen führen kann. Darüber hinaus geht Epilepsie oft mit einem breiten

Spektrum an kognitiven, Verhaltens- und psychiatrischen Begleiterkrankungen einher, die nicht unbedingt von Antiepileptika angesprochen werden (Tellez-Zenteno et al., 2007; Berg, 2011). In der Neurologie, einschließlich der Epilepsieforschung, wurde historisch gesehen ein unverhältnismäßiger Fokus auf männliche Probanden in klinischen Studien und präklinischen Tierversuchen gelegt (Prendergast et al., 2014; Will et al., 2017). Das US-amerikanische Institute of Medicine stellte 1994 fest, dass zwei Drittel aller Krankheiten, die Männer und Frauen gleichermaßen betreffen, bislang ausschließlich an Männern untersucht wurden (Legato, 2004). Auch Medikamente wurden traditionell (und werden häufig noch jetzt) vornehmlich an männlichen Ratten und Mäusen entwickelt, da die weiblichen Tiere durch hormonelle Schwankungen als schwieriger zu untersuchen gelten. Insbesondere in neurowissenschaftlichen Studien werden fünfmal mehr männliche als weibliche Versuchstiere eingesetzt (Beery and Zucker, 2011). In den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend anerkannt, dass es geschlechtsbezogene Unterschiede in der Häufigkeit und Präsentation verschiedener neurologischer Erkrankungen gibt, einschließlich Multipler Sklerose, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson (Mielke, 2018; Meoni et al., 2020). Auch bei Epilepsie haben Forscher erkannt, dass geschlechtsspezifische Unterschiede eine bedeutende Rolle spielen und die Häufigkeit der Erkrankung, die Symptomatik und die Behandlungsergebnisse beeinflussen können (Kight and McCarthy, 2014). Das Gehirn beginnt als weitgehend zweigeschlechtliches Organ, das während der frühen Entwicklung unter dem Einfluss von gonadalen Steroidhormonen eine männliche oder weibliche Architektur annimmt (Arnold, 2009). Da Geschlechtshormone nicht nur die Gehirnentwicklung, sondern auch die synaptische Übertragung, die neuronale Plastizität und Funktion sowie die Zellbiologie von Neuronen und Gliazellen erheblich beeinflussen können (Barth et al., 2015), sind geschlechtsspezifische Überlegungen bei der Erforschung von Krankheitsmechanismen und der Optimierung therapeutischer Ansätze unerlässlich. Tatsächlich wird die Bedeutung geschlechtsbasierter Analysen zunehmend anerkannt, und der männliche Probanden-Bias in der neurologischen Forschung wird allmählich angegangen. Gesundheitsbehörden und Institutionen weltweit haben geschlechtsbasierte Forschung als wesentlichen Bestandteil ihrer Forschungs- und Innovationsprogramme integriert (Clayton and Collins, 2014).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über geschlechtsbezogene Forschung in der Epilepsie zu geben und die möglichen molekularen Mechanismen zu untersuchen, die geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anfälligkeit für Anfälle, einschließlich chemischer, genetischer und erworbener Epileptogenese, erklären könnten. Obwohl die genauen molekularen Mechanismen noch unklar sind, könnten Unterschiede in der regionalen Morphologie und den neuronalen Schaltkreisen zwischen Männern und Frauen ihre unterschiedliche Anfälligkeit für Anfälle und epileptogene Kaskaden erklären. Steroidhormone, einschließlich Schwankungen der Neurosteroidspiegel und der Rezeptorsignalisierung, spielen auch eine Rolle bei Veränderungen der Anfallsanfälligkeit. Darüber hinaus könnten andere neurobiologische Faktoren wie Gehirnentwicklung, Neurogenese, neuronale Chlorid-Homöostase und gliale Reaktionen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Epilepsie beitragen.

In dieser Arbeit beziehen wir uns auf "Geschlecht" als die biologischen und physischen Merkmale, von genetischen über physiologischen bis hin zu organismischen Merkmalen, die männlich oder weiblich sind und größtenteils durch Geschlechtschromosomen bestimmt werden. Obwohl "Geschlecht" und "Gender" oft synonym verwendet werden, gibt es wichtige Unterschiede zwischen diesen Begriffen, da mit "Gender" die soziale und ge-

sellschaftliche Geschlechterrolle einer Person gemeint ist, die durch die kulturelle Umgebung geprägt und mit psychologischen Attributen versehen wird (Manandhar et al., 2018). Sowohl Geschlecht als auch Gender haben unabhängige Auswirkungen auf Gesundheit und Krankheit, sodass sie in der medizinischen Forschung wesentliche Faktoren darstellen. Derzeit ist die Erforschung von geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Epilepsie nahezu ein ungenutztes Gebiet. Daher müssen wir uns bei der Literaturrecherche auf die Beschreibungen in klinischen Studien beziehen, in denen die Geschlechter der Probanden als Männer oder Frauen angegeben sind, und davon ausgehen, dass dies auch das jeweilige biologische Geschlecht widerspiegelt.

## Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie.

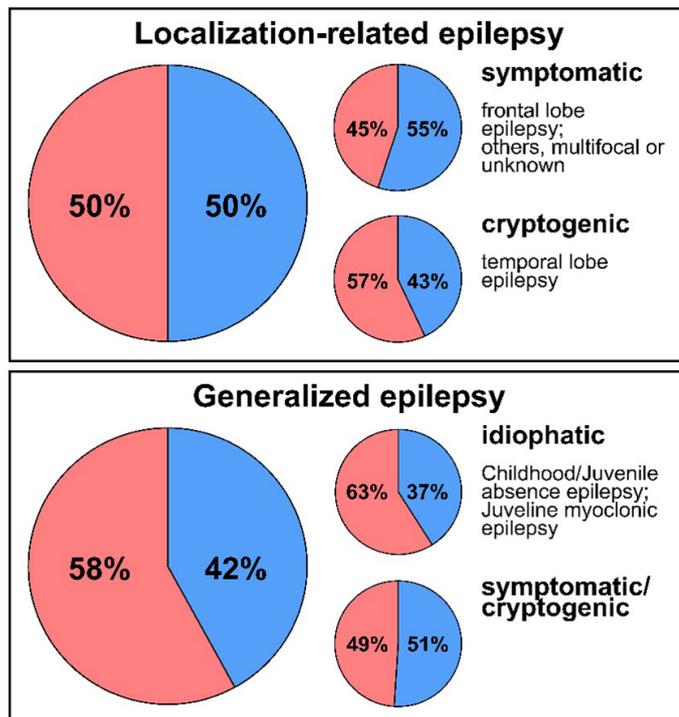
Insgesamt zeigt die Epilepsie eine leichte männliche Tendenz und es gibt signifikante Daten, die zeigen, dass Männer eine höhere Inzidenz für Epilepsie haben (McHugh and Delanty, 2008) und einer erhöhten Sterblichkeit durch Epilepsie ausgesetzt sind (Trinka et al., 2013; Greenlund et al., 2017). Die Prävalenz für Epilepsie hängt wesentlich von der spezifischen Form der Epilepsie (Abbildung 1) (Hauser et al., 1993; Christensen et al., 2005; Miškov, 2009; Savic, 2014; Hoping et al., 2022) sowie dem Alter ab. Im ersten Lebensjahr ist die männliche Tendenz höher, während Epilepsien mit Beginn in der Adoleszenz insgesamt einen weiblichen Überhang zeigen (Cowan et al., 1989; Christensen et al., 2007; Aberg et al., 2017).

Epilepsie mit fokalen Anfällen ist die häufigste Form der Epilepsie mit männlichem Überhang (Hauser et al., 1993; McHugh and Delanty, 2008; Savic, 2014), der durch die überwiegende Zahl von durch Verletzungen verursachten fokalen Anfällen verursacht wird (Hauser, 1997; Christensen et al., 2005). Auch Männer haben ein höheres Risiko, aufgrund von Umweltrisikofaktoren wie Kopfverletzungen, Schlaganfall und Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) an Epilepsie zu erkranken (Savic, 2014; Abramovici and Bagić, 2016). Dies ist insbesondere in der Altersgruppe von 30 bis 59 Jahren deutlich, die auch mit einem höheren Risiko für traumatische Hirnverletzungen verbunden ist (Bruns and Hauser, 2003). Auf der anderen Seite werden Frauen häufiger mit kryptogenen fokalen Epilepsien diagnostiziert, wobei "kryptogen" Epilepsien beschreibt, bei denen keine offensichtlichen ätiologischen Faktoren und Läsionen vorliegen (Christensen et al., 2005; McHugh and Delanty, 2008). Idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen machen 15-20% aller Epilepsien aus und gelten als weitgehend genetisch bedingt (Gardiner, 2005; Berg et al., 2010). Idiopathische generalisierte Epilepsien, und insbesondere genetische nicht-motorische generalisierte Epilepsien wie die kindliche Absence-Epilepsie (CAE) und die juvenile Absence-Epilepsie (JAE), treten mit einem weiblichen Überhang auf (Jallon and Latour, 2005; Savic, 2014). Andererseits zeigen Studien zu generalisierten motorischen Anfällen keine konsistenten Geschlechtsunterschiede (Christensen et al., 2005; Carlson et al., 2014).

Obwohl geschlechtsspezifische, epidemiologische Daten von Personen mit Epilepsie in Deutschland noch gering sind, zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie ähnliche Muster in der Ätiologie der Epilepsie, einschließlich einer höheren Inzidenz von idiopathischer generalisierter Epilepsie bei Frauen (einschließlich JAE) und einer höheren Inzidenz von fokalen Anfällen und symptomatischer Epilepsie bei Männern (Kiepe, 2016).

Neben diesen Überlegungen zur Epidemiologie epileptischer Syndrome wurden auch geschlechtsspezifische Unterschiede bei psychiatrischen Komorbiditäten wie Depressionen (Kwon and Park, 2014) und Angststörungen (Brandt and Mula, 2016)

im Zusammenhang mit Epilepsie berichtet. Auch gibt es eine umfangreiche Evidenz für funktionelle Geschlechtsunterschiede in der menschlichen Kognition und verschiedenen Formen des Lernens und der Erinnerung (Lin et al., 2012; Hamson et al., 2016; Helmstaedter and Witt, 2017). Sowohl Jungen als auch Mädchen mit Epilepsie weisen im Vergleich zu Kindern in der Allgemeinbevölkerung häufiger Autismus, intellektuelle Beeinträchtigungen und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen auf. Und obwohl die aktuelle Literatur zu diesem Thema nicht einheitlich ist, deuten mehrere Studien darauf hin, dass verhaltensbezogene Komorbiditäten bei Kindern mit Epilepsie geschlechtsspezifische Merkmale oder Prävalenzen aufweisen können (Socanski et al., 2013; Aaberg et al., 2016; Williams et al., 2016).



**Abbildung 1: Geschlechterunterschiede bei lokalisationsbezogener und generalisierter Epilepsie nach den ILAE-Kriterien von 1989.**

Geschlechterunterschiede in der Prävalenz von Epilepsie zwischen Männern (blau) und Frauen (rot) für lokalisationsbezogene Epilepsien (symptomatisch oder kryptogen) sowie generalisierte Epilepsien (idiopathisch und symptomatisch/kryptogen). Die Daten wurden von Christensen et al., 2005 erhoben.

### Anfälligkeitsunterschiede in Tiermodellen der Epilepsie.

Geschlechterunterschiede sind in experimentellen Modellen der Anfallsanfälligkeit und der Epileptogenese deutlich erkennbar und wurden umfangreich berichtet und untersucht (Christian et al., 2020).

Antagonisten des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors, einschließlich Pentyletanzol (PTZ), Picrotoxin und Bicucullin, sind eine der häufigsten Wirkstoffgruppen für Chemo-Konvulsionsmodelle in der Epilepsieforschung. Obwohl diese Wirkstoffklasse ein gemeinsames Ziel teilt, unterscheiden sie sich hinsichtlich der Geschlechterunterschiede. Bei Ratten zeigen weibliche Ratten eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Picrotoxin-induzierten Anfällen als männliche Ratten aber eine höhere Schwelle für sowohl PTZ- als auch Bicucullin-induzierte Anfälle (Tan and Tan, 2001). Auf der anderen Seite zeigten männliche Mäuse eine

erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Picrotoxin und reduzierte PTZ-Reaktionen (Perić et al., 1986; Medina et al., 2001). Parallel dazu zeigten andere Modelle für generalisierte motorische Anfälle, einschließlich des maximalen Elektroschocks (Woolley et al., 1961; Frankel et al., 2001) und genetischer Inzuchttrattenmodelle, eine höhere Anfallslast bei Weibchen im Vergleich zu Männchen (Kurtz et al., 2001).

Obwohl generalisierte nicht-motorische Anfälle eine klare weibliche Dominanz aufweisen, zeigen die häufigsten genetischen Modelle für Absence-Epilepsie, nämlich der WAG/Rij Stamm von Inzuchttratten und die GAERS Ratten, keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern (van Luijckelaar et al., 2014). Dennoch, zeigen nur weibliche GAERS Defizite im Sozialverhalten und der Geselligkeit (Henbid et al., 2017). Spontane Absence-Anfälle treten bei weiblichen Wildtyp-Sprague-Dawley-Ratten früher als bei Männchen auf (Pearce et al., 2014). Zu beachten ist, dass in den am häufigsten verwendeten pharmakologischen Modellen der Absence-Epilepsie, nämlich den Gamma-Hydroxybutyrat (GHB)- und Gamma-Butyrolacton (GBL)-Modellen (Venzi et al., 2015), Männchen eine größere Anfallsbelastung aufweisen als Weibchen (Santos et al., 2018).

Bislang wurden in zahlreichen verschiedenen Nagetiermodellen, einschließlich des Kainsäure- und des Pilocarpin-Modells der Temporallappenepilepsie (Mejías-Aponte et al., 2002), inkonklusive Berichte über Geschlechtsunterschiede in der Anfälligkeit für fokale Anfälle veröffentlicht, möglicherweise aufgrund von Unterschieden bei der Arzneimittelverabreichung (Zhang et al., 2008; Li and Liu, 2019) sowie der unterschiedlichen Anfälligkeit der Nagetier-Stämme (Müller et al., 2009; Twele et al., 2016). Ähnliche Überlegungen können im Fall des Kindling-Modells für fokale Anfälle angestellt werden, das bemerkenswerte Unterschiede hinsichtlich seiner Art (elektrisch oder chemisch) sowie seines Hirnareals (üblicherweise Amygdala oder Hippocampus) aufweist (Ebert et al., 1994; Borowicz et al., 2003; Reddy et al., 2019).

Ähnlich wie klinische Studien haben sich die meisten Studien, die psychiatrische Störungen in experimentellen Epilepsiemodellen untersuchen, ausschließlich auf Männchen konzentriert oder wurden nicht darauf ausgelegt, Geschlechtsunterschiede zu untersuchen, sodass nur begrenzte Informationen über Geschlechtsunterschiede in psychiatrischen Komorbiditäten in präklinischen Epilepsiemodellen vorliegen (Scharfman and MacLusky, 2006).

### Geschlechtsspezifische strukturelle und funktionelle Veränderungen als Basis von Epilepsie.

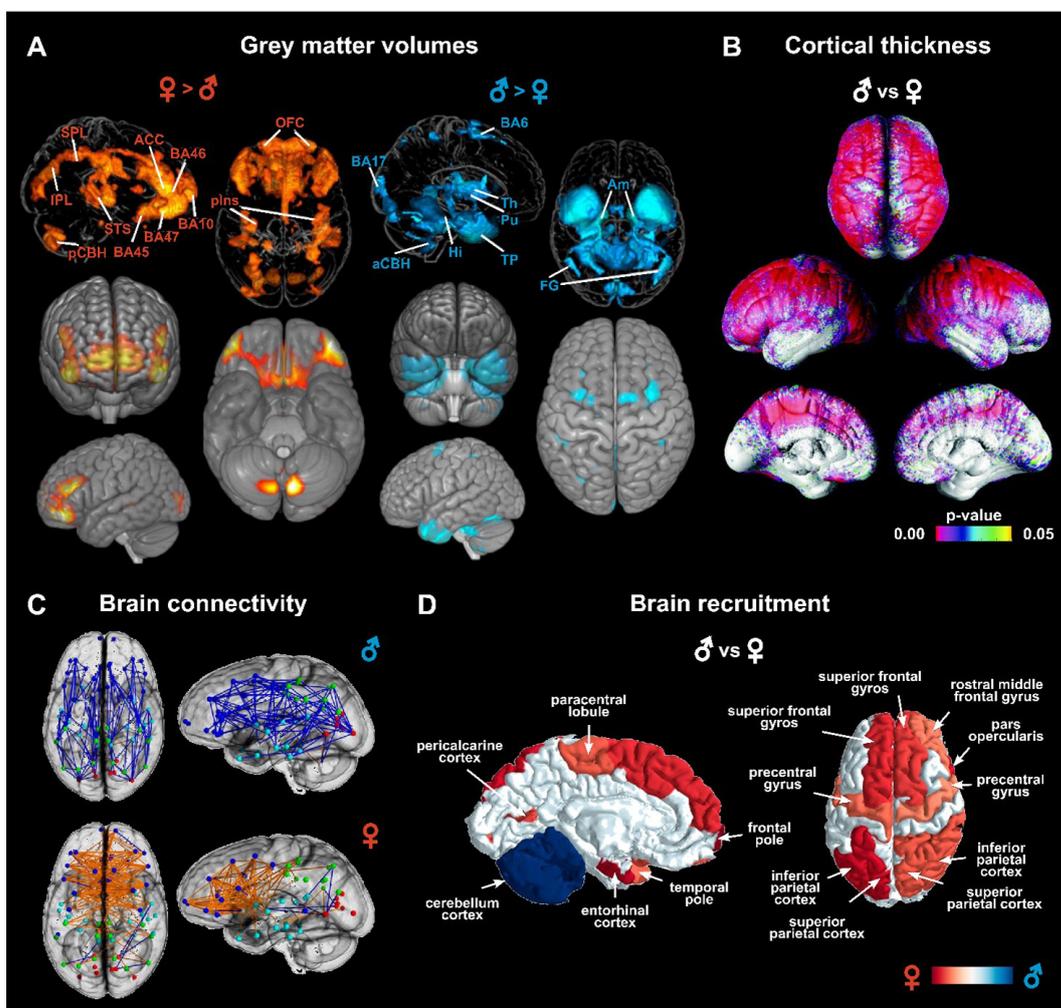
Epileptische Anfälle werden durch spezifische Hirnnetzwerke erzeugt und verschiedene Hirnregionen scheinen unterschiedliche Anfälligkeiten zu haben, um bei Menschen Anfallaktivitäten zu erzeugen und aufrechtzuerhalten (Kramer and Cash, 2012). In den letzten zehn Jahren gab es eine rasche Zunahme von Berichten über Geschlechtsunterschiede in der zerebralen Struktur und Funktion, einschließlich mehrerer zerebraler Netzwerke, die bekanntermaßen Anfälle verarbeiten (Giedd et al., 2006; Savic, 2010) (Abbildung 2). Dies legt nahe, dass epidemiologische und phänomenologische Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei Epilepsie durch inhärente Geschlechtsunterschiede in der zerebralen Morphologie, der Struktur und den funktionellen Verbindungen erklärt werden können (Savic, 2014).

Im Allgemeinen ist das Volumen der Amygdala und des Thalamus bei Männern größer, während das Volumen des Hippocampus und des Caudatus bei Frauen größer ist (Giedd et al., 2006; Ruigrok et al., 2014). Veränderungen im Volumen der grauen

Substanz zwischen Männern und Frauen umfassen den größeren mittleren Schläfenlappen bei Männern und einen größeren orbitofrontalen Kortex bei Frauen (Luders et al., 2005; Carne et al., 2006; Luders et al., 2009; Lotze et al., 2019). Frauen scheinen auch insgesamt eine dickere Hirnrinde in den frontalen (insbesondere im motorischen Streifen), okzipitalen und parietalen Lappen zu haben (Luders et al., 2006; Savic and Arver, 2014). Im Gegensatz dazu sind die weißen Substanzverbindungen zwischen kortikalen Regionen bei Männern stärker ausgeprägt, einschließlich des kortikospinalen Trakts und der thalamischen Strahlungen (Hsu et al., 2008; Gong et al., 2011; Rametti et al., 2011; Westerhausen et al., 2011; Filippi et al., 2013). Daher scheint das männliche Gehirn besser ausgestattet zu sein, um intrahemisphärische neuronale Kommunikation zu bewältigen, während das weibliche Gehirn eine größere interhemisphärische Konnektivität und lokale Vernetzung aufweist (Luders et al., 2009; Ingalhalikar et al., 2014; Savic and Engel, 2014). Geschlechtsunterschiede werden auch hauptsächlich in den limbischen Netzwerken (einschließlich Hippocampus, Amygdala und dem temporalen Neokortex) sowie in den motorischen Netzwer-

ken beschrieben, die hauptsächlich für Temporallappenepilepsien und einige idiopathische generalisierte Epilepsien relevant sind. Die beobachteten Geschlechtsunterschiede bei gesunden Probanden werden darauf zurückgeführt, dass sie von spezifischen Prozessen geprägt sind, die die Gehirnmorphologie während der Entwicklung formen, einschließlich pubertätsbedingter Variationen in den Testosteron- und Östrogenspiegeln (Neufang et al., 2009; Nguyen et al., 2013).

Studien zu Geschlechtsunterschieden bei morphologischen Veränderungen im Gehirn zu Beginn von Anfällen wurden auf Patienten mit mesiotemporaler Lappenepilepsie (MTLE) beschränkt. Obwohl es keine Hinweise auf Geschlechtsunterschiede im Ausmaß der Hippokampusklerose (Briellmann et al., 1999) oder der Amygdala-Atrophie (Silva et al., 2010) gibt, zeigen die Bereiche der Anfallsausbreitung außerhalb der Anfallsursprungszone einen Geschlechtsdimorphismus, was möglicherweise die höhere Tendenz zur Verallgemeinerung von Anfällen bei Männern im Vergleich zu Frauen erklärt (Janszky et al., 2004; Santana et al., 2014).



**Abbildung 2: Geschlechtsspezifische strukturelle Merkmale des menschlichen Gehirns.**

**(A)** Magnetresonanztomographie (MRT)-Analyse der Gehirnstruktur. Orangefarbene und blaue Cluster zeigen Regionen mit größerem Graufächenvolumen bei Frauen bzw. Männern. pCBH, hinteres Kleinhirnhemisphäre; IPL, unterer Parietallappen; SPL, oberer Parietallappen; STS, Sulcus temporalis superior; ACC, anteriore cinguläre Rinde; BA, Brodmann-Areale; OFC, orbitofrontaler Kortex; plns = hinterer Insula; aCBH, vorderes Kleinhirnhemisphäre; Hi, Hippocampus; Th, Thalamus; Pu, Putamen; TP, Temporalpol; FG, fusiformer Gyros; Am, Amygdala. **(B)** Geschlechtsunterschiede in der kortikalen Dicke. Alle farbigen kortikalen Regionen zeigen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen. **(C)** Verbindungsanalyse von Gehirnetzwerken bei Männern und Frauen. Intra-hemisphärische Verbindungen sind in Blau dargestellt, inter-hemisphärische Verbindungen in Orange. Knotenfarbdarstellungen sind wie folgt: hellblau, frontal; cyan, temporal; grün, parietal; rot, okzipital; weiß, subkortikal. **(D)** Repräsentative Gehirnregionen, die einen höheren Partizipationskoeffizienten bei Frauen (rot) bzw. Männern (blau) aufweisen. Geändert von Lotze et al., 2019; Luders et al., 2006 (B); Ingalhalikar et al., 2014 (C, D).

Obwohl die genetisch generalisierte Epilepsie mit keinerlei Läsionen verbunden ist, zeigen die betroffenen zerebralen Netzwerke Veränderungen sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz sowie Bereiche der funktionellen Hyper- und Hypo-Konnektivität im Thalamus und verschiedenen kortikalen Bereichen des Frontallappens (Gotman et al., 2005; Ciumas and Savic, 2006; Masterton et al., 2012). Ob diese strukturellen und funktionalen Veränderungen häufiger bei Frauen im Vergleich zu Männern mit genetisch generalisierten Epilepsien auftreten, ist derzeit ungewiss. Keine der berichteten strukturellen und funktionalen Abnormalitäten liefert eine offensichtliche Erklärung für die weibliche Überlegenheit bei diesen Erkrankungen. Eine interessante Überlegung ist jedoch, dass die meisten beschriebenen Regionen Teile des motorischen Netzwerks sind, das sich zwischen Männern und Frauen unterscheidet und von X-Chromosom-Genen sowie von Testosteron und Östrogen modifiziert wird (Neufang et al., 2009; Savic, 2010; Lentini et al., 2013; Savic and Arver, 2014).

### Zelluläre Mechanismen, die den Geschlechtsunterschieden in der Epilepsie zugrunde liegen

Geschlechtsunterschiede sind während der gesamten Gehirnentwicklung deutlich erkennbar. Früh in der Entwicklung führen durch gonadale Hormone vermittelte organisatorische Effekte zur terminalen Differenzierung von Neuronen und Schaltkreisen und legen dimorphe Muster fest (McCarthy and Arnold, 2011). Eine von mehreren Möglichkeiten, wie sich Geschlechtsunterschiede manifestieren, sind divergierende Raten der Neurogenese (Porter, 2008). Die Rolle der Neurogenese bei Epilepsie ist komplex, wobei neuere Studien an adulten Tieren zeigten, dass die basale Neurogenese vor Anfällen schützend wirkt (Iyengar et al., 2015; Jain et al., 2019), während eine fehlerhafte Neurogenese zu ungünstigen kognitiven Ergebnissen und erhöhter Anfallsbelastung beiträgt (Cho et al., 2015). Die basalen Raten der Neurogenese unterscheiden sich während der Entwicklung geschlechtsabhängig: Im Vergleich zu Weibchen zeigen neugeborene männliche Ratten eine höhere Neurogeneserate im Hippocampus und eine geringere in der Amygdala (Bowers et al., 2010; Krebs-Kraft et al., 2010). Nur wenige Berichte haben Geschlechtsunterschiede in der neuronalen Überlebensrate nach frühkindlichen Anfällen untersucht. Weibliche Ratten, die postnatal an Tag 17 fieberhaften Anfällen ausgesetzt waren, zeigten ein größeres Überleben neugeborener Zellen im Hippocampus, aber keine Unterschiede in der Neurogeneserate (Lemmens et al., 2005). Andererseits zeigten weibliche neugeborene Ratten, die mit Kainsäure injiziert wurden, eine geringere Überlebensrate von Zellen im Gyrus dentatus (Hilton et al., 2003). Wie diese Befunde durch das Geschlecht moduliert werden, muss noch bestimmt werden.

Eine entscheidende Komponente der Neurogenese mit potenziellen Rollen in der Epilepsie, der neuronalen Erregbarkeit und geschlechts- (aber auch artspezifischen) Unterschieden ist der "brain-derived neurotrophic factor" (BDNF) (Zhu and Roper, 2001; Chen et al., 2016; Martínez-Levy et al., 2016). Weibliche Ratten zeigen höhere BDNF-Spiegel in mehreren für Epilepsie hochrelevanten Regionen, einschließlich Hippocampus, Kortex und Amygdala (Scharfman et al., 2003; Bakos et al., 2009; Snigdha et al., 2011). Bei Mäusen sind diese Geschlechtsunterschiede jedoch umgekehrt (Szapacs et al., 2004). Obwohl beim Menschen unter gesunden Bedingungen keine Geschlechtsunterschiede im hippocampalen BDNF-Gehalt zu beobachten sind, könnten Frauen höhere BDNF-Werte im präfrontalen Kortex aufweisen (Hayley et al., 2015). Zusätzlich scheint die Expression von BDNF hochsensibel auf Steroidhormonsignale wie Estradiol, Progesteron und Testosteron zu reagieren (Solum and

Handa, 2002; Franklin and Perrot-Sinal, 2006; Li et al., 2012). Von besonderer Relevanz ist die Beobachtung, dass nur männliche Sprague-Dawley-Ratten eine erhöhte BDNF-Expression in der frontalen Hirnrinde ipsilateral zu einer kontrollierten kortikalen Aufprallverletzung zeigen (Chen et al., 2005).

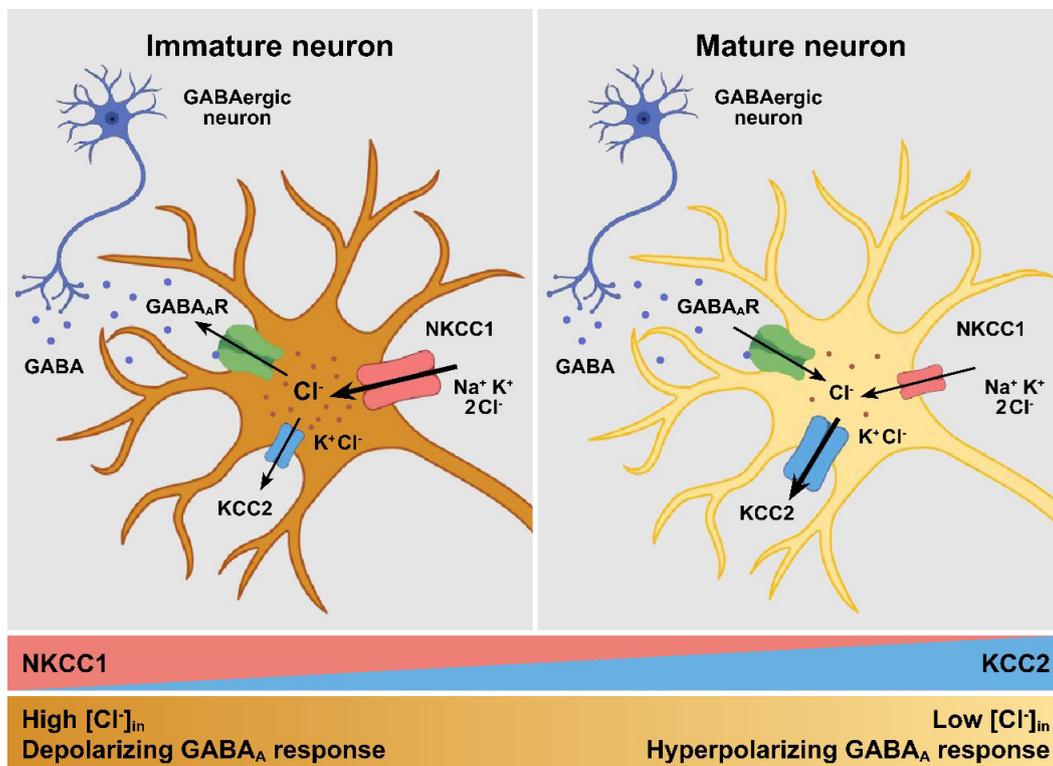
In klassischen pharmakologischen Modellen, die in präklinischen Epilepsieforschungen verwendet werden, gibt es bei jungen Tieren vor der Geschlechtsreife wenig bis keine Evidenz für Geschlechtsunterschiede in Bezug auf Induktion, Anfallsschwelle oder Sterblichkeit (Akman et al., 2014). Dieser Effekt unterscheidet sich von Modellen für Hypoxie oder Hypoxie/Ischämie (HI), den häufigsten Formen neonataler Anfälle (Ronen et al., 1999), die überzeugend günstigere Ergebnisse bei weiblichen Nagetieren (Smith et al., 2014) und bei weiblichen Neugeborenen (Ito et al., 2017) zeigen. Dies ist möglicherweise auf schädigende Wirkungen von Testosteron bei Männchen zurückzuführen und/oder schützende Wirkungen bei Weibchen (Hill et al., 2011; Hill and Fitch, 2012). Hervorzuheben ist, dass HI eine Exzitotoxizität fördert und eine nachfolgende Aktivierung der Apoptose in Neuronen und Gliazellen bewirkt (Northington et al., 2001), durch divergierende apoptotische Signalwege bei Männchen und Weibchen (Zhu et al., 2006; Nijboer et al., 2007; Renolleau et al., 2008), die durch Androgene (Vagnerova et al., 2010; Shimizu et al., 2013) und X-chromosomale Gene (Wang et al., 2004) reguliert werden.

Da Epilepsie durch ein Ungleichgewicht in der exzitatorischen und inhibitorischen Signalübertragung gekennzeichnet ist, könnten Geschlechtsunterschiede in der Entwicklung der GABAergen Neurotransmission und der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-vermittelten Signalübertragung (Briggs and Galanopoulou, 2011; Nardou et al., 2013) eine entscheidende Rolle bei Epilepsie und Pharmakotherapie spielen. Mehrere GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Untereinheiten zeigen je nach Geschlecht in gesunden Säugern unterschiedliche Expressionsprofile (Ravizza et al., 2003; Chudomel et al., 2009) ebenso wie bei Personen mit Epilepsie (Pandya et al., 2019), was möglicherweise die Kinetik der GABAergen Neurotransmission und die Pharmakologie der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren (Olsen and Sieghart, 2009) beeinflusst. Einer der am besten untersuchten Geschlechtsunterschiede während der Entwicklung in Bezug auf Epilepsie ist der Wechsel von depolarisierendem zu hyperpolarisierendem GABA (Abbildung 3). In ausgereiften Neuronen vermittelt der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor eine schnelle synaptische Hemmung durch Chloridioneneinstrom, wodurch die Zelle hyperpolarisiert und das Auslösen von Aktionspotentialen erschwert wird. Während der frühen Entwicklung ist jedoch der Chloridgradient in unreifen neuronalen Zellen umgekehrt, und die Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren führt zum Ausfluss von intrazellulärem Chlorid und zur Membrandepolarisation (Ben-Ari et al., 2007), was möglicherweise zur relativen Unwirksamkeit von „first line“-Antiepileptika (z. B. Phenobarbital) bei der Behandlung von neonatalen Anfällen beiträgt (Dzhala et al., 2005). Der Zeitpunkt des Entwicklungsschalters, wenn die GABA-Signalgebung von depolarisierend zu hyperpolarisierend wechselt, variiert zwischen verschiedenen Hirnregionen (Wang et al., 2002; Glykys et al., 2009; Kang et al., 2011) und wird durch die relative Expression von Chloridtransportern an der Zellmembran bestimmt, den Natrium-Kalium-Chlorid-Cotransporter 1 (NKCC1) und den Kalium-Chlorid-Cotransporter 2 (KCC2). NKCC1 transportiert Chlorid in die Zelle, während KCC2 Chlorid aus der Zelle transportiert. Früh in der Entwicklung ist NKCC1 im Verhältnis zu KCC2 hoch exprimiert, aber im Laufe der frühen postnatalen Entwicklung nimmt die Expression von NKCC1 ab und die von KCC2 zu. Mehrere Hinweise zeigen, dass neugeborene männliche Ratten im Vergleich zu Weibchen höhere relative Spiegel von NKCC1 und niedrigere von KCC2 aufweisen (Galanopoulou and Moshé, 2003; Kyrozis et

al., 2006; Perrot-Sinal et al., 2007; Murguía-Castillo et al., 2013). Dieses stimmt mit der Beobachtung an weiblichen Ratten überein, dass in dieser Entwicklungsphase GABA sowohl hyperpolarisierend wie depolarisierend wirken kann (Galanopoulou et al., 2003; Nuñez and McCarthy, 2007; Galanopoulou, 2008). Entsprechend wirkt die Infusion von GABA-Agonisten in die Substantia nigra erwachsener Tiere anfallsunterdrückend, aber während der Entwicklung hat sie eine prokonvulsive Wirkung bei Männchen und keine Wirkung oder eine antikonvulsive Wirkung bei Weibchen (Velísková and Moshé, 2001).

Im menschlichen Gehirn gibt es ungefähr genauso viele Gliazellen wie Neurone (von Bartheld et al., 2016), und die Interaktionen zwischen diesen Zellen sind entscheidend für die normale Gehirnfunktion (Semyanov and Verkhratsky, 2021). Trotz des wachsenden Interesses an der Rolle von Gliazellen, insbesondere Astrozyten und Mikroglia, in der Pathophysiologie der Epilepsie (Löscher and Schmidt, 2011; Cru-nelli et al., 2015; Eyo et al., 2017; Patel et al., 2019; Riquelme et al., 2020; Gobbo et al., 2021), gibt es nur wenige Informationen über die potenzielle Rolle von Gliazellen bei Geschlechtsunterschieden in der Epilepsie. Allerdings gibt es aufkommende Hinweise auf Rollen von Astrozyten und Mikroglia bei Geschlechtsunterschieden in der Gehirnfunktion. Mehrere Studien haben Geschlechtsunterschiede in der Expression des Astrozyten-Markers Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) im Hippocampus (Conejo et al., 2005; Arias et al., 2009) und in der Amygdala dokumentiert, wo eine höhere Anzahl von Astrozyten und eine größere astrozytäre morphologische Komplexität bei männlichen Ratten festgestellt wurden (Johnson et al., 2008). Die GFAP-Expression sowie die Astrozytenmorphologie verändern sich auch während des Östruszyklus bei weibli-

chen Ratten (Luquin et al., 1993; Klintsova et al., 1995; Arias et al., 2009) und sind empfindlich gegenüber Östradiol und Testosteron (McQueen et al., 1992; Nelson and Lenz, 2017). Ähnliche Unterschiede bestehen für andere Gliazellen, einschließlich Mikroglia, die im sich entwickelnden Gehirn besonders zahlreich sind und eine entscheidende Rolle beim synaptischen Finetuning (Pruning) spielen (Paolicelli and Gross, 2011; Schafer and Stevens, 2013). Mehrere Studien berichten über Geschlechtsunterschiede in der Anzahl und Aktivierung von Mikroglia in verschiedenen anderen Hirnbereichen während der Entwicklung, einschließlich des Kortex, der Amygdala und der hippocampalen Formation (Schwarz et al., 2012; Lenz et al., 2013; Lenz and McCarthy, 2015). Kulturen von Astrozyten und Mikroglia zeigen ebenfalls geschlechtsspezifische funktionelle Unterschiede, darunter eine erhöhte Glutamat-Clearance und eine verringerte Expression des entzündlichen Markers Interleukin-1 $\beta$  in Zellen von Weibchen (Loram et al., 2012; Morizawa et al., 2012). Dies ist besonders interessant, da viele klinische und tierexperimentelle Studien die Beteiligung von Infektionen und entzündlichen Mediatoren an der Modulation der Epilepsie etabliert haben sowie eine Rolle der reaktiven Gliese bei der Förderung der Epileptogenese (Vezzani et al., 2011; Devinsky et al., 2013; Xu et al., 2013; Terrone et al., 2020). Daten zu Geschlechtsunterschieden in entzündlichen Mediatoren und anderen neuroimmunen Faktoren im sich entwickelnden Gehirn sind noch relativ selten, aber aufkommende Evidenz legt nahe, dass männliche und weibliche Gehirne während der perinatalen Periode unterschiedlich auf immunologische Herausforderungen reagieren (Wynne et al., 2011), einschließlich einer höheren Expression von IL-6, IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  in reaktiven kortikalen Astrozyten und Mikroglia von neonatalen Männchen, möglicherweise aufgrund der postna-



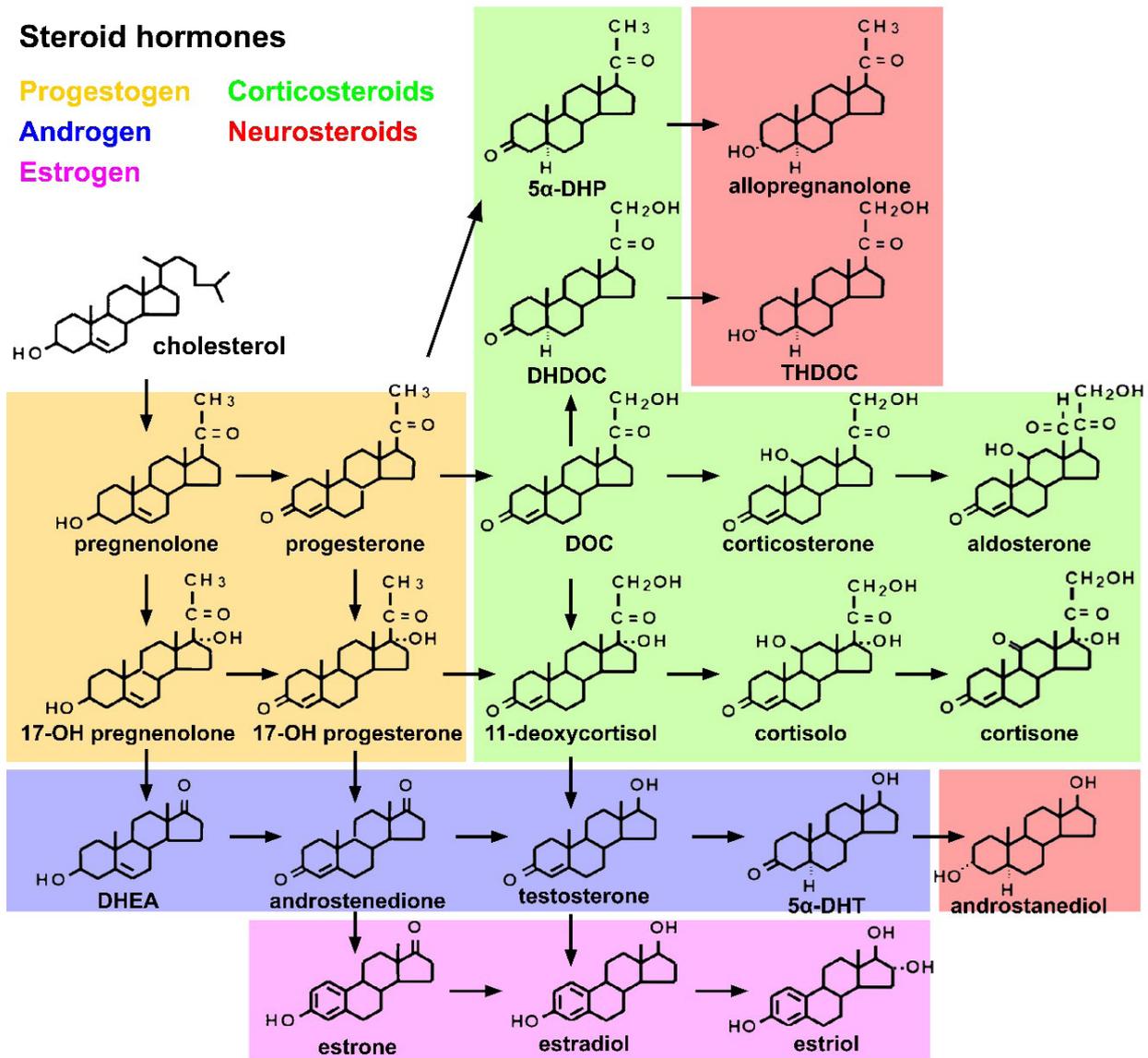
**Abbildung 3: Veränderungen im Chlorid-Haushalt und GABAergen Signalweg während der Entwicklung.**

Während der Entwicklung nimmt die intrazelluläre Chloridkonzentration ab. Die Entwicklung der intrazellulären Chloridkonzentration erfolgt aufgrund von Veränderungen in der Expression der beiden wichtigsten Chlorid-Kotransporter, KCC2 und NKCC1. Der Chlorid-Austräger KCC2 wird spät in der Entwicklung exprimiert, während NKCC1, der Chlorid in der Zelle ansammelt, in den unreifen Neuronen stärker exprimiert wird. Bei unreifen Neuronen erzeugt der Ausstrom der negativ geladenen Chloridionen einen einwärts gerichteten elektrischen Strom und eine Depolarisierung. Bei ausgereiften Neuronen tritt Chlorid in die Zelle ein und erzeugt einen auswärts gerichteten elektrischen Strom und eine Hyperpolarisierung.

talen Exposition gegenüber Steroiden (Santos-Galindo et al., 2011; Loram et al., 2012). Leider fehlt bisher eine direkte Untersuchung von Geschlechtsunterschieden in der Glia-Biologie und der Wechselwirkungen zwischen Neuronen und Gliazellen in Tiermodellen der Epilepsie. Die verstärkte Entwicklung von Werkzeugen zur gezielten Manipulation der Funktion von Gliazellen und zur selektiven Veränderung der Expression bestimmter Gene und Proteine in Astrozyten und Mikroglia bei Tieren ist ein aufregendes Gebiet der Epilepsieforschung, das in den kommenden Jahren möglicherweise wichtige neue Erkenntnisse über die Rolle von Glia bei der Epileptogenese und mögliche Geschlechtsunterschiede in der Epilepsie liefern könnte.

Endogene Steroidhormone spielen eine wichtige Rolle für Geschlechtsunterschiede in der Epilepsie, da sie neuronalen Erregbarkeit und Anfälle sowohl direkt durch die Regulation der Genexpression als auch indirekt durch Umwandlung in neuroaktive Metaboliten beeinflussen (Reddy, 2014). Bei Männern sind die hauptsächlich zirkulierenden Steroide die androgenen Steroide (Testosteron und Dihydrotestosteron) und die adrenalen Kortikosteroide (Cortisol und Aldosteron). Bei Frauen sind die wichtigsten reproduktiven Steroidhormone Östrogene und Progesteron, die während des Menstruationszyklus freigesetzt werden (Abbildung 4).

Östrogen, insbesondere Östradiol (Scharfman and MacLusky,



**Hormonelle Regulation epileptischer Anfälle**

**Abbildung 4: Struktur und Stoffwechselwege von Steroidhormonen.**

Steroidhormone werden hauptsächlich in zwei Klassen eingeteilt: Kortikosteroide (umfasst Glukokortikoide und Mineralokortikoide) und Geschlechtshormone (umfasst Progestogene, Androgene und Östrogene). Neurosteroiden werden im Gehirn durch lokale Synthese oder durch Umwandlung von peripher abgeleiteten Nebennieren- oder Geschlechtshormonen gebildet.

2006), ist seit den 1950er Jahren dafür bekannt, eine neuro-

exzitatorische Wirkung zu haben und eine negative Rolle bei weiblichen Epilepsie-Anfällen zu spielen (Logothetis et al., 1959; Bäckström, 1976; Jacono and Robertson, 1987). Dies wurde größtenteils durch Tierstudien unterstützt, bei denen Östrogen anscheinend das Auftreten von Anfällen erleichtert, die entweder durch konvulsive Substanzen oder elektrische Stimulation ausgelöst wurden (Woolley and Timiras, 1962; Hom and Buterbaugh, 1986; Buterbaugh, 1989; Buterbaugh and Hudson, 1991; Edwards et al., 1999; Woolley, 2000; Saberi and Pourgholami, 2003), mit Ausnahme von Kainsäure-induzierten (Velísková et al., 2000) und NMDA-ausgelösten Anfällen (Vathy et al., 1998; Kalkbrenner and Standley, 2003). Obwohl weibliche Ratten in diesen Fällen zuvor einer Ovariectomie unterzogen wurden, deuten die Ergebnisse auf eine komplexere Beziehung zwischen Östrogenen und Anfällen hin. Tatsächlich wurde eine Verbesserung der Anfälle nach Östrogenbehandlung bei Patienten mit Absence- und tonisch-klonischen Anfällen beobachtet, was darauf hinweist, dass Östrogen auch antikonvulsive Wirkungen haben kann (Jacono and Robertson, 1987). Dennoch ist bekannt, dass Östrogen die glutamaterge Transmission sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Ratten verstärkt (Woolley et al., 1997; Oberlander and Woolley, 2016).

Progesteron hat hauptsächlich eine schützende Wirkung gegen Anfälle, wie Tiermodelle (Członkowska et al., 2000; Frye et al., 2002; Reddy et al., 2004; Reddy et al., 2010; Wu and Burnham, 2018) und Humanstudien zeigen (Bäckström et al., 1984). Es sollte jedoch beachtet werden, dass Progesteronrezeptor-Agonisten die Anzahl spontaner Anfälle bei chronisch epileptischen weiblichen Ratten erhöhten (Shiono et al., 2019). Progesteron wirkt als antikonvulsives Mittel durch verschiedene Mechanismen, einschließlich der nachgeschalteten Signalkaskade der Progesteronrezeptoren (PR), der negativen Regulation der glutamatergen exzitatorischen Übertragung und der Umwandlung in seine neuroaktiven Metaboliten Allopregnanolon und Allotetrahydrodeoxycorticosteron (THDOC), die im Gehirn synthetisiert werden und nach Bindung an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren die Chloridleitfähigkeit schnell erhöhen können (Belelli et al., 2002; Hosie et al., 2007; Carver and Reddy, 2016; Del Río et al., 2018). Es wurde gezeigt, dass PRs längere Zeiträume benötigen, um ihre Wirkungen zu zeigen, während die Neurosteroidsynthese durch Progesteron-Umwandlungen rasch erfolgt. Dies deutet darauf hin, dass diese Umwandlungen möglicherweise für die Entwicklung pharmazeutischer Behandlungen relevanter sein könnten, wie der Verlust der antikonvulsiven Wirkung von Progesteron in Anwesenheit von Finasterid, das seine Umwandlung in das Neurosteroid Allopregnanolon blockiert, zeigt (Reddy et al., 2010; Wu and Burnham, 2018). Es wurde auch berichtet, dass Progesteron typische Absence-Anfälle bei Menschen (Grünwald et al., 1992) wie auch bei WAG/Rij-Ratten (Budziszewska et al., 1999) erhöht, was mit postulierten Rollen für neurosteroidsensitive extrasynaptische GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im Thalamus übereinstimmt, die die Aktivität von Absence-Anfällen steuern (Banerjee and Snead, 1998; Cope et al., 2009; Errington et al., 2011; Crunelli et al., 2020; Gobbo et al., 2021).

Testosteron kann starke Auswirkungen auf die Empfindlichkeit für Anfälle haben, deren Polarität hauptsächlich vom Gleichgewicht seiner Metaboliten abhängt, zu denen Östradiol (hauptsächlich prokonvulsiv) sowie Androsteron und das schwächer androgen wirkende Androstenediol (hauptsächlich antikonvulsiv als positive allosterische Modulatoren von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren) gehören (Reddy and Jian, 2010; Harden and Pennell, 2013; Rogawski et al., 2013; Joshi et al., 2017). Es wurde beobachtet, dass Androstenediol, das sowohl schwach androgen als auch östrogen wirkt, in verschiedenen präklinischen Anfallsmodellen schützende Wirkungen hat (Frye and Reed, 1998; Reddy,

2004a, b; Reddy and Jian, 2010). Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte Geschlechtsunterschiede in der antikonvulsiven Wirkung von Testosteron und Androstenediol, wobei eine größere Empfindlichkeit bei weiblichen Tieren festgestellt wurde (Reddy et al., 2019). Testosteron selbst scheint anti-Absence Effekte zu haben, während Androstenediol pro-Absence Effekte erzeugt. In diesem Zusammenhang zeigen kastrierte männliche WAG/Rij-Ratten mehr Absence-Anfälle als gesunde Männchen, was darauf hindeutet, dass die Gesamtwirkung von Testosteron antiepileptisch ist (van Luijckelaar et al., 1996).

Eine in vivo Modellierung der hormonellen Einflüsse auf Anfälle findet sich bei der katamenialen Epilepsie. Es wird eine erhöhte Häufigkeit von Anfällen bei Frauen mit Epilepsie zu verschiedenen Zeitpunkten während des Menstruationszyklus beobachtet (Newmark and Penry, 1980; Herzog et al., 2004; Herzog, 2008). Dieses Phänomen ist mit unklaren genetischen Nachweisen und unterschiedlichen Spiegeln von Geschlechtshormonen verbunden (Herzog, 2009; Quigg et al., 2009). Das häufigste Muster der Zunahme von Anfallsbeschwerden tritt während der peri-menstruellen Periode auf, was mit einem erhöhten Östradiol-Progesteron-Verhältnis und einem relativen Rückgang der schützenden antikonvulsiven Wirkung von Progesteron zusammenhängt. In Übereinstimmung damit war die Progesteronbehandlung bei Frauen mit einem perimenstruellen katamenialen Muster wirksam (Jacono and Robertson, 1987; Herzog, 1999, 2009; Reddy, 2009; Harden and Pennell, 2013). Schwankungen der Anfallsanfälligkeit über den Zyklus wurden sowohl bei akuten Modellen der Anfallserzeugung, insbesondere während des Proöstrus und Östrus, dokumentiert (Woolley and Timiras, 1962; Finn and Gee, 1994; Scharfman et al., 2003; Riaz et al., 2004; Maguire et al., 2005; Santos et al., 2018), als auch bei Modellen der chronischen Epilepsie bei weiblichen Nagetieren (van Luijckelaar et al., 2001). Ein weiterer wichtiger Aspekt, der bei der Erforschung des Einflusses von Hormonen zu berücksichtigen ist, ist die bidirektionale Interaktion mit Antiepileptika. Diese können endogene Hormone wie Östrogen, Progesteron und Testosteron beeinflussen (Svalheim et al., 2015). Einer der am umfangreichsten untersuchten Fälle von endokrinen Wirkungen von Antiepileptika ist Valproat, das mit erhöhten weiblichen Androgenspiegeln (Rättyä et al., 2001) und einer reduzierten Umwandlung von Testosteron in Östrogen in den Ovarien in Verbindung gebracht wurde (Isojärvi et al., 2005). Darüber hinaus können Antiepileptika mit leberenzyminduzierenden Wirkungen wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, Topiramid und ihre Derivate die Konzentration des Sexualhormon-bindenden Globulins erhöhen und dadurch die Spiegel freier, zirkulierender Androgene und Östrogene reduzieren (Isojärvi et al., 2005; Svalheim et al., 2015; Markoula et al., 2020; Taubøll et al., 2021).

Obwohl die Reaktion auf Antiepileptika im Allgemeinen als geschlechtsunabhängig betrachtet wird, gibt es gut anerkannte klinische Herausforderungen im Zusammenhang mit ihrer Anwendung, die je nach Geschlecht variieren können (Perucca et al., 2014), einschließlich des Arzneimittelstoffwechsels, der Clearance-Raten und des Verteilungsvolumens. Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurden für Diazepam (Greenblatt et al., 1980; Routledge et al., 1981), Levetiracetam (Alzueta et al., 2018) und Carbamazepin (Marino et al., 2012) berichtet. Außerdem verändern sich diese Parameter auch für viele Antiepileptika während der Schwangerschaft (Pennell, 2003). Diese Fragen unterstreichen die Bedeutung der therapeutischen Arzneimittelüberwachung und einer angemessenen geschlechts- oder zustandsspezifischen (z. B. Schwangerschaft) Dosierung.

## Fazit

Unsere Übersichtsarbeit hebt die signifikante Auswirkung von Geschlechtsunterschieden in der Epilepsie hervor, die von klinischen Präsentationen bis hin zu Behandlungsreaktionen reicht. Obwohl bei klinischen Studien Fortschritte gemacht wurden, indem sowohl männliche als auch weibliche Probanden in Patientenkohorten berücksichtigt wurden, konzentrieren sich präklinische Tierversuche weiterhin unverhältnismäßig auf männliche Tiere. Für die Zukunft ist es entscheidend, dieses Ungleichgewicht anzugehen und systematisch beide Geschlechter in Studien einzubeziehen, um direkte Vergleiche zu ermöglichen und fundierte Ergebnisse zu erzielen. Trotz Fortschritten bestehen nach wie vor erhebliche Wissenslücken hinsichtlich spezifischer Geschlechtsunterschiede in der Neurobiologie von Anfällen, der Pharmakokinetik von Antiepileptika und der komplexen Wechselwirkungen zwischen Gehirn und dem endokrinen System. Einige Geschlechtsunterschiede können "latent" sein, was bedeutet, dass sich die Phänotypen äußerlich nicht signifikant unterscheiden, aber die zugrunde liegenden Mechanismen unterschiedlich sind.

Eine ordnungsgemäße Bewertung von Geschlechtsunterschieden in den zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen und der Wirksamkeit von Medikamenten wird zweifellos die Behandlungsergebnisse bei Epilepsie verbessern, unabhängig vom Geschlecht oder der Geschlechtsidentität der Patienten. Um dies zu erreichen, ist es entscheidend, Antiepileptika bei beiden Geschlechtern zu testen und experimentelle Parameter entsprechend anzupassen, um Sensibilität und Genauigkeit zu gewährleisten. Darüber hinaus dürfen Studien zur Epilepsie im frühen Lebensalter das Geschlecht als wichtigen biologischen Faktor nicht vernachlässigen, da es robuste Beweise für Geschlechtsunterschiede in Entwicklungsprozessen und Reaktionen auf Verletzungen gibt.

Zusammenfassend wird die Berücksichtigung des Geschlechts als biologisch relevanter Faktor in der Epilepsieforschung unser Verständnis dieser Erkrankung vertiefen und zu effektiveren und personalisierten Behandlungsansätzen führen. Durch die Anerkennung und Untersuchung von Geschlechtsunterschieden können wir uns bemühen, eine bessere Versorgung zu gewährleisten und die Lebensqualität aller von Epilepsie betroffenen Personen zu verbessern.

**Danksagung:** Der Autor dankt Prof. Dr. Frank Kirchhoff und Dr. Xianshu Bai für intellektuellen Input und das Korrekturlesen des Manuskripts.

**Beiträge der Autoren:** DG war für die Konzeption und Gestaltung des Artikels, die Literaturrecherche und die Erstellung des Manuskripts verantwortlich.

**Finanzierung der Forschung:** Dieses Projekt wurde durch EC-H2020 ITN EU-GliaPhD Marie-Sklodowska-Curie Grant Agreement Nr. 722053, EC-H2020 FET Proactive-01-2016 Neurofibres, DFG (FOR 2289 und SFB 1158) und ARSEP-AFM gefördert.

Der Autor erklärt, dass es keine Interessenkonflikte in Bezug auf diesen Artikel gibt.

## References

Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI, Lund Søråas C, Håberg SE, Stoltenberg C, Surén P, Chin R (2016) Comorbidity and Childhood Epilepsy: A Nationwide Registry Study. *Pediatrics* 138.

Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, Lossius MI, Stoltenberg C, Chin R, Surén P (2017) Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* 139.

Abramovici S, Bagić A (2016) Epidemiology of epilepsy. *Handb Clin Neurol* 138:159-171.

Akman O, Moshé SL, Galanopoulou AS (2014) Sex-specific consequences of early life seizures. *Neurobiol Dis* 72 Pt B:153-166.

Alzueta N, Ortega A, Aldaz A (2018) Influence of Sex, Age, and Weight on Levetiracetam Pharmacokinetics. *Ther Drug Monit* 40:628-634.

Arias C, Zepeda A, Hernández-Ortega K, Leal-Galicia P, Lojero C, Camacho-Arroyo I (2009) Sex and estrous cycle-dependent differences in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the adult rat hippocampus. *Horm Behav* 55:257-263.

Arnold AP (2009) The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Horm Behav* 55:570-578.

Bakos J, Hlavacova N, Rajman M, Ondicova K, Koros C, Kitraki E, Steinbusch HW, Jezova D (2009) Enriched environment influences hormonal status and hippocampal brain derived neurotrophic factor in a sex dependent manner. *Neuroscience* 164:788-797.

Banerjee PK, Snead OC (1998) Neuroactive steroids exacerbate gamma-hydroxybutyric acid-induced absence seizures in rats. *Eur J Pharmacol* 359:41-48.

Barth C, Villringer A, Sacher J (2015) Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci* 9:37.

Beery AK, Zucker I (2011) Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 35:565-572.

Beghi E et al. (2019) Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 18:357-375.

Belelli D, Casula A, Ling A, Lambert JJ (2002) The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA(A) receptors. *Neuropharmacology* 43:651-661.

Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R (2007) GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 87:1215-1284.

Berg AT (2011) Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture. *Epilepsia* 52 Suppl 1:7-12.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685.

Borowicz KK, Kleinrok Z, Czuczwar SJ (2003) Influence of sex hormone antagonists on the anticonvulsant action of conventional antiepileptic drugs against amygdala-kindled seizures in male and female rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 13:257-265.

Bowers JM, Waddell J, McCarthy MM (2010) A developmental sex difference in hippocampal neurogenesis is mediated by endogenous oestradiol. *Biol Sex Differ* 1:8.

Brandt C, Mula M (2016) Anxiety disorders in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 59:87-91.

Briellmann RS, Jackson GD, Mitchell LA, Fitt GJ, Kim SE, Berkovic SF (1999) Occurrence of hippocampal sclerosis: is one hemisphere or gender more vulnerable? *Epilepsia* 40:1816-1820.

Briggs SW, Galanopoulou AS (2011) Altered GABA signaling in early life epilepsies. *Neural Plast* 2011:527605.

Bruns J, Hauser WA (2003) The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 44:2-10.

Budziszewska B, Van Luijckelaer G, Coenen AM, Leśkiewicz M, Lasoń W (1999) Effects of neurosteroids on spike-wave discharges in the genetic epileptic WAG/Rij rat. *Epilepsy Res* 33:23-29.

Buterbaugh GG (1989) Estradiol replacement facilitates the acquisition of seizures kindled from the anterior neocortex in

- female rats. *Epilepsy Res* 4:207-215.
- Buterbaugh GG, Hudson GM (1991) Estradiol replacement to female rats facilitates dorsal hippocampal but not ventral hippocampal kindled seizure acquisition. *Exp Neurol* 111:55-64.
- Bäckström T (1976) Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 54:321-347.
- Bäckström T, Zetterlund B, Blom S, Romano M (1984) Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 69:240-248.
- Carlson C, Dugan P, Kirsch HE, Friedman D, Investigators E (2014) Sex differences in seizure types and symptoms. *Epilepsy Behav* 41:103-108.
- Carne RP, Vogrin S, Litewka L, Cook MJ (2006) Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex. *J Clin Neurosci* 13:60-72.
- Carver CM, Reddy DS (2016) Neurosteroid Structure-Activity Relationships for Functional Activation of Extrasynaptic  $\delta$ GABA(A) Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 357:188-204.
- Chen NC, Chuang YC, Huang CW, Lui CC, Lee CC, Hsu SW, Lin PH, Lu YT, Chang YT, Hsu CW, Chang CC (2016) Interictal serum brain-derived neurotrophic factor level reflects white matter integrity, epilepsy severity, and cognitive dysfunction in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 59:147-154.
- Chen X, Li Y, Kline AE, Dixon CE, Zafonte RD, Wagner AK (2005) Gender and environmental effects on regional brain-derived neurotrophic factor expression after experimental traumatic brain injury. *Neuroscience* 135:11-17.
- Cho KO, Lybrand ZR, Ito N, Brulet R, Tafacory F, Zhang L, Good L, Ure K, Kernie SG, Birnbaum SG, Scharfman HE, Eisch AJ, Hsieh J (2015) Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nat Commun* 6:6606.
- Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P (2005) Gender differences in epilepsy. *Epilepsia* 46:956-960.
- Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, Pedersen CB, Olsen J, Sidenius P (2007) Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Research* 76:60-65.
- Chudomel O, Herman H, Nair K, Moshé SL, Galanopoulou AS (2009) Age- and gender-related differences in GABAergic neurons of the substantia nigra reticulata in the rat. *Neuroscience* 163:155-167.
- Ciumas C, Savic I (2006) Structural changes in patients with primary generalized tonic and clonic seizures. *Neurology* 67:683-686.
- Clayton JA, Collins FS (2014) Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature* 509:282-283.
- Conejo NM, González-Pardo H, Cimadevilla JM, Argüelles JA, Díaz F, Vallejo-Seco G, Arias JL (2005) Influence of gonadal steroids on the glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocyte population in young rat hippocampus. *J Neurosci Res* 79:488-494.
- Cope DW, Di Giovanni G, Fyson SJ, Orbán G, Errington AC, Lorincz ML, Gould TM, Carter DA, Crunelli V (2009) Enhanced tonic GABA inhibition in typical absence epilepsy. *Nat Med* 15:1392-1398.
- Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L (1989) Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia* 30:94-106.
- Crunelli V, Carmignoto G, Steinhäuser C (2015) Novel astrocyte targets: new avenues for the therapeutic treatment of epilepsy. *Neuroscientist* 21:62-83.
- Crunelli V, Lőrincz ML, McCafferty C, Lambert RC, Leresche N, Di Giovanni G, David F (2020) Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain* 143:2341-2368.
- Członkowska AI, Krzaścik P, Sienkiewicz-Jarosz H, Siemiatkowski M, Szyndler J, Bidziński A, Płażnik A (2000) The effects of neurosteroids on picrotoxin-, bicuculline- and NMDA-induced seizures, and a hypnotic effect of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 67:345-353.
- Del Río JP, Allende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P (2018) Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Front Public Health* 6:141.
- Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA (2013) Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci* 36:174-184.
- Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, Delpire E, Jensen FE, Staley KJ (2005) NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 11:1205-1213.
- Ebert U, Rundfeldt C, Löscher W (1994) Sex differences in the anticonvulsant efficacy of phenytoin in amygdala-kindled rats. *Brain Res* 638:45-52.
- Edwards HE, Burnham WM, Mendonca A, Bowlby DA, MacLusky NJ (1999) Steroid hormones affect limbic afterdischarge thresholds and kindling rates in adult female rats. *Brain Res* 838:136-150.
- Errington AC, Cope DW, Crunelli V (2011) Augmentation of Tonic GABA(A) Inhibition in Absence Epilepsy: Therapeutic Value of Inverse Agonists at Extrasynaptic GABA(A) Receptors. *Adv Pharmacol Sci* 2011:790590.
- Ertl J, Hapfelmeier J, Peckmann T, Forth B, Strzelczyk A (2016) Guideline conform initial monotherapy increases in patients with focal epilepsy: A population-based study on German health insurance data. *Seizure* 41:9-15.
- Eyo UB, Murugan M, Wu LJ (2017) Microglia-Neuron Communication in Epilepsy. *Glia* 65:5-18.
- Filippi M, Valsasina P, Misci P, Falini A, Comi G, Rocca MA (2013) The organization of intrinsic brain activity differs between genders: a resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects. *Hum Brain Mapp* 34:1330-1343.
- Finn DA, Gee KW (1994) The estrus cycle, sensitivity to convulsants and the anticonvulsant effect of a neuroactive steroid. *J Pharmacol Exp Ther* 271:164-170.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55:475-482.
- Frankel WN, Taylor L, Beyer B, Tempel BL, White HS (2001) Electroconvulsive thresholds of inbred mouse strains. *Genomics* 74:306-312.
- Franklin TB, Perrot-Sinal TS (2006) Sex and ovarian steroids modulate brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in rat hippocampus under stressful and non-stressful conditions. *Psychoneuroendocrinology* 31:38-48.
- Frye CA, Reed TA (1998) Androgenic neurosteroids: anti-seizure effects in an animal model of epilepsy. *Psychoneuroendocrinology* 23:385-399.
- Frye CA, Rhodes ME, Walf A, Harney J (2002) Progesterone reduces pentylentetrazol-induced ictal activity of wild-type mice but not those deficient in type I 5alpha-reductase. *Epilepsia* 43 Suppl 5:14-17.
- Galanopoulou AS (2008) Dissociated gender-specific effects of recurrent seizures on GABA signaling in CA1 pyramidal neurons: role of GABA(A) receptors. *J Neurosci* 28:1557-1567.
- Galanopoulou AS, Moshé SL (2003) Role of sex hormones in the sexually dimorphic expression of KCC2 in rat substantia nigra. *Exp Neurol* 184:1003-1009.

- Galanopoulou AS, Kyrozis A, Claudio OI, Stanton PK, Moshé SL (2003) Sex-specific KCC2 expression and GABA(A) receptor function in rat substantia nigra. *Exp Neurol* 183:628-637.
- Gardiner M (2005) Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 46 Suppl 9:15-20.
- Giedd JN, Clasen LS, Lenroot R, Greenstein D, Wallace GL, Ordaz S, Molloy EA, Blumenthal JD, Tossell JW, Stayer C, Samango-Sprouse CA, Shen D, Davatzikos C, Merke D, Chrousos GP (2006) Puberty-related influences on brain development. *Mol Cell Endocrinol* 254-255:154-162.
- Glykys J, Dzhala VI, Kuchibhotla KV, Feng G, Kuner T, Augustine G, Bacskai BJ, Staley KJ (2009) Differences in cortical versus subcortical GABAergic signaling: a candidate mechanism of electroclinical uncoupling of neonatal seizures. *Neuron* 63:657-672.
- Gobbo D, Scheller A, Kirchhoff F (2021) From Physiology to Pathology of Cortico-Thalamo-Cortical Oscillations: Astroglia as a Target for Further Research. *Frontiers in Neurology*.
- Gong G, He Y, Evans AC (2011) Brain connectivity: gender makes a difference. *Neuroscientist* 17:575-591.
- Gotman J, Grova C, Bagshaw A, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F (2005) Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:15236-15240.
- Greenblatt DJ, Allen MD, Hartzel JS, Shader RI (1980) Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 27:301-312.
- Greenlund SF, Croft JB, Kobau R (2017) Epilepsy by the Numbers: Epilepsy deaths by age, race/ethnicity, and gender in the United States significantly increased from 2005 to 2014. *Epilepsy Behav* 69:28-30.
- Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L (2017) Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci* 15:Doc09.
- Grünewald RA, Aliberti V, Panayiotopoulos CP (1992) Exacerbation of typical absence seizures by progesterone. *Seizure* 1:137-138.
- Hamson DK, Roes MM, Galea LA (2016) Sex Hormones and Cognition: Neuroendocrine Influences on Memory and Learning. *Compr Physiol* 6:1295-1337.
- Harden CL, Pennell PB (2013) Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol* 12:72-83.
- Hauser W (1997) Incidence and prevalence. In: Engel J Jr., Pedley TA (Eds.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (Publishers L-R, ed), pp pp.47-57.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34:453-468.
- Hayley S, Du L, Litteljohn D, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, Poulter MO, Anisman H (2015) Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide. *Neurosci Lett* 600:12-16.
- Helmstaedter C, Witt JA (2017) Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure* 49:83-89.
- Henbid MT, Marks WN, Collins MJ, Cain SM, Snutch TP, Howland JG (2017) Sociability impairments in Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg: Reversal by the T-type calcium channel antagonist Z944. *Exp Neurol* 296:16-22.
- Herzog AG (1999) Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology* 52:1917-1918.
- Herzog AG (2008) Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure* 17:151-159.
- Herzog AG (2009) Hormonal therapies: progesterone. *Neurotherapeutics* 6:383-391.
- Herzog AG, Harden CL, Liporace J, Pennell P, Schomer DL, Sperling M, Fowler K, Nikolov B, Shuman S, Newman M (2004) Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol* 56:431-434.
- Hill CA, Fitch RH (2012) Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice. *Neurol Res Int* 2012:867531.
- Hill CA, Threlkeld SW, Fitch RH (2011) Early testosterone modulated sex differences in behavioral outcome following neonatal hypoxia ischemia in rats. *Int J Dev Neurosci* 29:381-388.
- Hilton GD, Nuñez JL, McCarthy MM (2003) Sex differences in response to kainic acid and estradiol in the hippocampus of newborn rats. *Neuroscience* 116:383-391.
- Hom AC, Buterbaugh GG (1986) Estrogen alters the acquisition of seizures kindled by repeated amygdala stimulation or pentylentetrazol administration in ovariectomized female rats. *Epilepsia* 27:103-108.
- Hopping L, Kyriakopoulos P, Bui E (2022) Sex and gender differences in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 164:235-276.
- Hosie AM, Wilkins ME, Smart TG (2007) Neurosteroid binding sites on GABA(A) receptors. *Pharmacol Ther* 116:7-19.
- Hsu JL, Leemans A, Bai CH, Lee CH, Tsai YF, Chiu HC, Chen WH (2008) Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* 39:566-577.
- Huff J, Murr N (2021) Seizure. In: (StatPearls, ed): *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC, Verma R (2014) Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:823-828.
- Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG (2005) Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 19:207-223.
- Ito M, Tamura M, Namba F, Japan NRNo (2017) Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates. *Pediatr Int* 59:898-905.
- Iyengar SS, LaFrancois JJ, Friedman D, Drew LJ, Denny CA, Burghardt NS, Wu MV, Hsieh J, Hen R, Scharfman HE (2015) Suppression of adult neurogenesis increases the acute effects of kainic acid. *Exp Neurol* 264:135-149.
- Jacoco JJ, Robertson JM (1987) The effects of estrogen, progesterone, and ionized calcium on seizures during the menstrual cycle of epileptic women. *Epilepsia* 28:571-577.
- Jain S, LaFrancois JJ, Botterill JJ, Alcantara-Gonzalez D, Scharfman HE (2019) Adult neurogenesis in the mouse dentate gyrus protects the hippocampus from neuronal injury following severe seizures. *Hippocampus* 29:683-709.
- Jallon P, Latour P (2005) Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 46 Suppl 9:10-14.
- Janszky J, Schulz R, Janszky I, Ebner A (2004) Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:773-775.
- Johnson RT, Breedlove SM, Jordan CL (2008) Sex differences and laterality in astrocyte number and complexity in the adult rat medial amygdala. *J Comp Neurol* 511:599-609.
- Joshi S, Rajasekaran K, Williamson J, Kapur J (2017) Neurosteroid-sensitive  $\delta$ -GABAA receptors: A role in epileptogenesis? *Epilepsia* 58:494-504.
- Kalkbrenner KA, Standley CA (2003) Estrogen modulation of NMDA-induced seizures in ovariectomized and non-ovariectomized rats. *Brain Res* 964:244-249.
- Kang HJ et al. (2011) Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature* 478:483-489.

- Kiep H (2016) Biologische und psychosoziale Geschlechterunterschiede bei Patienten mit Epilepsie. In: Charité - Universitätsmedizin Berlin.
- Kight KE, McCarthy MM (2014) Using sex differences in the developing brain to identify nodes of influence for seizure susceptibility and epileptogenesis. *Neurobiol Dis* 72 Pt B:136-143.
- Klintsova A, Levy WB, Desmond NL (1995) Astrocytic volume fluctuates in the hippocampal CA1 region across the estrous cycle. *Brain Res* 690:269-274.
- Kramer MA, Cash SS (2012) Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *Neuroscientist* 18:360-372.
- Krebs-Kraft DL, Hill MN, Hillard CJ, McCarthy MM (2010) Sex difference in cell proliferation in developing rat amygdala mediated by endocannabinoids has implications for social behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:20535-20540.
- Kurtz BS, Lehman J, Garlick P, Amberg J, Mishra PK, Dailey JW, Weber R, Jobe PC (2001) Penetrance and expressivity of genes involved in the development of epilepsy in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *J Neurogenet* 15:233-244.
- Kwon OY, Park SP (2014) Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol* 10:175-188.
- Kyrozis A, Chudomel O, Moshé SL, Galanopoulou AS (2006) Sex-dependent maturation of GABA<sub>A</sub> receptor-mediated synaptic events in rat substantia nigra reticulata. *Neurosci Lett* 398:1-5.
- Legato MJ (2004) Preface. In: *Principles of Gender-Specific Medicine* (Legato MJ, ed), pp xv-xvi. San Diego: Academic Press.
- Lemmens EM, Lubbers T, Schijns OE, Beuls EA, Hoogland G (2005) Gender differences in febrile seizure-induced proliferation and survival in the rat dentate gyrus. *Epilepsia* 46:1603-1612.
- Lentini E, Kasahara M, Arver S, Savic I (2013) Sex differences in the human brain and the impact of sex chromosomes and sex hormones. *Cereb Cortex* 23:2322-2336.
- Lenz KM, McCarthy MM (2015) A starring role for microglia in brain sex differences. *Neuroscientist* 21:306-321.
- Lenz KM, Nugent BM, Haliyur R, McCarthy MM (2013) Microglia are essential to masculinization of brain and behavior. *J Neurosci* 33:2761-2772.
- Li F, Liu L (2019) Comparison of kainate-induced seizures, cognitive impairment and hippocampal damage in male and female mice. *Life Sci* 232:116621.
- Li M, Masugi-Tokita M, Takanami K, Yamada S, Kawata M (2012) Testosterone has sublayer-specific effects on dendritic spine maturation mediated by BDNF and PSD-95 in pyramidal neurons in the hippocampus CA1 area. *Brain Res* 1484:76-84.
- Lin JJ, Mula M, Hermann BP (2012) Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 380:1180-1192.
- Logothetis J, Harner R, Morrell F, Torres F (1959) The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. *Neurology* 9:352-360.
- Loram LC, Sholar PW, Taylor FR, Wiesler JL, Babb JA, Strand KA, Berkelhammer D, Day HE, Maier SF, Watkins LR (2012) Sex and estradiol influence glial pro-inflammatory responses to lipopolysaccharide in rats. *Psychoneuroendocrinology* 37:1688-1699.
- Lotze M, Domin M, Gerlach FH, Gaser C, Lueders E, Schmidt CO, Neumann N (2019) Novel findings from 2,838 Adult Brains on Sex Differences in Gray Matter Brain Volume. *Sci Rep* 9:1671.
- Luders E, Gaser C, Narr KL, Toga AW (2009) Why sex matters: brain size independent differences in gray matter distributions between men and women. *J Neurosci* 29:14265-14270.
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Woods RP, Rex DE, Jancke L, Steinmetz H, Toga AW (2005) Mapping cortical gray matter in the young adult brain: effects of gender. *Neuroimage* 26:493-501.
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Woods RP, Deluca H, Jancke L, Toga AW (2006) Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Hum Brain Mapp* 27:314-324.
- Luquin S, Naftolin F, Garcia-Segura LM (1993) Natural fluctuation and gonadal hormone regulation of astrocyte immunoreactivity in dentate gyrus. *J Neurobiol* 24:913-924.
- Löscher W, Schmidt D (2011) Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 52:657-678.
- Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I (2005) Ovarian cycle-linked changes in GABA(A) receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat Neurosci* 8:797-804.
- Manandhar M, Hawkes S, Buse K, Nosrati E, Magar V (2018) Gender, health and the 2030 agenda for sustainable development. *Bull World Health Organ* 96:644-653.
- Marino SE, Birnbaum AK, Leppik IE, Conway JM, Musib LC, Brundage RC, Ramsay RE, Pennell PB, White JR, Gross CR, Rarick JO, Mishra U, Cloyd JC (2012) Steady-state carbamazepine pharmacokinetics following oral and stable-labeled intravenous administration in epilepsy patients: effects of race and sex. *Clin Pharmacol Ther* 91:483-488.
- Markoula S, Siarava E, Keramida A, Chatzistefanidis D, Zikopoulos A, Kyritsis AP, Georgiou I (2020) Reproductive health in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 113:107563.
- Martínez-Levy GA, Rocha L, Lubin FD, Alonso-Vanegas MA, Nani A, Buentello-García RM, Pérez-Molina R, Briones-Velasco M, Recillas-Targa F, Pérez-Molina A, San-Juan D, Cienfuegos J, Cruz-Fuentes CS (2016) Increased expression of BDNF transcript with exon VI in hippocampi of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 314:12-21.
- Masterton RA, Carney PW, Jackson GD (2012) Cortical and thalamic resting-state functional connectivity is altered in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res* 99:327-334.
- McCarthy MM, Arnold AP (2011) Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci* 14:677-683.
- McHugh JC, Delanty N (2008) Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol* 83:11-26.
- McQueen JK, Dow RC, Fink G (1992) Gonadal steroids regulate number of astrocytes immunostained for glial fibrillary acidic protein in mouse hippocampus. *Mol Cell Neurosci* 3:482-486.
- Medina AE, Manhães AC, Schmidt SL (2001) Sex differences in sensitivity to seizures elicited by pentylene tetrazol in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 68:591-596.
- Mejías-Aponte CA, Jiménez-Rivera CA, Segarra AC (2002) Sex differences in models of temporal lobe epilepsy: role of testosterone. *Brain Res* 944:210-218.
- Meoni S, Macerollo A, Moro E (2020) Sex differences in movement disorders. *Nat Rev Neurol* 16:84-96.
- Mielke MM (2018) Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia. *Psychiatr Times* 35:14-17.
- Miškov S (2009) Gender differences in epilepsy. *Acta Neuropsychiatr* 21 Suppl 2:41-44.
- Morizawa Y, Sato K, Takaki J, Kawasaki A, Shibata K, Suzuki T, Ohta S, Koizumi S (2012) Cell-autonomous enhancement of glutamate-uptake by female astrocytes. *Cell Mol Neurobiol* 32:953-956.
- Murguía-Castillo J, Beas-Zárate C, Rivera-Cervantes MC, Feria-Velasco AI, Ureña-Guerrero ME (2013) NKCC1 and KCC2 protein expression is sexually dimorphic in the hippocampus and entorhinal cortex of neonatal rats. *Neurosci Lett* 552:52-57.
- Müller CJ, Gröticke I, Hoffmann K, Schughart K, Löscher W (2009) Differences in sensitivity to the convulsant pilocarpine

- in substrains and sublines of C57BL/6 mice. *Genes Brain Behav* 8:481-492.
- Nardou R, Ferrari DC, Ben-Ari Y (2013) Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Semin Fetal Neonatal Med* 18:175-184.
- Nelson LH, Lenz KM (2017) The immune system as a novel regulator of sex differences in brain and behavioral development. *J Neurosci Res* 95:447-461.
- Neufang S, Specht K, Hausmann M, Güntürkün O, Herpertz-Dahlmann B, Fink GR, Konrad K (2009) Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. *Cereb Cortex* 19:464-473.
- Newmark ME, Penry JK (1980) Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* 21:281-300.
- Nguyen TV, McCracken J, Ducharme S, Botteron KN, Mahabir M, Johnson W, Israel M, Evans AC, Karama S, Group BDC (2013) Testosterone-related cortical maturation across childhood and adolescence. *Cereb Cortex* 23:1424-1432.
- Nijboer CH, Kavelaars A, van Bel F, Heijnen CJ, Groenendaal F (2007) Gender-dependent pathways of hypoxia-ischemia-induced cell death and neuroprotection in the immature P3 rat. *Dev Neurosci* 29:385-392.
- Northington FJ, Ferriero DM, Graham EM, Traystman RJ, Martin LJ (2001) Early Neurodegeneration after Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rat Is Necrosis while Delayed Neuronal Death Is Apoptosis. *Neurobiol Dis* 8:207-219.
- Núñez JL, McCarthy MM (2007) Evidence for an extended duration of GABA-mediated excitation in the developing male versus female hippocampus. *Dev Neurobiol* 67:1879-1890.
- Oberlander JG, Woolley CS (2016) 17 $\beta$ -Estradiol Acutely Potentiates Glutamatergic Synaptic Transmission in the Hippocampus through Distinct Mechanisms in Males and Females. *J Neurosci* 36:2677-2690.
- Olsen RW, Sieghart W (2009) GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* 56:141-148.
- Pandya M, Palpagama TH, Turner C, Waldvogel HJ, Faull RL, Kwakowsky A (2019) Sex- and age-related changes in GABA signaling components in the human cortex. *Biol Sex Differ* 10:5.
- Paolicelli RC, Gross CT (2011) Microglia in development: linking brain wiring to brain environment. *Neuron Glia Biol* 7:77-83.
- Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, Sontheimer H (2019) Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 20:282-297.
- Pearce PS, Friedman D, Lafrancois JJ, Iyengar SS, Fenton AA, Maclusky NJ, Scharfman HE (2014) Spike-wave discharges in adult Sprague-Dawley rats and their implications for animal models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 32:121-131.
- Pennell PB (2003) Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 61:S35-42.
- Perić D, Manev H, Geber J (1986) Sex related differences in the response of mice, rats and cats to administration of picrotoxin. *Life Sci* 38:905-913.
- Perrot-Sinal TS, Sinal CJ, Reader JC, Speert DB, McCarthy MM (2007) Sex differences in the chloride cotransporters, NKCC1 and KCC2, in the developing hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 19:302-308.
- Perucca E, Battino D, Tomson T (2014) Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiol Dis* 72 Pt B:217-223.
- Porter BE (2008) Neurogenesis and epilepsy in the developing brain. *Epilepsia* 49 Suppl 5:50-54.
- Prendergast BJ, Onishi KG, Zucker I (2014) Female mice liberated for inclusion in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 40:1-5.
- Quigg M, Smithson SD, Fowler KM, Sursal T, Herzog AG, Group NPTS (2009) Laterality and location influence catamenial seizure expression in women with partial epilepsy. *Neurology* 73:223-227.
- Rametti G, Carrillo B, Gómez-Gil E, Junque C, Segovia S, Gomez Á, Guillamon A (2011) White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *J Psychiatr Res* 45:199-204.
- Ravizza T, Friedman LK, Moshé SL, Velísková J (2003) Sex differences in GABA(A)ergic system in rat substantia nigra pars reticulata. *Int J Dev Neurosci* 21:245-254.
- Reddy DS (2004a) Testosterone modulation of seizure susceptibility is mediated by neurosteroids 3 $\alpha$ -androstenediol and 17 $\beta$ -estradiol. *Neuroscience* 129:195-207.
- Reddy DS (2004b) Anticonvulsant activity of the testosterone-derived neurosteroid 3 $\alpha$ -androstenediol. *Neuroreport* 15:515-518.
- Reddy DS (2009) The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 85:1-30.
- Reddy DS (2014) Neurosteroids and their role in sex-specific epilepsies. *Neurobiol Dis* 72 Pt B:198-209.
- Reddy DS, Jian K (2010) The testosterone-derived neurosteroid androstenediol is a positive allosteric modulator of GABA<sub>A</sub> receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 334:1031-1041.
- Reddy DS, Gangisetty O, Briyal S (2010) Disease-modifying activity of progesterone in the hippocampus kindling model of epileptogenesis. *Neuropharmacology* 59:573-581.
- Reddy DS, Castaneda DC, O'Malley BW, Rogawski MA (2004) Anticonvulsant activity of progesterone and neurosteroids in progesterone receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 310:230-239.
- Reddy DS, Carver CM, Clossen B, Wu X (2019) Extrasynaptic  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor-mediated sex differences in the antiseizure activity of neurosteroids in status epilepticus and complex partial seizures. *Epilepsia* 60:730-743.
- Renolleau S, Fau S, Charriat-Marlangue C (2008) Gender-related differences in apoptotic pathways after neonatal cerebral ischemia. *Neuroscientist* 14:46-52.
- Riazi K, Honar H, Homayoun H, Rashidi N, Dehghani M, Sadeghipour H, Gaskari SA, Dehpour AR (2004) Sex and estrus cycle differences in the modulatory effects of morphine on seizure susceptibility in mice. *Epilepsia* 45:1035-1042.
- Riquelme J, Wellmann M, Sotomayor-Zárate R, Bonansco C (2020) Gliotransmission: A Novel Target for the Development of Antiseizure Drugs. *Neuroscientist* 26:293-309.
- Rogawski MA, Loya CM, Reddy K, Zolkowska D, Lossin C (2013) Neuroactive steroids for the treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 54 Suppl 6:93-98.
- Ronen GM, Penney S, Andrews W (1999) The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 134:71-75.
- Routledge PA, Stargel WW, Kitchell BB, Barchowsky A, Shand DG (1981) Sex-related differences in the plasma protein binding of lignocaine and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 11:245-250.
- Ruigrok AN, Salimi-Khorshidi G, Lai MC, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, Suckling J (2014) A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev* 39:34-50.
- Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkariinen O, Myllylä VV, Isojärvi JI (2001) Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 56:31-36.
- Saber M, Pourgholami MH (2003) Estradiol alters afterdischarge threshold and acquisition of amygdala kindled seizures in male rats. *Neurosci Lett* 340:41-44.
- Santana MT, Jackowski AP, Britto FoS, Sandim GB, Caboclo LO, Centeno RS, Carrete H, Yacubian EM (2014) Gender and he-

- mispheric differences in temporal lobe epilepsy: a VBM study. *Seizure* 23:274-279.
- Santos VR, Kobayashi I, Hammack R, Danko G, Forcelli PA (2018) Impact of strain, sex, and estrous cycle on gamma butyrolactone-evoked absence seizures in rats. *Epilepsy Res* 147:62-70.
- Santos-Galindo M, Acaz-Fonseca E, Bellini MJ, Garcia-Segura LM (2011) Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide. *Biol Sex Differ* 2:7.
- Savic I (2010) Sex differences in the human brain, their underpinnings and implications. Preface. *Prog Brain Res* 186:vii-ix.
- Savic I (2014) Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol* 259:38-43.
- Savic I, Engel J (2014) Structural and functional correlates of epileptogenesis - does gender matter? *Neurobiol Dis* 70:69-73.
- Savic I, Arver S (2014) Sex differences in cortical thickness and their possible genetic and sex hormonal underpinnings. *Cereb Cortex* 24:3246-3257.
- Schachter SC, Osborne Shafer P, Sirven JI (2013) What Causes Epilepsy and Seizures? In: <https://www.epilepsy.com/learn/about-epilepsy-basics/what-causes-epilepsy-and-seizures>.
- Schafer DP, Stevens B (2013) Phagocytic glial cells: sculpting synaptic circuits in the developing nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 23:1034-1040.
- Scharfman HE, MacLusky NJ (2006) The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia* 47:1423-1440.
- Scharfman HE, Mercurio TC, Goodman JH, Wilson MA, MacLusky NJ (2003) Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 23:11641-11652.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58:512-521.
- Schmidt D (2009) Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav* 15:56-65.
- Schwarz JM, Sholar PW, Bilbo SD (2012) Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain. *J Neurochem* 120:948-963.
- Semyanov A, Verkhatsky A (2021) Astrocytic processes: from tripartite synapses to the active milieu. *Trends Neurosci* 44:781-792.
- Shimizu T, Macey TA, Quillinan N, Klawitter J, Perraud AL, Traystman RJ, Herson PS (2013) Androgen and PARP-1 regulation of TRPM2 channels after ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:1549-1555.
- Shiono S, Williamson J, Kapur J, Joshi S (2019) Progesterone receptor activation regulates seizure susceptibility. *Ann Clin Transl Neurol* 6:1302-1310.
- Silva I, Lin K, Jackowski AP, Centeno RaS, Pinto ML, Carrete H, Yacubian EM, Amado D (2010) Absence of gender effect on amygdala volume in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 19:501-503.
- Smith AL, Alexander M, Rosenkrantz TS, Sadek ML, Fitch RH (2014) Sex differences in behavioral outcome following neonatal hypoxia ischemia: insights from a clinical meta-analysis and a rodent model of induced hypoxic ischemic brain injury. *Exp Neurol* 254:54-67.
- Snigdha S, Neill JC, McLean SL, Shemar GK, Cruise L, Shahid M, Henry B (2011) Phencyclidine (PCP)-induced disruption in cognitive performance is gender-specific and associated with a reduction in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in specific regions of the female rat brain. *J Mol Neurosci* 43:337-345.
- Socanski D, Aurlien D, Herigstad A, Thomsen PH, Larsen TK (2013) Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Seizure* 22:651-655.
- Solum DT, Handa RJ (2002) Estrogen regulates the development of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus. *J Neurosci* 22:2650-2659.
- Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E (2015) Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 28:12-17.
- Szapacs ME, Mathews TA, Tessarollo L, Ernest Lyons W, Mammounas LA, Andrews AM (2004) Exploring the relationship between serotonin and brain-derived neurotrophic factor: analysis of BDNF protein and extraneuronal 5-HT in mice with reduced serotonin transporter or BDNF expression. *J Neurosci Methods* 140:81-92.
- Tan M, Tan U (2001) Sex difference in susceptibility to epileptic seizures in rats: importance of estrous cycle. *Int J Neurosci* 108:175-191.
- Taubøll E, Isojärvi JIT, Herzog AG (2021) The interactions between reproductive hormones and epilepsy. *Handb Clin Neurol* 182:155-174.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S (2007) Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 48:2336-2344.
- Terrone G, Balosso S, Pauletti A, Ravizza T, Vezzani A (2020) Inflammation and reactive oxygen species as disease modifiers in epilepsy. *Neuropharmacology* 167:107742.
- Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA (2013) Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 54:495-501.
- Twelz F, Töllner K, Brandt C, Löscher W (2016) Significant effects of sex, strain, and anesthesia in the intrahippocampal kainate mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 55:47-56.
- Vagnerova K, Liu K, Ardeshiri A, Cheng J, Murphy SJ, Hurn PD, Herson PS (2010) Poly (ADP-ribose) polymerase-1 initiated neuronal cell death pathway--do androgens matter? *Neuroscience* 166:476-481.
- van Luijtelaaar G, Onat FY, Gallagher MJ (2014) Animal models of absence epilepsies: what do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol Dis* 72 Pt B:167-179.
- van Luijtelaaar G, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, Ellis J, Coenen A, Lasoń W (2001) The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Res* 46:225-239.
- Vathy I, Velísková J, Moshé SL (1998) Prenatal morphine exposure induces age-related changes in seizure susceptibility in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 60:635-638.
- Velísková J, Moshé SL (2001) Sexual dimorphism and developmental regulation of substantia nigra function. *Ann Neurol* 50:596-601.
- Velísková J, Velísek L, Galanopoulou AS, Sperber EF (2000) Neuroprotective effects of estrogens on hippocampal cells in adult female rats after status epilepticus. *Epilepsia* 41 Suppl 6:S30-35.
- Venzi M, Di Giovanni G, Crunelli V (2015) A critical evaluation of the gamma-hydroxybutyrate (GHB) model of absence seizures. *CNS Neurosci Ther* 21:123-140.
- Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ (2011) The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 7:31-40.
- von Bartheld CS, Bahney J, Herculano-Houzel S (2016) The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol* 524:3865-3895.

- Wang C, Shimizu-Okabe C, Watanabe K, Okabe A, Matsuzaki H, Ogawa T, Mori N, Fukuda A, Sato K (2002) Developmental changes in KCC1, KCC2, and NKCC1 mRNA expressions in the rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 139:59-66.
- Wang X, Zhu C, Hagberg H, Korhonen L, Sandberg M, Lindholm D, Blomgren K (2004) X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) protein protects against caspase activation and tissue loss after neonatal hypoxia-ischemia. *Neurobiol Dis* 16:179-189.
- Westerhausen R, Kompus K, Dramsdahl M, Falkenberg LE, Grüner R, Hjelmervik H, Specht K, Plessen K, Hugdahl K (2011) A critical re-examination of sexual dimorphism in the corpus callosum microstructure. *Neuroimage* 56:874-880.
- Will TR, Proaño SB, Thomas AM, Kunz LM, Thompson KC, Ginari LA, Jones CH, Lucas SC, Reavis EM, Dorris DM, Meitzen J (2017) Problems and Progress regarding Sex Bias and Omission in Neuroscience Research. *eNeuro* 4.
- Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, Dunn DW (2016) Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12:287-296.
- Woolley CS (2000) Estradiol facilitates kainic acid-induced, but not flurothyl-induced, behavioral seizure activity in adult female rats. *Epilepsia* 41:510-515.
- Woolley CS, Weiland NG, McEwen BS, Schwartzkroin PA (1997) Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci* 17:1848-1859.
- Woolley D, Timiras P (1962) The gonad-brain relationship: effects of female sex hormones on electroshock convulsions in the rat. *Endocrinology* 70:196-209.
- Woolley D, Timiras P, Rosenzweig M, Krech D, Bennett E (1961) Sex and strain differences in electroshock convulsions of the rat. *Nature* 190:515-516.
- World Health Organization (2022) Epilepsy. In. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy).
- Wu YV, Burnham WM (2018) Progesterone, 5 $\alpha$ -dihydropogestosterone and allopregnanolone's effects on seizures: A review of animal and clinical studies. *Seizure* 63:26-36.
- Wynne O, Horvat JC, Osei-Kumah A, Smith R, Hansbro PM, Clifton VL, Hodgson DM (2011) Early life infection alters adult BALB/c hippocampal gene expression in a sex specific manner. *Stress* 14:247-261.
- Xu D, Miller SD, Koh S (2013) Immune mechanisms in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 7:195.
- Zhang XM, Zhu SW, Duan RS, Mohammed AH, Winblad B, Zhu J (2008) Gender differences in susceptibility to kainic acid-induced neurodegeneration in aged C57BL/6 mice. *Neurotoxicology* 29:406-412.
- Zhu C, Xu F, Wang X, Shibata M, Uchiyama Y, Blomgren K, Hagberg H (2006) Different apoptotic mechanisms are activated in male and female brains after neonatal hypoxia-ischaemia. *J Neurochem* 96:1016-1027.
- Zhu WJ, Roper SN (2001) Brain-derived neurotrophic factor enhances fast excitatory synaptic transmission in human epileptic dentate gyrus. *Ann Neurol* 50:188-194.

## Kurzbiographie



Dr. rer. nat. Davide Gobbo, M.Sc.

Universität des Saarlandes

Centrum für Integrative Physiologie und Molekulare Medizin (CIPMM),

Centrum für geschlechtsspezifische Biologie und Medizin (CGBM), Gebäude 48, 66421 Homburg

Davide Gobbo schloss 2017 sein Studium der Humanbiologie an der Universität Padua (Italien) ab und arbeitet seitdem in der Abteilung für Molekulare Physiologie in Homburg auf dem Gebiet der glialen Pathophysiologie im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen. Im September 2023 promovierte er mit summa cum laude.

## Review article

Xianshu Bai\*

### Multiple Sklerose: Analyse der Geschlechtsunterschiede für ein besseres Verständnis

### Multiple Sclerosis: Exploring Sex Differences and Beyond

#### Abstract

Multiple sclerosis (MS) is the most prevalent autoimmune disease characterized by the loss of myelin sheaths (demyelination) in the central nervous system (CNS). Women have a three-fold higher risk of developing MS compared to men. However, males with MS progress more severe neurodegeneration and even higher rates of disability and mortality. The cause of MS remains unknown; however, the „inside-out“ and „outside-in“ hypotheses are the primary theories regarding its origin. In both hypotheses, disease progression involves T-cell attacks on myelin, activation of glial cells, and neurodegeneration. In this review, we will explore the sexual dimorphism of T cells, neurons, oligodendrocytes, astrocytes, and microglia in the context of MS. Understanding sex differences of the cellular and molecular mechanisms underlying the pathology of MS will offer new insights into the development of personalized therapeutic strategies.

**Keywords:** Multiple sclerosis, demyelination, remyelination, oligodendrocytes, sexual dimorphism, inflammation

#### Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) ist die am weitesten verbreitete Autoimmunerkrankung, die durch den Verlust der Myelinscheiden (Demyelinisierung) im zentralen Nervensystem (ZNS) gekennzeichnet ist. Frauen haben ein dreifach höheres Risiko, an MS zu erkranken als Männer. Jedoch zeigen Männer mit Multipler Sklerose eine stärkere Neurodegeneration und sogar höhere Raten von Behinderungen und Sterblichkeit. Die Ursache der MS ist nach wie vor unbekannt; die „Inside-out“- und die „Outside-in“-Hypothesen sind jedoch die wichtigsten Theorien zur Entstehung der Krankheit. Bei beiden Hypothesen ist das Fortschreiten der Krankheit mit einem Angriff der T-Zellen auf das Myelin, einer Aktivierung der Gliazellen und einer Neurodegeneration verbunden. In dieser Übersichtsarbeit werden wir den Geschlechtsdimorphismus von T-Zellen, Neuronen, Oligodendrozyten, Astrozyten und Mikroglia im Zusammenhang mit der MS untersuchen. Das Verständnis der geschlechtsspezifischen Unterschiede in den zellulären und molekularen Mechanismen, die der Pathologie der MS zugrunde liegen, kann neue Erkenntnisse für die Entwicklung personalisierter therapeutischer Strategien liefern.

**Schlüsselwörter:** Multiple Sklerose, Demyelinisierung, Remye-

\* **Corresponding author: Xianshu Bai** Universität des Saarlandes  
Centrum für Integrative Physiologie und Molekulare Medizin (CIPMM),  
Centrum für geschlechtsspezifische Biologie und Medizin (CGBM),  
Gebäude 48, 66421 Homburg, Deutschland  
E-Mail: xianshu.bai@uks.eu, Tel. +49 6841 1616442  
ORCID: 0000-0002-4758-1645

linisierung, Oligodendrozyten, Geschlechtsdimorphismus, Entzündung

#### Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, autoimmune und demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), von der weltweit etwa 2,8 Millionen Menschen betroffen sind (Reich et al., 2018). Bei MS wird die Myelinschicht, die isolierende Lipidschicht um die Axone der Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark, beschädigt. Diese Schädigung führt zu einer gestörten elektrischen Impulsleitung und resultiert in Beeinträchtigungen der afferenten Sensorik sowie der efferenten Muskelinnervation, mit Folgen bis hin zur körperlichen Lähmung.

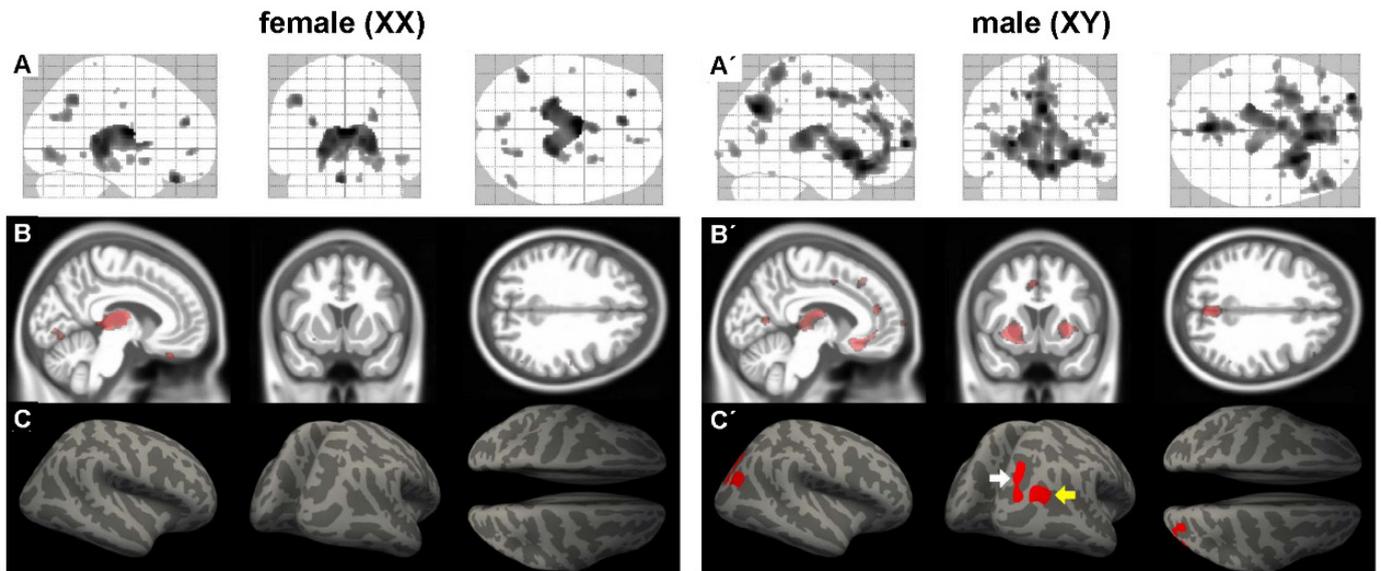
Die häufigste Form von MS ist die schubförmig-remittierende MS (RR-MS), die etwa 85-90 % aller Fälle ausmacht. Bei Patienten mit RR-MS kommt es nach dem ersten Schub zu einer teilweisen bis vollständigen neurologischen Erholung. Ohne klinische Intervention entwickeln die meisten Patienten jedoch einen progressiven Verlauf, der als sekundär progrediente MS (SP-MS) bezeichnet wird. Eine andere Gruppe von Patienten hat von Anfang an progrediente Symptome, die als primär progrediente MS (PP-MS) bezeichnet werden. Schübe bei MS sind das Ergebnis von Angriffen des Immunsystems auf die Myelinscheide, während sich die Behinderung zwischen den Schüben nicht verschlechtert. Im Gegensatz dazu weisen progressive Formen der MS (sowohl SP-MS als auch PP-MS) eher neurodegenerative Merkmale auf, die durch chronische Entzündungen und axonalen Verlust gekennzeichnet sind (Lassmann, 2007).

Trotz umfangreicher Forschung ist die Ursache von MS noch immer unbekannt. Zwei Hauptannahmen wurden vorgeschlagen: (1) Outside-in-Hypothese: Diese Hypothese geht davon aus, dass ein erstes Ereignis außerhalb des ZNS stattfindet, bei dem Immunzellen die Myelinscheide aus unbekanntem Grund angreifen und anschließend eine fokale Entzündung verursachen. (2) Inside-out-Hypothese: Diese Hypothese geht davon aus, dass das erste Ereignis im ZNS stattfindet und zum Verlust von Neuronen und Synapsen, zur axonalen Degeneration, zur Gliaktivierung, zu diffusen Entzündungsereignissen im ZNS und zur Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) führt. Der entzündliche und degenerative Prozess erstreckt sich über den gesamten Krankheitsverlauf.

Wie bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen gibt es auch bei MS einen deutlichen Geschlechtsunterschied: Frauen sind häufiger betroffen als Männer, und zwar im Verhältnis von etwa 3:1. Das Geschlecht beeinflusst auch verschiedene Aspekte der MS, darunter Schweregrad, Fortschreiten der Krankheit, Ansprechen auf Behandlung und Gesamtüberleben (Coyle, 2021). Insbesondere ist die RR-MS bei Frauen (mit XX-Chromosomen) weit verbreiteter, während Männer (mit XY-Chromosomen), die an MS leiden, anfälliger für neurodegenerative Prozesse bei der Krankheit sind, was mit einer höheren Behinderungs- und Sterblichkeitsrate verbunden ist (Du et al., 2014). MRT-Studien und Untersuchungen an postmortalen MS-Patienten haben gezeigt (Abb. 1), dass die Entzündung anhält und die Neurodegeneration bei Männern stärker ausgeprägt ist (Alvarez-Sanchez und Dunn, 2023). Männer mit MS zeigen auch eine umfangreichere Atrophie des gesamten Gehirns und der grauen Substanz (Abbildung 1), eine Vergrößerung der Ventrikel und eine schnellere neurologische Verschlechterung sowie eine kognitive Beeinträchtigung im Vergleich zu Frauen, was auf einen größeren Verlust von Neuronen bei Männern hindeutet (Antulov et al., 2009; Schoonheim et al., 2012; Jakimovski et al., 2020). Die dieser geschlechtsabhängigen Veranlagung zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht geklärt, aber es wird angenommen, dass sowohl das

ZNS als auch das Immunsystem geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen, die zu den beobachteten geschlechtsabhängigen Unterschieden bei MS beitragen. In dieser Übersichtsarbeit erörtern wir die potenziellen zellulären Mechanismen, die den Unterschieden in der MS-Pathologie zwischen Männern und Frauen zugrunde liegen, um Licht in die geschlechtsspezifische, personalisierte Therapie für MS zu bringen.

von Interferon (IFN)- $\gamma$ , was zu einem schwereren Krankheitsverlauf der EAE führt (Doss et al., 2021). IFN- $\gamma$  treibt Toll-like Rezeptor-aktivierte Mikroglia in neurotoxische Phänotypen, die vor allem durch die Freisetzung von reaktiven Sauerstoff-Spezies zu schweren neuronalen Funktionsstörungen und Zelltod führen können (Kann et al., 2022). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied im IFN- $\gamma$ -vermittelten Krankheitsverlauf



**Abbildung 1: Männer entwickeln bei Multipler Sklerose eine stärkere Atrophie der grauen Substanz als Frauen.**

**A** Maximalintensitätsprojektionen des Verlusts an grauer Substanz bei allen weiblichen (n=52) und männlichen (n=27) MS-Patienten. **B** Sagittale, koronale und axiale Schnitte durch Darstellung des Verlusts an grauer Substanz mit Hervorhebung der Atrophie im Thalamus (sagittale Ansicht). Geändert von Voskuhl et al, 2020

## Der Einfluss von T-Zellen

T-Zellen spielen sowohl bei der „Inside-Out“- als auch bei der „Outside-In“-Hypothese eine entscheidende Rolle beim Fortschreiten der Krankheit, indem sie entweder am Autoimmunangriff auf das Myelin beteiligt sind oder durch ein Leck in der BHS in das ZNS eingeschleust werden. Sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem von Säugetieren weisen bemerkenswerte Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen auf (Klein und Flanagan, 2016). Zum Beispiel zeigen weibliche Makrophagen eine größere Phagozytoseaktivität als männliche Zellen, weil männliche Sexualhormone die Makrophagenaktivität unterdrücken können (Mondal und Rai, 1999). Allerdings produzieren männliche Makrophagen während einer inflammatorischen Belastung [Applikation von Lipopolysaccharid, LPS] mehr proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , CXC-Chemokin-Ligand 10, während weibliche Makrophagen während einer LPS-Belastung höhere Mengen an entzündungshemmenden Zytokinen produzieren (Marriott et al., 2006; Klein und Flanagan, 2016). Was das adaptive Immunsystem betrifft, so haben Frauen mehr CD4+ T-Zellen, während Männer mehr CD8+ T-Zellen haben (Lee et al., 1996; Lisse et al., 1997; Uppal et al., 2003). Auch die Zahl der aktivierten T-Zellen ist bei Frauen höher, und ihre Proliferation ist größer als bei männlichen T-Zellen (Abdullah et al., 2012). Daher ist es nicht überraschend, dass der Krankheitsverlauf der MS geschlechtsdimorph ist.

In einem experimentellen Modell der MS, der so genannten Experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE), zeigen männliche Mäuse eine schwerere Pathologie als weibliche (Williams et al., 2011; Dhaeze et al., 2019; Doss et al., 2021). T-Helfer 17 (Th17)-Zellen männlicher Mäuse exprimieren höhere Mengen

korrelierte nicht mit Geschlechtshormon-Spiegeln, da die Wirkung nach einer Kastration gleich blieb, sondern war vielmehr auf eine verminderte Expression des Th17-Repressors Jarid1c zurückzuführen, der vom X-Chromosom kodiert wird (Doss et al., 2021). Jarid1c ist nicht nur ein Enzym, das zur Superfamilie der  $\alpha$ -Ketoglutarat-abhängigen Hydroxylasen gehört, das Protein enthält auch mehrere DNA-bindende Motive, die es mit der Transkriptionsregulation und Chromatin-Remodellierung verbinden. In Übereinstimmung mit den Kastrationsdaten zeigten T-Zellen, die von männlichen MS-Patienten isoliert wurden, eine höhere Jarid1c-Expression im Vergleich zu weiblichen Patienten (Doss et al., 2021). Eine andere unabhängige Studie hat ein ähnliches Phänomen gezeigt. Bei transgenen 2D2-Mäusen sind T-Zellen speziell darauf programmiert, MOG35-55 zu erkennen (Bettelli et al., 2003). Williams et al. übertrugen Th1-Zellen von diesen 2D2-Mäusen auf geschlechtsgleiche Wildtyp-Empfänger und stellten fest, dass T-Zellen von männlichen Tieren enzephalitogener waren als die von weiblichen (Williams et al., 2011). Es wurde gezeigt, dass Th1-Zellen von Männchen eine höhere Häufigkeit haben, einen Gedächtnis-Effektor-Phänotyp bei Aktivierung mit MOG und Interleukin 12 (IL-12) zu erlangen (Williams et al., 2011). Während T-Helfer-Zellen tendenziell einen schwereren EAE- oder MS-Verlauf induzieren, scheinen T-regulatorische Zellen den Krankheitsverlauf von EAE zu unterdrücken. Dhaeze et al. (2019) fanden heraus, dass T-Zellen, die MOG-spezifische T-Zellrezeptoren von männlichen Mäusen exprimieren, eine mehr persistierende Form von EAE verursachten, während T-Zellen von Weibchen einen schubartig-remittierenden Phänotyp hervorriefen. Dies war mit einer verringerten Expression von Genen verbunden, die an der Differenzierung von T-regulatorischen Zellen (Treg) beteiligt sind, in den T-Zellen der Männchen (Dhaeze et al., 2019), was darauf hindeutet, dass Treg-Zellen ei-

nen schützenden Effekt für EAE-Patienten bieten.

Obwohl CD4+ T-Helfer-Zellen als Hauptakteure bei der Krankheit anerkannt sind, haben jüngste Studien auf eine Beteiligung von CD8+ zytotoxischen T-Zellen an MS hingewiesen (Lucchinetti et al., 2011; Lassmann, 2018). Ein deutlicher Hinweis auf die Rolle von CD8+ T-Zellen in der Pathophysiologie von MS ist ihre Anwesenheit in größeren Mengen als CD4+ T-Zellen in den Hirnläsionen von MS-Patienten (Booss et al., 1983; Hauser et al., 1986; Babbe et al., 2000; Salou et al., 2015). CD8+ T-Zellen überwiegen CD4+ T-Zellen in den perivaskulären Räumen der MS-Läsionen sowie in der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) (Hauser et al., 1986). In MS exprimieren Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen MHC-Klasse I-Antigene, was für CD8+ T-Zellen essentiell ist, um zytotoxische Funktionen auszuführen (Höftberger et al., 2004). CD8+ T-Zellen in der Läsion exprimieren Granzym B und IFN- $\gamma$ , um ihre zytotoxischen und proinflammatorischen Funktionen auszuführen (Catalano und Henkart, 2003). Es ist bekannt, dass CD8+ T-Zellen gesunder Frauen eine größere Fähigkeit zur Expansion haben und eher dazu neigen, einen T-Effektor-Phänotyp anzunehmen im Vergleich zu CD8+ T-Zellen von Männern (Hussain et al., 2022). Es ist noch unbekannt, ob sich CD8+ T-Zellen von Männern und Frauen in MS unterschiedlich verhalten, jedoch gibt es eine stärkere Störung des CD8+ T-Zell-Repertoires im Alter bei Männern mit MS, die mit einer erhöhten Produktion von TNF korreliert.

## Die Rolle von Oligodendrozyten und Vorläuferzellen

Oligodendrozyten (OL) sind die einzigen myelinbildenden Zellen im ZNS, und die Myelinscheide (genauer gesagt: ihre Proteine) ist das primäre Ziel von T-Zellen. OLs entstehen aus ihren Vorläuferzellen, den sogenannten Oligodendrozyten-Vorläuferzellen (OPCs), die sich aus neuronalen Vorläuferzellen differenzieren. OPCs proliferieren und differenzieren sich lebenslang in myelinbildende Oligodendrozyten (Trotter et al., 2010). Ihre Proliferation und Differenzierung werden durch ihre Interaktionen mit Neuronen streng reguliert, häufig durch synaptische Kommunikation, die sowohl glutamaterge als auch GABAerge Signale umfasst (Bai et al., 2021). Jüngste Studien haben viele nicht-kanonische Funktionen von OPCs aufgedeckt, die an der Gestaltung neuronaler Schaltkreise beteiligt sind (Fang und Bai, 2023a). Wenn sie jedoch nicht als Vorläufer, sondern als Regulator neuronaler Schaltkreise fungieren, unterdrücken sie vorübergehend die Expression des Pro-Differenzierungsfaktors *Olig2*, was darauf hindeuten könnte, dass sie ihre Differenzierung in OLs vorübergehend einstellen (Fang et al., 2022a Fang und Bai, 2023b). Dennoch sind die Anzahl der OLs sowie die Expression von Myelin-Proteinen (wie Myelin Basic Protein, MBP und Proteolipid Protein, PLP) im Rückenmark, im Corpus Callosum und im Fornix bei Männern höher als bei Frauen (Cerghet et al., 2006). Die Bildung und Apoptose von OLs im Corpus callosum von Männern ist jedoch langsamer als bei Frauen (Cerghet et al., 2006). Im Einklang mit dieser Beobachtung war die Proliferation von OPCs, die aus den Hirnen neonataler weiblicher Ratten isoliert wurden, schneller, während ihre Differenzierung langsamer war als bei Zellen von männlichen Jungtieren (Yasuda et al., 2020). Interessanterweise wurden diese Unterschiede durch eine Kastration der Männchen aufgehoben (Cerghet et al., 2006). Dieser Dimorphismus beginnt *in vivo* bereits am 10. postnatalen Tag, kann aber durch pharmakologische oder transgene Intervention des Androgenrezeptors in diesem Zeitraum aufgehoben werden (Abi Ghanem et al., 2017). All diese Studien deuten darauf hin, dass weibliche Sexualhormone die Zellproliferation fördern können, während männliche Sexualhormone eher dazu neigen, die Myelinisierung zu stimulieren.

Darüber hinaus wurde in der Demyelinisierungsphase eines

Cuprizone-induzierten Demyelinisierungsmodells mit C57BL/6-Mäusen eine größere Erhaltung von reifen OLs im Corpus callosum bei Weibchen im Vergleich zu Männchen beobachtet (Taylor et al., 2009). Es wurden jedoch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der MBP-Färbung sowohl in der Demyelinisierungs- wie auch der Remyelinisierungsphase festgestellt (Taylor et al., 2010a; Patel et al., 2013). Es scheint also, dass mehr OLs nicht unbedingt zu einer besseren Remyelinisierung führen. Tatsächlich konzentrieren sich viele Bemühungen darauf, die myelinbildende Funktion bereits vorhandener und neu gebildeter Oligodendrozyten im Zusammenhang mit der Remyelinisierung zu verbessern. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Myelinisierung, sowohl im gesunden als auch im remyelinisierenden Kontext, scheinen durch Sexualhormone, insbesondere Östrogen und Östradiol, beeinflusst zu werden. Es wurde festgestellt, dass die Remyelinisierung bei gonadektomierten Mäusen (d. h. kastriert und ovariectomiert) behindert wird (Patel et al., 2013). Die Behandlung mit exogenem Östradiol und/oder Testosteron (aber nicht mit Dihydrotestosteron - DHT) stellte die Remyelinisierung bei diesen Mäusen jedoch wieder her. Testosteron kann durch Aromatisierung in Östradiol umgewandelt werden, während DHT an den Androgenrezeptor bindet und nicht in Östradiol umgewandelt werden kann (Stephens-Shields et al., 2022). Diese Ergebnisse legen nahe, dass Östradiol ein Faktor ist, der die Remyelinisierung sowohl bei Männern als auch bei Frauen fördern kann (Patel et al., 2013). Darüber hinaus schützte die Verabreichung höherer Östradiolmengen, die den Konzentrationen während der Schwangerschaft entsprechen, vor dem Verlust von OLs im Corpus callosum während der Demyelinisierungsphase. Im EAE-MS-Modell steigerte Östrogen auch die Anzahl der OPCs und reifen OLs sowie die anschließende Remyelinisierung im Corpus callosum (Taylor et al., 2010 Voskuhl et al., 2009). Diese schützenden Wirkungen waren jedoch bei Mäusen, denen der Östrogenrezeptor ER- $\beta$  in OPCs und OLs fehlte, unzureichend, was darauf hindeutet, dass Östrogen eine pro-myelinisierende Wirkung ausübt (Voskuhl et al., 2009). Außerdem hat sich gezeigt, dass Progesteron in Kombination mit Östradiol die Proliferation, Migration und Reifung von OPCs *in vitro* und *in vivo* stimuliert (Chesik und De Keyser, 2010). All diese Studien deuten stark darauf hin, dass Östrogen die Remyelinisierung bei MS fördert.

Neben den Geschlechtshormonen spielen auch die Geschlechtschromosomen eine wichtige Rolle bei der Remyelinisierung. Bei vier Gruppen von gonadektomierten Mäusen, darunter gonadale XX-Weibchen, gonadale XX-Männchen (aufgrund transgener Expression des testisbestimmenden *Sry*-Gens sind, gonadale XY-Männchen und gonadale XY-*Sry*<sup>-/-</sup>-Weibchen, wiesen die Mäuse mit zwei X-Chromosomen während der Remyelinisierungsphase im Cuprizone-Modell eine signifikant höhere elektrische Leitfähigkeit im Corpus callosum auf (Moore et al., 2013), was darauf hindeutet, dass die Remyelinisierung bei Weibchen stärker ist und Gendosis-Effekte in der XX-Situation die Remyelinisierung bei MS fördert.

Insgesamt deuten diese Studien darauf hin, dass sowohl die Geschlechtshormone als auch Gendosis-Effekte bei Frauen Faktoren sind, die die Myelinisierung bei MS fördern.

## Die Beeinträchtigung der Neuronen

Es wird angenommen, dass die fortschreitende neurologische Schädigung durch den irreversiblen Verlust von Axonen und Neuronen verursacht wird, der für die meisten RR-MS-Fälle verantwortlich ist. Die axonale und neuronale Pathologie tritt bereits zu Beginn der klinischen Symptome auf, wie es an einer Senkung des N-Acetylaspartat (als Index der axonalen Integrität) im Gehirn von MS-Patienten erkannt werden kann (De

Stefano et al., 2001). Der axonale Verlust kann auf das entzündliche Umfeld, den Verlust der Myelinscheide, Energieversagen usw. zurückgeführt werden. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass männliche Neuronen bei MS anfälliger für proinflammatorische Moleküle, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS) sind, die während der Neuroinflammation entstehen (Maguire et al., 2022).

Weibliche Mäuse mit XY-Sry<sup>-/-</sup>-Gonaden zeigten im EAE-Modell einen stärkeren Verlust von myelinisierten Axonen und Neuronen als XX-Weibchen, obwohl beide Genotypen den gleichen Hormonspiegel aufwiesen (Du et al., 2014). Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass XY-Sry<sup>-/-</sup>-Weibchen höhere Mengen des Toll-like-Rezeptors 7 (TLR7), der von X-Chromosom-Genen kodiert wird, in Neuronen exprimieren (Voskuhl et al., 2018). Darüber hinaus ist das Tlr7-Gen auf den vererbten mütterlichen im Vergleich zu den väterlichen X-Chromosomen weniger methyliert. Offensichtlich werden intrinsische Geschlechtsunterschiede in der Anfälligkeit von Neuronen durch die Ergänzung der Geschlechtschromosomen beeinflusst (Voskuhl et al., 2018). Maguire et al. (2022) haben gezeigt, dass männliche Spinalganglienneuronen nach TNF1-Behandlung in vitro oder im EAE-MS-Modell in vivo mehr gespaltene Caspase 3 (Apoptosemarker) exprimieren. Männliche Neuronen erscheinen somit anfälliger für Entzündungen (Maguire et al., 2022). Wenn primäre Hippocampus-Neuronen mit 100 µM Peroxynitrit und 10 µM Glutamat/5 µM Glycin behandelt werden, sind weibliche Neuronen weniger anfällig für diese Toxine als männliche (Du et al., 2004). Im Gegensatz dazu waren weibliche Neuronen empfindlicher gegenüber der durch Etoposid und Staurosporin ausgelösten Apoptose. Auch die Signalwege, die die neuronale Apoptose auslösen, sind geschlechtsabhängig, d. h. der Apoptose-induzierende Faktor ist bei männlichen Neuronen abhängig, während bei weiblichen Neuronen ein Cytochrom-c-abhängiger Weg besteht (Du et al., 2004).

Bei MS werden Mitochondrien bei oxidativem und nitrosativem Stress geschädigt, was zu Defiziten in der Atmungskette, Energiedefiziten und einer erhöhten mitochondrialen ROS-Produktion führt (Campbell und Mahad, 2018). Tatsächlich zeigen Mitochondrien aus weiblichen Gehirnen oder weiblichen Neuronen eine bessere Atmungsfunktion und eine höhere Resistenz gegen oxidative Schäden in der Alzheimer-Krankheit sowie als Reaktion auf die Behandlung mit Neurotoxinen wie 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6 (MPTP), β-N-Oxalylamino-L-Alanin (L-BOAA) oder 6-Hydroxydopamin. MPTP wird zu MPP<sup>+</sup> metabolisiert, das den Komplex I der Elektronentransportkette, eine Komponente des mitochondrialen Stoffwechsels, stört und so zum Zelltod führt. L-BOAA hingegen bewirkt eine selektive Hemmung des mitochondrialen Enzyms NADH-Dehydrogenase (Pai und Ravindranath, 1993). Diese Neurotoxine führten zum Absterben von dopaminergen Neuronen oder Motoneuronen speziell bei Männern (Kenchappa et al., 2004; Diwakar et al., 2007; Misiak et al., 2010).

Myelinscheiden sind nicht nur für die schnelle Ausbreitung von Aktionspotenzialen erforderlich, sondern versorgen die Axone auch mit Laktat und Pyruvat, was für die Energieversorgung wichtig ist (Fünfschilling et al., 2012; Saab et al., 2016). Bei MS macht der Verlust der Myelinscheiden die Axone anfälliger für die entzündliche Umgebung (Lee et al., 2012). Es ist noch nicht klar, ob es einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der metabolischen Unterstützung von Myelin zu Axonen gibt. Wie bereits erwähnt, verfügen Männer unter gesunden Bedingungen über mehr Myelin als Frauen, aber Männer zeigen eine schnellere klinische Progression (Klistorner et al., 2016). Es ist möglich, dass bei Männern der Myelinverlust größer sein kann, was zu einem stärkeren Rückgang der Energieversor-

gung der männlichen Axone führen könnte, und letztlich zu einem schnelleren Fortschreiten der Krankheit. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um diese Hypothese zu untersuchen.

Im Kortex von MS-Patienten sind die prä- und postsynaptischen Komponenten der GABAergen Neurotransmission und die damit verbundenen Schaltkreise vermindert (Dutta et al., 2006). Eine kürzlich durchgeführte Studie hat gezeigt, dass inhibitorische Neuronen in Bezug auf Zellüberleben, Synapsendichte und Funktion anfälliger für eine demyelinisierende Schädigung sind (Zoupi et al., 2021). In der Entwicklung wird die Dichte der hemmenden Interneuronen durch den programmierten Zelltod reguliert. Eine weitere neue Studie hat gezeigt, dass OPCs zur Entwicklungsapoptose von Interneuronen beitragen (Fang et al., 2022b). Die interneuronale Aktivierung der von OPCs exprimierten metabotropen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren (OPC-GABA<sub>B</sub>R) löst in OPCs die Freisetzung des apoptotischen Faktors TWEAK (tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis), der auf Interneuronen zurückwirkt und deren Apoptose während der Entwicklung im mPFC reguliert (Fang et al., 2022b). TWEAK ist ein wichtiger Modulator neuronaler Schaltkreise, der während der Entwicklung nicht nur die Zellapoptose, sondern auch die Verfeinerung und Reifung von Synapsen induziert (Cheadle et al., 2018; Cheadle et al., 2020; Nagy et al., 2021). Interessanterweise haben klinische Studien gezeigt, dass die TWEAK-Spiegel im Plasma von MS-Patienten stark erhöht sind (Maarouf et al., 2019) und ebenso der TWEAK-Rezeptor (TWEAKR) bei verschiedenen neuropathologischen Erkrankungen hochreguliert ist (Petrovita et al., 2004; Yepes et al., 2005; Allen et al., 2016). Darüber hinaus scheint ihre Funktion geschlechtsspezifisch zu variieren, z. B. bei hypoxisch-ischämischer Schädigung. Die genetische Deletion des TWEAKR wirkte sich auf weibliche neugeborene Mäuse positiv aus, während sie bei männlichen Tieren nach einer hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung die Hirnschädigung verschlimmerte (Kichev et al., 2018). Daraus kann gefolgert werden, dass die durch TWEAK vermittelte Krankheitsprogression für Weibchen schädlich, für Männchen jedoch vorteilhaft ist. Weitere Studien sind erforderlich, um zu klären, ob TWEAK den Verlust von Interneuronen auch bei MS vermittelt und ob eine solche Wirkung geschlechtsabhängig ist. In Abbildung 2 sind diverse molekulare Signalwege zwischen den Neuronen und den benachbarten Gliazellen und ihre geschlechtsabhängigen Variationen schematisch dargestellt.

## Die Immunfunktion der Mikroglia

Mikroglia sind die angeborenen Immunzellen im ZNS. Sie reagieren sofort auf jegliche Beeinträchtigung, einschließlich des Myelinabbaus oder der durch T-Zell-Angriffe verursachten Neuroinflammation. Mikroglia und eingewanderte, periphere Makrophagen sind in allen MS-Läsionen zu finden (Gold et al., 2006). Einerseits produzieren Mikroglia und Makrophagen große Mengen an Entzündungsfaktoren wie Stickstoffmonoxid (NO), TNF-α und IL-1β, die zur Neuroinflammation beitragen und die Axone, die Myelinscheide und/oder Oligodendrozyten schädigen (Prinz and Priller, 2014). Auf der anderen Seite fördern Mikroglia die Remyelinisierung, indem sie Zelldebris phagozytieren, an der Gewebereparatur teilnehmen und entzündungshemmende Moleküle, z. B. IL-10 freisetzen (Neumann et al., 2009) (Lloyd and Miron, 2019). Darüber hinaus exprimieren Mikroglia die Haupthistokompatibilitätsantigene (MHC) Klasse I und II (Almolde et al., 2010), über die sie im Verlauf der MS mit T-Zellen in Kontakt treten.

Was die geschlechtsspezifischen Unterschiede zur Rolle der Mikroglia bei MS betrifft, so ist dies schwer zu klären, da in den Läsionen immer auch eine große Anzahl von T-Zellen vor-

handen ist. Bekannt ist, dass in MS Proben von männlichen im Vergleich zu weiblichen Läsionen höhere Werte von TNF- $\alpha$  gefunden werden, einem Faktor, der hauptsächlich von Monozyten, Makrophagen und Mikroglia sezerniert wird (Luchetti et al., 2014), was auf eine potenziell stärkere entzündungsfördernde Funktion der männlichen Mikroglia hindeutet. Im EAE-MS-Modell haben McGill et al. (2021) herausgefunden, dass die EAE bei männlichen Mäusen schlechter verläuft als bei weiblichen, wenn p38 $\alpha$  nur in Mikroglia exprimiert wird (McGill et al., 2021). Die Inaktivierung von p38 $\alpha$  in männlichen Mikroglia ist mit einer bemerkenswerten Hochregulierung einer Reihe von entzündungsfördernden Genen verbunden, während diese Gene in p38 $\alpha$ -inaktivierten weiblichen Mikroglia nicht verändert oder herunterreguliert werden (McGill et al., 2021). Es gibt also einen Geschlechtsunterschied in der Aktivität der Mikroglia bei MS.

Obwohl die Zahl der Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Mikrogliafunktion bei MS noch recht gering ist, gibt es bereits viele Studien, die sich mit diesem Unterschied im physiologischen und neuropathologischen Kontext befassen. Bei erwachsenen Mäusen sind Größe und Dichte der Mikroglia im Kortex, Hippocampus und in der Amygdala bei Männchen größer als bei Weibchen (Guneykaya et al., 2018). Die Expression von MHC I war bei männlichen Mikroglia sowohl im Kortex als auch im Hippocampus höher, während die MHC II-Expression bei männlichen kortikalen Mikroglia höher war (Guneykaya et al., 2018). Weitere proteomische Analysen von Mikroglia aus männlichen und weiblichen Gehirnen haben gezeigt, dass 268 Proteine in männlichen Mikroglia stärker exprimiert werden, während 96 Proteine in weiblichen Mikroglia stärker angereichert sind (Guneykaya et al., 2018). Vor allem Proteine, die mit TLR-Signalwegen in Verbindung stehen, wurden in männlichen Mikroglia stärker exprimiert, was auf eine potenziell stärkere Reaktion männlicher Mikroglia auf Stimuli hindeutet. Weibliche Mikroglia hingegen scheinen ein höheres Potenzial zu haben, auf IFN-1-bezogene Prozesse zu reagieren und diese zu aktivieren (Guneykaya et al., 2018). Eine unabhängige Genexpressionsstudie hat ebenfalls auf ein ähnliches Potenzial männlicher Mikroglia hingewiesen, die anfälliger für eine entzündliche Aktivierung sind als weibliche (Villa et al., 2018). Diese geschlechtsabhängigen Unterschiede waren nicht empfindlich gegenüber Östrogenen und blieben *in vitro* erhalten. Interessanterweise könnte die Transplantation von weiblichen Mikroglia in männliche Gehirne den Schaden eines ischämischen Schlaganfalls reduzieren (Villa et al., 2018), was darauf hindeutet, dass die Komplementarität der Geschlechtschromosomen möglicherweise an der geschlechtsspezifischen Aktivierung der Mikroglia beteiligt ist.

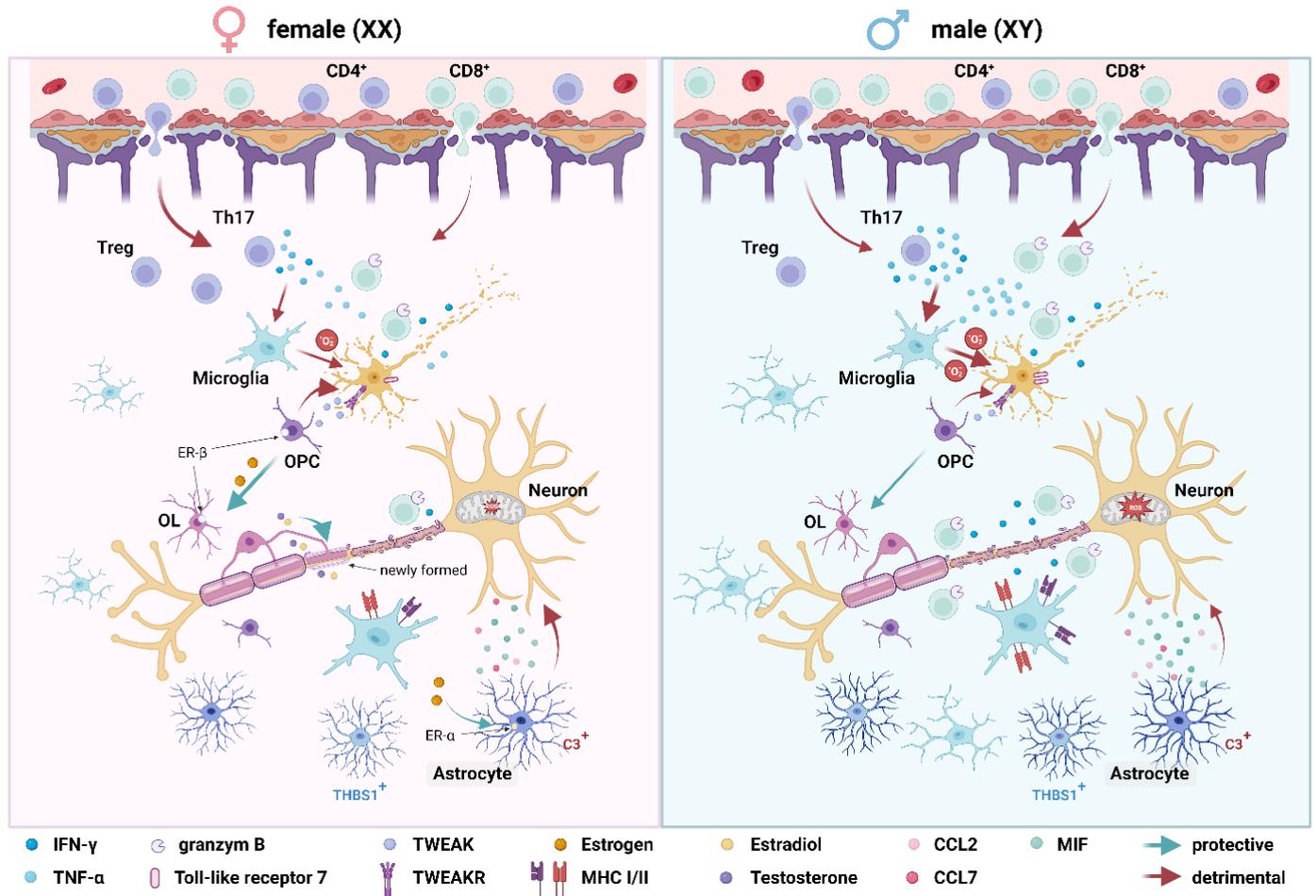
Alle Studien deuten darauf hin, dass Mikroglia unter physiologischen und pathologischen Bedingungen tatsächlich signifikante Geschlechtsunterschiede aufweisen. Weitere Studien sind allerdings erforderlich, um die funktionellen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Mikroglia im Krankheitsverlauf der MS zu verstehen.

## Geschlechtsspezifische Neuroprotektion und -inflammation durch Astrozyten

Astrozyten spielen in verschiedenen pathologischen Zusammenhängen eine entscheidende Rolle, so auch bei der Multiplen Sklerose, wo sie sowohl neuroprotektive als auch neuroinflammatorische Effekte vermitteln. Die neuroprotektiven Funktionen von Astrozyten sind stark geschlechtsabhängig. So wurde beispielsweise der von Astrozyten produzierte Makrophagen-Inhibitionsfaktor (MIF), ein immunregulatorischer Faktor, der an der Verstärkung verschiedener Autoimmunerkrankun-

gen beteiligt ist (Cox et al., 2013), als mänderspezifischer Faktor bei der Vorhersage des Fortschreitens von MS identifiziert. In chronischen MS-Läsionen weisen hypertrophe Astrozyten eine hohe Expression von MIF auf (Hjæresen et al., 2022), und seine Konzentrationen im Serum korrelieren mit dem EDSS (Expanded Disability Status Scale)-Score und der Anzahl von Bereichen mit dauerhaftem Neuronenverlust, die bei Magnetresonanzenzaufnahmen als schwarze Löcher beobachtet werden (Hagman et al., 2011). Bei Männern mit progressiven Formen der MS wurden höhere MIF-Konzentrationen im Liquor (Liquor cerebrospinalis) festgestellt (Benedek et al., 2017) (Hjæresen et al., 2022), was darauf hindeutet, dass von Astrozyten stammendes MIF bei Männern zu einer schlimmeren Form von MS beitragen kann als bei Frauen. Darüber hinaus wiesen männliche Mäuse im Cuprizone-Modell während der Remyelinisierungsphase größere Defizite in der Leitfähigkeit des Corpus callosum auf, die mit einer höheren GFAP- und Iba1-Färbung korrelierten (Patel et al., 2013), was auf eine schlechtere Remyelinisierung oder eine verstärkte Demyelinisierung bei Männern hindeutet. Im EAE-Modell berichten einige Studien, dass männliche Experimentiere eine ausgeprägtere GFAP-Immunreaktivität im Rückenmark aufweisen (Catuneanu et al., 2019) (Murphy et al., 2020). Interessanterweise deutet eine Studie mit dem EAE-Modell, speziell im Sehnerv, darauf hin, dass Weibchen einen höheren Anteil an C3<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup>-Zellen (ein Marker für neurotoxische Astrozyten), aber weniger Thrombospondin 1 (THBS1<sup>+</sup>)/GFAP<sup>+</sup>-Zellen (ein Marker für neuroprotektive Astrozyten) unter den gesamten GFAP<sup>+</sup>-Zellen aufweisen (Tassoni et al., 2019). Gleichzeitig wiesen weibliche Mäuse einen stärkeren axonalen Verlust auf. Die Autoren analysierten jedoch die relative Fläche der C3<sup>+</sup> (oder THBS1<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup> doppelt-positiven) Fläche innerhalb der gesamten GFAP<sup>+</sup> Areale, ohne nur GFAP<sup>+</sup> Areale zu zeigen. Da die GFAP<sup>+</sup>-Immunreaktivität bei Männchen im EAE-Mausmodell höher ist (Catuneanu et al., 2019) (Murphy et al., 2020), ist es schwierig zu folgern, dass die Zunahme der relativen Fläche von C3<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup> oder die Abnahme von THBS1<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup> bei Weibchen darauf hinweist, dass Astrozyten bei Weibchen neurotoxischer sind. Insgesamt deuten diese Studien darauf hin, dass männliche Astrozyten möglicherweise anfälliger für Neurotoxizität sind.

In MS-Läsionen wurden Sexualhormonrezeptoren hochreguliert gefunden (Luchetti et al., 2014), und es hat sich gezeigt, dass eine Östrogenbehandlung die klinische Erkrankung verbessert und die Neuropathologie in MS-Modellen verringert (Lee and McEwen, 2001) (Brinton, 2008). In Abwesenheit von ER- $\alpha$  in Astrozyten in mGFAP-Cre x ER $\alpha$ <sup>flox/flox</sup> transgenen Mäusen konnte Östrogen jedoch die Neuropathologie in weiblichen EAE-Mäusen nicht wiederherstellen. Darüber hinaus reduziert die Behandlung mit einem ER- $\alpha$ -Liganden die Expression der Chemokine CCL2 und CCL7 durch Astrozyten, was auf eine Rolle von Östrogenen bei der Regulierung der Schwere der Entzündung hindeutet (Graves et al., 2017), und ebenso auf eine schützende Rolle des weiblichen Sexualhormons Östrogen bei der Regulierung der Schwere von Entzündungen.



**Abbildung 2: Zelluläre und molekulare Mechanismen der Geschlechtsunterschiede bei Multipler Sklerose (MS).**

**A** CD4<sup>+</sup> T-Zellen sind bei Frauen häufiger anzutreffen, während CD8<sup>+</sup> T-Zellen bei Männern häufiger vorkommen. Außerdem wurden in den Läsionen der MS und der normal erscheinenden weißen Substanz mehr CD8<sup>+</sup> T-Zellen als CD4<sup>+</sup> T-Zellen gefunden. Während CD4<sup>+</sup> T-Helfer 17-Zellen (Th17) von Männern höhere Mengen an Interferon-γ (IFN-γ) freisetzen, was zu neuronalen Funktionsstörungen führt, ist die Differenzierung von regulatorischen CD4<sup>+</sup> T-Zellen (T<sub>reg</sub>) bei Männern verringert. Die Aktivierung von Mikroglia durch von T-Zellen stammendes IFN-γ löst die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffradikalen aus, was zum Tod von Neuronen führt. **B** Östrogen fördert die OPC-Proliferation und -Differenzierung über den Östrogenrezeptor β (ER-β) von OPCs und OL in der Remyelinisierungsphase weiblicher Mäuse. Darüber hinaus fördern Östrogen und Testosteron die Remyelinisierung bei weiblichen Mäusen. Weibliche OPCs könnten mehr TWEAK (TNF-related weak inducer of apoptosis, auch Tumor necrosis factor ligand superfamily member 12 genannt) freisetzen und über den TWEAK-Rezeptor einen größeren Verlust von Interneuronen bei MS verursachen. **C** Während männliche Neuronen anfälliger für reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) sind, weisen Mitochondrien aus weiblichen Neuronen eine bessere Atmungsfunktion und eine höhere Resistenz gegen oxidative Schäden auf. **D** Die Verteilung und Zelldichte der männlichen Mikroglia sind im erwachsenen Kortex, Hippocampus und in der Amygdala der Maus größer. Männliche Mikroglia exprimieren mehr MHC I und II, was zu einer verstärkten Interaktion zwischen Mikroglia und CD8<sup>+</sup> T-Zellen in der MS-Läsion führen kann. In MS-Läsionen ist der TNF-α-Spiegel bei Männern höher als bei Frauen und stammt hauptsächlich von Mikroglia, Makrophagen und Monozyten, was wahrscheinlich zu einer stärkeren Nervenzelldegeneration führt. **E** Bei MS-Läsionen wurde eine höhere Expression von GFAP bei männlichen Astrozyten festgestellt. Männliche Astrozyten in der Läsion setzen mehr makrophagenhemmenden Faktor (MIF) frei, was die Progression der MS beschleunigen kann. Im Gegensatz dazu unterdrückt die Aktivierung des Sexualhormonrezeptors Östrogenrezeptor α (ER-α) die Expression der proinflammatorischen C-C-Motiv-Chemokine 2 (CCL2) und CCL7, was darauf hindeutet, dass Östrogen für MS-Patienten schützend wirken kann. Allerdings wurden in weiblichen MS-Läsionen mehr neurotoxische Astrozyten (C3<sup>+</sup>/GFAP<sup>+</sup>) gefunden, während neuroprotektive Astrozyten (Thrombospondin1 (THBS1)/GFAP<sup>+</sup>) in männlichen Läsionen häufiger vorkamen.

Zusammenfassend ist es wichtig, die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Multiplen Sklerose zu verstehen, um personalisierte therapeutische Strategien zu entwickeln. Diese Übersichtsarbeit hat die sexuellen Dimorphismen von T-Zellen, Neuronen, Oligodendrozyten und Astrozyten im Zusammenhang mit MS untersucht und aufgezeigt, welche möglichen Signalwege weiter untersucht werden sollten, um gezielte Behandlungen für männliche und weibliche Patienten zu entwickeln oder zu verbessern.

**Danksagung:** Die Autorin dankt Prof. Dr. Frank Kirchhoff und Dr. Davide Gobbo für wertvolle Kommentare zum Manuskript.

**Beitrag der Autorin:** Xianshu Bai war für die Konzeption und Gestaltung des Artikels, die Literaturrecherche und die Erstellung des Manuskripts verantwortlich.

**Finanzierung der Forschung:** Forschungsarbeiten der Autorin wurden durch einen NanoBioMed Young Investigator Grant der Universität des Saarland und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG BA 8014/1-1) unterstützt.

Die Autorin erklärt, dass es keine Interessenkonflikte in Bezug auf diesen Artikel gibt.

## References

- Abdullah M, Chai PS, Chong MY, Tohit ER, Ramasamy R, Pei CP, Vidyadaran S (2012) Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol* 272:214-219.
- Abi Ghanem C, Degerny C, Hussain R, Liere P, Pianos A, Tourpin S, Habert R, Macklin WB, Schumacher M, Ghoumari AM (2017) Long-lasting masculinizing effects of postnatal androgens on myelin governed by the brain androgen receptor. *PLoS Genet* 13:e1007049.
- Allen M et al. (2016) Human whole genome genotype and transcriptome data for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Sci Data* 3:160089.
- Almolda B, González B, Castellano B (2010) Activated microglial cells acquire an immature dendritic cell phenotype and may terminate the immune response in an acute model of EAE. *J Neuroimmunol* 223:39-54.
- Alvarez-Sanchez N, Dunn SE (2023) Potential biological contributors to the sex difference in multiple sclerosis progression. *Front Immunol* 14:1175874.
- Antulov R, Weinstock-Guttman B, Cox JL, Hussein S, Durfee J, Caiola C, Dwyer MG, Bergsland N, Abdelrahman N, Stosic M, Hojnacki D, Munschauer FE, Miletic D, Zivadinov R (2009) Gender-related differences in MS: a study of conventional and nonconventional MRI measures. *Mult Scler* 15:345-354.
- Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, Friese M, Schröder R, Deckert M, Schmidt S, Ravid R, Rajewsky K (2000) Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 192:393-404.
- Bai X, Kirchhoff F, Scheller A (2021) Oligodendroglial GA-BAergic Signaling: More Than Inhibition! *Neurosci Bull.*
- Benedek G et al. (2017) MIF and D-DT are potential disease severity modifiers in male MS subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:E8421-E8429.
- Bettelli E, Pagany M, Weiner HL, Lington C, Sobel RA, Kuchroo VK (2003) Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis. *J Exp Med* 197:1073-1081.
- Booss J, Esiri MM, Tourtellotte WW, Mason DY (1983) Immunohistological analysis of T lymphocyte subsets in the central nervous system in chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 62:219-232.
- Brinton RD (2008) Estrogen regulation of glucose metabolism and mitochondrial function: therapeutic implications for prevention of Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 60:1504-1511.
- Campbell G, Mahad DJ (2018) Mitochondrial dysfunction and axon degeneration in progressive multiple sclerosis. *FEBS Lett* 592:1113-1121.
- Catalfamo M, Henkart PA (2003) Perforin and the granule exocytosis cytotoxicity pathway. *Curr Opin Immunol* 15:522-527.
- Catuneanu A, Paylor JW, Winship I, Colbourne F, Kerr BJ (2019) Sex differences in central nervous system plasticity and pain in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Pain* 160:1037-1049.
- Cerghet M, Skoff RP, Bessert D, Zhang Z, Mullins C, Ghandour MS (2006) Proliferation and death of oligodendrocytes and myelin proteins are differentially regulated in male and female rodents. *J Neurosci* 26:1439-1447.
- Cheadle L, Rivera SA, Phelps JS, Ennis KA, Stevens B, Burkly LC, Lee WA, Greenberg ME (2020) Sensory Experience Engages Microglia to Shape Neural Connectivity through a Non-Phagocytic Mechanism. *Neuron* 108:451-468.e459.
- Cheadle L, Tzeng CP, Kalish BT, Harmin DA, Rivera S, Ling E, Nagy MA, Hrvatin S, Hu L, Stroud H, Burkly LC, Chen C, Greenberg ME (2018) Visual Experience-Dependent Expression of Fn14 Is Required for Retinogeniculate Refinement. *Neuron* 99:525-539.e510.
- Chesik D, De Keyser J (2010) Progesterone and dexamethasone differentially regulate the IGF-system in glial cells. *Neurosci Lett* 468:178-182.
- Cox GM, Kithcart AP, Pitt D, Guan Z, Alexander J, Williams JL, Shawler T, Dagia NM, Popovich PG, Satoskar AR, Whitacre CC (2013) Macrophage migration inhibitory factor potentiates autoimmune-mediated neuroinflammation. *J Immunol* 191:1043-1054.
- Coyle PK (2021) What Can We Learn from Sex Differences in MS? *J Pers Med* 11.
- De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, Matthews PM, Arnold DL (2001) Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 58:65-70.
- Dhaeze T, Lachance C, Tremblay L, Grasmuck C, Bourbonnière L, Larouche S, Saint-Laurent O, Lécuyer MA, Rébillard RM, Zandee S, Prat A (2019) Sex-dependent factors encoded in the immune compartment dictate relapsing or progressive phenotype in demyelinating disease. *JCI Insight* 4.
- Diwakar L, Kenchappa RS, Annepu J, Ravindranath V (2007) Downregulation of glutaredoxin but not glutathione loss leads to mitochondrial dysfunction in female mice CNS: implications in excitotoxicity. *Neurochem Int* 51:37-46.
- Doss PMIA, Umair M, Baillargeon J, Fazazi R, Fudge N, Akbar I, Yeola AP, Williams JB, Leclercq M, Joly-Beauparlant C, Beauchemin P, Ruda GF, Alpaugh M, Anderson AC, Brennan PE, Droit A, Lassmann H, Moore CS, Rangachari M (2021) Male sex chromosomal complement exacerbates the pathogenicity of Th17 cells in a chronic model of central nervous system autoimmunity. *Cell Rep* 34:108833.
- Du L, Bayir H, Lai Y, Zhang X, Kochanek PM, Watkins SC, Graham SH, Clark RS (2004) Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J Biol Chem* 279:38563-38570.
- Du S, Itoh N, Askarinam S, Hill H, Arnold AP, Voskuhl RR (2014) XY sex chromosome complement, compared with XX, in the CNS confers greater neurodegeneration during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:2806-2811.
- Dutta R, McDonough J, Yin X, Peterson J, Chang A, Torres T, Gudiz T, Macklin WB, Lewis DA, Fox RJ, Rudick R, Mirnics K, Trapp BD (2006) Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 59:478-489.
- Fang LP, Bai X (2023a) Oligodendrocyte precursor cells: the multitaskers in the brain. *Pflugers Arch.*
- Fang LP, Bai X (2023b) Implications of Olig2 silencing in oligodendrocyte precursor cells. *Neural Regen Res* 18:2649-2650.
- Fang LP, Liu Q, Meyer E, Welle A, Huang W, Scheller A, Kirchhoff F, Bai X (2022a) A subset of OPCs do not express Olig2 during development which can be increased in the adult by brain injuries and complex motor learning. *Glia.*
- Fang LP, Zhao N, Caudal LC, Chang HF, Zhao R, Lin CH, Hainz N, Meier C, Bettler B, Huang W, Scheller A, Kirchhoff F, Bai X (2022b) Impaired bidirectional communication between interneurons and oligodendrocyte precursor cells affects social cognitive behavior. *Nat Commun* 13:1394.
- Fünfschilling U, Supplie LM, Mahad D, Boretius S, Saab AS, Edgar J, Brinkmann BG, Kassmann CM, Tzvetanova ID, Möbius W, Diaz F, Meijer D, Suter U, Hamprecht B, Sereda MW,

- Moraes CT, Frahm J, Goebbels S, Nave KA (2012) Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature* 485:517–521.
- Gold R, Linington C, Lassmann H (2006) Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 129:1953–1971.
- Graves JS, Chohan H, Cedars B, Arnow S, Yiu H, Waubant E, Green A (2017) Sex differences and subclinical retinal injury in pediatric-onset MS. *Mult Scler* 23:447–455.
- Guneykaya D, Ivanov A, Hernandez DP, Haage V, Wojtas B, Meyer N, Maricos M, Jordan P, Buonfiglioli A, Gielniewski B, Ochocka N, Cömert C, Friedrich C, Artiles LS, Kaminska B, Mertins P, Beule D, Kettenmann H, Wolf SA (2018) Transcriptional and Translational Differences of Microglia from Male and Female Brains. *Cell Rep* 24:2773–2783. e2776.
- Hagman S, Raunio M, Rossi M, Dastidar P, Elovaara I (2011) Disease-associated inflammatory biomarker profiles in blood in different subtypes of multiple sclerosis: prospective clinical and MRI follow-up study. *J Neuroimmunol* 234:141–147.
- Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL (1986) Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 19:578–587.
- Hjæresen S, Sejbaek T, Axelsson M, Mortensen SK, Vinsløv-Jensen H, Pihl-Jensen G, Novakova L, Pedersen CB, Halle B, Poulsen FR, Zhang M, Benedikz E, Frederiksen JL, Lycke J, Illes Z, Fex-Svenningsen Å (2022) MIF in the cerebrospinal fluid is decreased during relapsing-remitting while increased in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 439:120320.
- Hussain T, Kallies A, Vasanthakumar A (2022) Sex-bias in CD8. *Clin Transl Immunology* 11:e1414.
- Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, Rodriguez M, Schmidbauer M, Jellinger K, Lassmann H (2004) Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol* 14:43–50.
- Jakimovski D, Zivadinov R, Bergsland N, Ramasamy DP, Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Kolb C, Hojnacki D, Dwyer MG (2020) Sex-Specific Differences in Life Span Brain Volumes in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 30:342–350.
- Kann O, Almouhanna F, Chausse B (2022) Interferon  $\gamma$ : a master cytokine in microglia-mediated neural network dysfunction and neurodegeneration. *Trends Neurosci* 45:913–927.
- Kenchappa RS, Diwakar L, Annepu J, Ravindranath V (2004) Estrogen and neuroprotection: higher constitutive expression of glutaredoxin in female mice offers protection against MPTP-mediated neurodegeneration. *FASEB J* 18:1102–1104.
- Klein SL, Flanagan KL (2016) Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16:626–638.
- Klistorner A, Wang C, Yiannikas C, Graham SL, Parratt J, Barnett MH (2016) Progressive Injury in Chronic Multiple Sclerosis Lesions Is Gender-Specific: A DTI Study. *PLoS One* 11:e0149245.
- Lassmann H (2007) Multiple sclerosis: is there neurodegeneration independent from inflammation? *J Neurol Sci* 259:3–6.
- Lassmann H (2018) Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol* 9:3116.
- Lee BW, Yap HK, Chew FT, Quah TC, Prabhakaran K, Chan GS, Wong SC, Seah CC (1996) Age- and sex-related changes in lymphocyte subpopulations of healthy Asian subjects: from birth to adulthood. *Cytometry* 26:8–15.
- Lee SJ, McEwen BS (2001) Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogens and their therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:569–591.
- Lee Y, Morrison BM, Li Y, Lengacher S, Farah MH, Hoffman PN, Liu Y, Tsingalia A, Jin L, Zhang PW, Pellerin L, Magistretti PJ, Rothstein JD (2012) Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature* 487:443–448.
- Lisse IM, Aaby P, Whittle H, Jensen H, Engelmann M, Christensen LB (1997) T-lymphocyte subsets in West African children: impact of age, sex, and season. *J Pediatr* 130:77–85.
- Lloyd AF, Miron VE (2019) The pro-remyelination properties of microglia in the central nervous system. *Nat Rev Neurol* 15:447–458.
- Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Brück W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J, Ransohoff RM (2011) Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365:2188–2197.
- Luchetti S, van Eden CG, Schuurman K, van Strien ME, Swaab DF, Huitinga I (2014) Gender differences in multiple sclerosis: induction of estrogen signaling in male and progesterone signaling in female lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:123–135.
- Maarouf A, Stephan D, Ranjeva MP, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B, Khrestchatsky M, Desplat-Jégo S (2019) High levels of serum soluble TWEAK are associated with neuroinflammation during multiple sclerosis. *J Transl Med* 17:51.
- Maguire AD, Friedman TN, Villarreal Andrade DN, Haq F, Dunn J, Pfeifle K, Tenorio G, Buro K, Plemel JR, Kerr BJ (2022) Sex differences in the inflammatory response of the mouse DRG and its connection to pain in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Sci Rep* 12:20995.
- Marriott I, Bost KL, Huet-Hudson YM (2006) Sexual dimorphism in expression of receptors for bacterial lipopolysaccharides in murine macrophages: a possible mechanism for gender-based differences in endotoxic shock susceptibility. *J Reprod Immunol* 71:12–27.
- McGill MM, Richman AR, Boyd JR, Sabikunnahar B, Lahue KG, Montgomery TL, Caldwell S, Varnum S, Frieze S, Kremensov DN (2021) p38 MAP Kinase Signaling in Microglia Plays a Sex-Specific Protective Role in CNS Autoimmunity and Regulates Microglial Transcriptional States. *Front Immunol* 12:715311.
- Misiak M, Beyer C, Arnold S (2010) Gender-specific role of mitochondria in the vulnerability of 6-hydroxydopamine-treated mesencephalic neurons. *Biochim Biophys Acta* 1797:1178–1188.
- Mondal S, Rai U (1999) Sexual dimorphism in phagocytic activity of wall lizard's splenic macrophages and its control by sex steroids. *Gen Comp Endocrinol* 116:291–298.
- Moore S, Patel R, Hannsun G, Yang J, Tiwari-Woodruff SK (2013) Sex chromosome complement influences functional callosal myelination. *Neuroscience* 245:166–178.
- Murphy KL, Fischer R, Swanson KA, Bhatt IJ, Oakley L, Smeyne R, Bracchi-Ricard V, Bethea JR (2020) Synaptic alterations and immune response are sexually dimorphic in a non-pertussis toxin model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol* 323:113061.
- Nagy D, Ennis KA, Wei R, Su SC, Hinckley CA, Gu RF, Gao B, Massol RH, Ehrenfels C, Jandreski L, Thomas AM, Nelson A, Gyoneva S, Hajós M, Burkly LC (2021) Developmental syn-

- optic regulator, TWEAK/Fn14 signaling, is a determinant of synaptic function in models of stroke and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118.
- Neumann H, Kotter MR, Franklin RJ (2009) Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration. *Brain* 132:288-295.
- Pai KS, Ravindranath V (1993) L-BOAA induces selective inhibition of brain mitochondrial enzyme, NADH-dehydrogenase. *Brain Res* 621:215-221.
- Patel R, Moore S, Crawford DK, Hannsun G, Sasidhar MV, Tan K, Molaie D, Tiwari-Woodruff SK (2013) Attenuation of corpus callosum axon myelination and remyelination in the absence of circulating sex hormones. *Brain Pathol* 23:462-475.
- Petrovita I, Zhang W, Burkly L, Hahm K, Lincecum J, Wang MZ, Maurer MH, Rossner M, Schneider A, Schwaninger M (2004) Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis-induced neurodegeneration. *J Neurosci* 24:8237-8244.
- Prinz M, Priller J (2014) Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nat Rev Neurosci* 15:300-312.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA (2018) Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 378:169-180.
- Saab AS et al. (2016) Oligodendroglial NMDA Receptors Regulate Glucose Import and Axonal Energy Metabolism. *Neuron* 91:119-132.
- Salou M, Garcia A, Michel L, Gainche-Salmon A, Loussouarn D, Nicol B, Guillot F, Hulin P, Nedellec S, Baron D, Ramstein G, Soullilou JP, Brouard S, Nicot AB, Degauque N, Laplaud DA (2015) Expanded CD8 T-cell sharing between periphery and CNS in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2:609-622.
- Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, Polman CH, Geurts JJ, Barkhof F (2012) Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology* 79:1754-1761.
- Stephens-Shields AJ, Snyder PJ, Ellenberg SS, Taylor L, Bhasin S (2022) Relation of Testosterone, Dihydrotestosterone, and Estradiol With Changes in Outcomes Measures in the Testosterone Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 107:1257-1269.
- Tassoni A, Farkhondeh V, Itoh Y, Itoh N, Sofroniew MV, Voskuhl RR (2019) The astrocyte transcriptome in EAE optic neuritis shows complement activation and reveals a sex difference in astrocytic C3 expression. *Sci Rep* 9:10010.
- Taylor LC, Gilmore W, Matsushima GK (2009) SJL mice exposed to cuprizone intoxication reveal strain and gender pattern differences in demyelination. *Brain Pathol* 19:467-479.
- Taylor LC, Gilmore W, Ting JP, Matsushima GK (2010a) Cuprizone induces similar demyelination in male and female C57BL/6 mice and results in disruption of the estrous cycle. *J Neurosci Res* 88:391-402.
- Taylor LC, Puranam K, Gilmore W, Ting JP, Matsushima GK (2010b) 17beta-estradiol protects male mice from cuprizone-induced demyelination and oligodendrocyte loss. *Neurobiol Dis* 39:127-137.
- Trotter J, Karram K, Nishiyama A (2010) NG2 cells: Properties, progeny and origin. *Brain Res Rev* 63:72-82.
- Uppal SS, Verma S, Dhot PS (2003) Normal values of CD4 and CD8 lymphocyte subsets in healthy indian adults and the effects of sex, age, ethnicity, and smoking. *Cytometry B Clin Cytom* 52:32-36.
- Villa A, Gelosa P, Castiglioni L, Cimino M, Rizzi N, Pepe G, Lolli F, Marcello E, Sironi L, Vegeto E, Maggi A (2018) Sex-Specific Features of Microglia from Adult Mice. *Cell Rep* 23:3501-3511.
- Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y (2018) Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Mult Scler* 24:22-31.
- Voskuhl RR, Peterson RS, Song B, Ao Y, Morales LBJ, Tiwari-Woodruff S, Sofroniew MV (2009) Reactive Astrocytes Form Scar-Like Perivascular Barriers to Leukocytes during Adaptive Immune Inflammation of the CNS. *Journal of Neuroscience* 29:11511-11522.
- Williams JL, Kithcart AP, Smith KM, Shawler T, Cox GM, Whitacre CC (2011) Memory cells specific for myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) govern the transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 234:84-92.
- Yasuda K, Maki T, Kinoshita H, Kaji S, Toyokawa M, Nishigori R, Kinoshita Y, Ono Y, Kinoshita A, Takahashi R (2020) Sex-specific differences in transcriptomic profiles and cellular characteristics of oligodendrocyte precursor cells. *Stem Cell Res* 46:101866.
- Yepes M, Brown SA, Moore EG, Smith EP, Lawrence DA, Winkles JA (2005) A soluble Fn14-Fc decoy receptor reduces infarct volume in a murine model of cerebral ischemia. *Am J Pathol* 166:511-520.
- Zoupi L, Booker SA, Eigel D, Werner C, Kind PC, Spires-Jones TL, Newland B, Williams AC (2021) Selective vulnerability of inhibitory networks in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*.

## Kurzbiographie



Dr. rer. nat. Xianshu Bai, M.Sc.

Universität des Saarlandes

Centrum für Integrative Physiologie und Molekulare Medizin (CIPMM)

Centrum für geschlechtsspezifische Biologie und Medizin (CGBM), Gebäude 48, 66421 Homburg

Frau Xianshu Bai promovierte in der Abteilung für Molekulare Physiologie der Universität des Saarlandes in Homburg über Oligodendroglia und akute Hirnverletzungen. Sie schloss 2014 mit summa cum laude ab. Derzeit leitet sie die Gruppe OPC-Neuron-Kommunikation am CIPMM. In 2022 erhielt sie den Dubois-Reymond-Preis der Deutschen Physiologischen Gesellschaft für ihre Arbeiten über die Aufklärung eines bidirektionalen Signalweges zwischen Neuronen und OPCs.

## Review article

Yang Liu<sup>1,2\*</sup> und Klaus Faßbender<sup>1\*</sup>

### Geschlechtsspezifische Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit

### Sex-specific pathophysiology of Alzheimer's Disease

#### Summary

Alzheimer's disease (AD), the leading cause of dementia in the elderly, is marked by amyloid plaques, neurofibrillary tangles, and neuronal loss. Notably, AD tends to present as dementia more often in women than men, a disparity not just due to longevity but also gender-specific biological and sociocultural factors. The exact molecular reasons for these gender-related differences in AD are still unknown. This review will shed light on the gendered aspects of AD's pathophysiology, with a focus on vascular elements, oligodendrocytes, and microglia, and will examine their influence on AD's diverse pathology and the role of immune genes and pathways in the disease's gender-specific expression.

**Keywords:** Alzheimer's disease, glial cells, sex differences, neuropathology, neurodegeneration

#### Zusammenfassung

Alzheimer-Krankheit (AD) ist die vorherrschende Ursache für Demenz bei älteren Menschen und zeichnet sich durch extrazelluläre „Amyloid-Plaques“, intrazelluläre neurofibrilläre Bündel („neurofibrillary tangles“) und Neurodegeneration aus. Auffälligerweise zeigt sich AD bei Frauen häufiger als klinische Demenz als bei Männern. Diese geschlechtsspezifische Diskrepanz ist nicht nur auf die höhere Lebenserwartung von Frauen zurückzuführen, sondern auch auf biologische und soziokulturelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die genauen molekularen Mechanismen, die zu den unterschiedlichen Krankheitsverläufen bei weiblichen und männlichen AD-Patienten führen, sind allerdings noch nicht vollständig verstanden. Dieser Übersichtsartikel beleuchtet die geschlechtsspezifische Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit, insbesondere die Rolle von vaskulären Faktoren, Oligodendrozyten und Mikroglia. Zudem wird deren möglicher Einfluss auf die Heterogenität der AD-Pathologie erörtert und die Bedeutung von immunbezogenen Genen und Signalwegen für die geschlechtsspezifische Ausprägung der AD untersucht.

**Schlüsselwörter:** Alzheimer-Krankheit, Gliazellen, Geschlechtsunterschiede, Neuropathologie, Neurodegeneration

\* **Corresponding authors:** **Yang Liu** 1. Klinik für Neurologie, 2. Centrum für geschlechtsspezifische Biologie und Medizin (CGBM), Universität des Saarlandes, 66421 Homburg, Deutschland, E-Mail: a.liu@mx.uni-saarland.de, Tel: +49-6841-1624260, ORCID: 0000-0002-7614-4233

**Klaus Faßbender** Klinik für Neurologie, Universität des Saarlandes, 66421 Homburg, Deutschland

## AD und Geschlecht

Die Alzheimer-Krankheit (AD), die häufigste Ursache für Demenz bei älteren Menschen, ist pathologisch gekennzeichnet durch extrazelluläre senile Plaques, die aus Amyloid- $\beta$ -Peptiden (A $\beta$ ) bestehen, intrazelluläre neurofibrilläre Tangles (NFTs), die aus abnormal phosphoryliertem Tau-Protein bestehen, und Neurodegeneration. Bei Frauen manifestiert sich die AD-Pathologie mit größerer Wahrscheinlichkeit in einer klinischen AD-Demenz als bei Männern. Es wird auch angenommen, dass die Prävalenz oder Inzidenz von AD bei Frauen höher ist als bei Männern. Der Unterschied ist nicht nur auf die längere Lebenserwartung von Frauen zurückzuführen, sondern auch auf biologische oder soziokulturelle Faktoren, die sich zwischen Männern und Frauen unterscheiden (Nebel et al., 2018). Die genauen molekularen Mechanismen, die der unterschiedlichen Pathogenese bei weiblichen und männlichen AD-Patienten zugrunde liegen, sind jedoch unklar.

### Vaskuläre Läsionen und Geschlecht im AD-Gehirn

Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass vaskuläre Faktoren bei der Entwicklung von AD eine wichtige Rolle spielen. Bis zu 80 % der Menschen, bei denen eine AD diagnostiziert wird, weisen verschiedene vaskuläre Pathologien im Gehirn auf, darunter Atherosklerose der großen Arterien, Amyloid-angiopathie, mikrovaskuläre Erkrankungen und eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) (Cortes-Canteli and Iadecola, 2020). Es gibt bemerkenswerte Ähnlichkeiten zwischen AD und Atherosklerose hinsichtlich der Risikofaktoren (z. B. APOE4-Polymorphismus), der pathophysiologischen Elemente (z. B. Entzündungsprozess) und der Reaktion auf bestimmte Behandlungen (z. B. nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente). Es wurde berichtet, dass die Diagnose von Bluthochdruck, hohem Cholesterinspiegel und Diabetes – allesamt Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen – in der Lebensmitte mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von AD verbunden ist. Das Geschlecht hat einen Einfluss auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Vor der Menopause haben Frauen im Allgemeinen ein geringeres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Männer; nach der Menopause verdoppelt sich die Prävalenz von Herzerkrankungen und Schlaganfällen bei Frauen nahezu. Frauen haben ein höheres Risiko für diabetische Komplikationen als Männer, einschließlich Herzinfarkt, Depression und koronare Herzkrankheit, was darauf hindeuten könnte, dass das Risiko für AD bei Frauen mit Diabetes größer ist als bei Männern. Eine kürzlich durchgeführte Studie ergab, dass das APOE4-Allel bei Frauen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer AD mit sich bringt als bei Männern, obwohl die pathophysiologischen Mechanismen noch unklar sind (Altman et al., 2014).

Perizyten sind kontraktile Zellen, die um die Endothelzellen der Hirnkapillaren angeordnet sind. Sie regulieren die Permeabilität der BHS, die Angiogenese, hämodynamische Reaktionen, Neuroinflammation und andere Hirnfunktionen (Sweeney et al., 2016). Die Anzahl der Perizyten nimmt bei AD ab und korreliert mit einer erhöhten Durchlässigkeit der BHS. Die Deletion der Perizyten erhöht die Durchlässigkeit der BHS, verringert die Gefäße und den Blutfluss und verstärkt die Ablagerung von A $\beta$  im Gehirn von APP-transgenen Mäusen (Montagne et al., 2018; Sagare et al., 2013). Es wurde beobachtet, dass A $\beta$  reaktive Sauerstoffspezies erzeugt und die Freisetzung von Endothelin-1 im AD-Gehirn verursacht, und Endothelin-1 aktiviert die ET<sub>A</sub>-Rezeptoren der Perizyten und verengt die Gehirnkapillaren. Es wurde auch beobachtet, dass Perizyten A $\beta$  über das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-related Protein 1 (LRP1) internalisie-

ren und A $\beta$  lokal an der BHS abbauen. Es ist nicht überraschend, dass die APOE4-Expression die Verletzung der Perizyten und die Beeinträchtigung der BHS fördert.

Wir verwendeten Durchflusszytometrie, um PDGFR $\beta$ -positive Perizyten aus Gehirnen von 8 Monate alten App(NL-G-F/wt) heterozygoten Knock-in AD-Mäusen zu sortieren. Die Next-Generation-Sequenzierung von Perizyten-mRNA zeigte, dass die Transkription der Y-chromosomalen Gene Eif2s3y, Ddx3y, Uty und Kdm5d herunterreguliert war und die des X-chromosomalen Gens Xist in den Perizyten weiblicher AD-Mäuse im Vergleich zu männlichen AD-Wurfgeschwistern hochreguliert war (siehe Abbildung 1). Eine tiefergehende Sequenzierung könnte weitere geschlechtsspezifisch veränderte Gentranskripte identifizieren, insbesondere nicht-chromosomale Gentranskripte in Perizyten.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Geschlechtschromosomen zur Heterogenität der Zellbiologie und der AD-Pathologie beitragen (Guo et al., 2022). Die Überexpression von Eif2s3y erhöht die Amplitude sowohl spontaner exzitatorischer als auch inhibitorischer postsynaptischer Ströme in männlichen Neuronen und verursacht speziell bei männlichen Mäusen autismus-ähnliche Verhaltensweisen. Bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall sinken zwei Tage nach Beginn der Erkrankung die Xist-Spiegel der langen nichtkodierenden RNA (lncRNA) im Serum und steigen danach wieder an. Die Xist-Konzentrationen im Serum korrelieren negativ mit der Schwere des Schlaganfalls nach sieben Tagen. Experimente mit Schlaganfall-Tiermodellen und Endothelzellkulturen zeigten, dass die lncRNA Xist die Angiogenese im Schlaganfallhirn fördern kann. Daher könnten geschlechtschromosomale Gene auch die Perizytenfunktion in der AD-Pathogenese regulieren.

## Oligodendrozyten und Geschlecht im AD-Gehirn

Neuroimaging-Studien haben Anomalien der weißen Substanz (gekennzeichnet durch eine Hyperintensität der weißen Substanz [WMH] im T2-gewichteten MRT) mit dem Risiko und dem Fortschreiten der AD in Verbindung gebracht, was darauf hindeutet, dass die Degeneration der weißen Substanz und die Demyelinisierung zusätzlich zur Neurodegeneration pathophysiologische Merkmale der AD sind. WMH korreliert häufig mit einer geringen Durchblutung, was ein weiterer Hinweis auf den vaskulären Beitrag zur AD-Pathogenese sein könnte. WMH ist in der Tat die typische Pathologie, die aus einer Fehlfunktion der Perizyten bei Mäusen resultiert. Oligodendrozyten, die einzige Quelle von Myelin und empfindlich gegenüber Ischämie im Gehirn, haben in der Alzheimer-Forschung viel Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Da die Degeneration der Oligodendrozyten der wichtigste pathogene Prozess bei der Multiplen Sklerose ist, von der Frauen zwei- bis dreimal häufiger betroffen sind als Männer, fällt es den Wissenschaftlern leicht, sich eine Rolle der Oligodendrozyten bei der geschlechtsspezifischen Pathologie der AD vorzustellen.

Transkriptom-Einzelkernanalysen des präfrontalen Kortex von Patienten mit unterschiedlichem Grad der AD-Pathologie haben mit der Myelinisierung zusammenhängende Gene (z. B. LINGO1) in verschiedenen Gehirnzellen (d. h. Oligodendrozyten und Neuronen) identifiziert, deren Transkription im Zusammenhang mit der AD-Pathologie am stärksten verändert ist. In Neuronen und Oligodendrozyten wurden dramatische geschlechtsspezifische Veränderungen der Transkription als Reaktion auf die AD-Pathologie beobachtet, mit einer globalen Transkriptionsaktivierung in männlichen Oligodendrozyten, aber einer umfangreichen Herunterregulierung der Genaktivitäten in weiblichen erregenden und hemmenden Neuronen (Mathys et al., 2019).

Kürzlich wurde ein Cuprizin-induziertes Demyelinisierungsmodell bei alten Mäusen entwickelt, bei dem die Transkription von Myelinisierungsgenen wie Mbp, Plp1 und Mobb bei Weibchen im Vergleich zu Männchen stark herunterreguliert ist, bevor es zu einem Myelinverlust kommt. Die verzerrte Gentranskription wird durch Wechselwirkungen zwischen Geschlechtschromosomen und Gonaden gesteuert. Andererseits wird die geschlechtsspezifische Gentranskription, die an Immunreaktionen in Mikroglia und Astrozyten beteiligt ist, weitgehend entweder von den Geschlechtschromosomen (z. B. Tlr7, Serinc3, Selplg) oder der Zusammensetzung der Gonaden (z. B. Ctsz, Tmem47, Prkd1) beeinflusst. Im Stadium der Demyelinisierung erhöht das weibliche Geschlecht die Transkription von mit der Myelinisierung zusammenhängenden Genen und verstärkt die Transkription von krankheitsassoziierten Genen, während es die homöostatische Gentranskription unter der Kontrolle der Chromosomen hemmt. Interessanterweise hebt die Ausschaltung des X-chromosomalen Gens Toll-like receptor 7 (Tlr7), das vor allem von Mikroglia exprimiert wird, die Geschlechtsunterschiede in der Genexpression vor der Myelinisierung auf und schützt vor Myelinverlust (Lopez-Lee et al., 2023).

Diese Befunde zeigen, dass das Geschlecht Anomalien der weißen Substanz nicht nur durch die Regulierung der Gentranskription von Oligodendrozyten, sondern auch durch die Veränderung der Interaktion zwischen Oligodendrozyten und Neuronen oder Mikroglia beeinflusst.

## Mikroglia und Geschlecht im AD-Gehirn

Die Aktivierung der Mikroglia im Gehirn ist ein Kennzeichen der AD. Sie schädigt die Neuronen, indem sie zytotoxische Entzündungsmediatoren freisetzt, und schützt die Neuronen, indem sie die A $\beta$ -Aggregate aufnimmt und abbaut. Es ist bekannt, dass das X-Chromosom eine große Anzahl von immunbezogenen Genen und Sequenzen enthält, die für Mikro-RNAs kodieren, die an der Immunregulation beteiligt sind. Mikroglia exprimieren auch Steroidhormonrezeptoren, die mikrogliale Reaktionen auf Sexualhormone vermitteln. Daher ist es naheliegend, dass das Geschlecht die AD-Pathologie durch die Regulierung der Mikroglia-Aktivierung beeinflusst. Unsere seriellen Studien haben gezeigt, dass angeborene Immun-Signalwege, z. B. durch Toll-like-Rezeptor (TLR) 2/4 und ihre nachgeschalteten Signalmoleküle, MyD88, IKK $\beta$  und p38 $\alpha$ -MAPK, die mikrogliale entzündliche Aktivierung und A $\beta$ -Phagozytose regulieren und die AD-Pathologie verändern. Interessanterweise ergab eine Proteomanalyse von Mikroglia aus dreizehn Wochen alten C57BL6/J-Mäusen, dass Proteine, deren höhere Expression in männlichen Mikroglia mit purinergen Rezeptorsignalen (z. B. P2y12r) und Toll-like-Rezeptorwegen (z. B., Tlr2, 3, 7 und 9) assoziiert ist, was auf eine höhere Motilität und immunologische Reaktionen der Mikroglia im Gehirn hindeutet. Dahingegen sind Proteine, die in weiblichen Mikroglia angereichert sind (z. B. Irf3), an der Aktivierung von Interferon Typ I (IFN- $\alpha$  und IFN- $\beta$ ) -verwandten Pfaden beteiligt (Guneykaya et al., 2018).

Cst7 kodiert für Cystatin F und ist ein charakteristisches Gen in AD-assoziierten Mikroglia. Die Transkription von Cst7 steigt in weiblichen Mikroglia stärker an als in männlichen Mikroglia in verschiedenen APP-transgenen Mäusen. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass die Deletion von Cst7 in männlichen App(NL-G-F/NL-G-F)-Knock-in-AD-Mäusen zu einer Herabregulierung der Transkription von pro-inflammatorischen Genen führt, während die Deletion von Cst7 in weiblichen Mikroglia zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die mit dem endolysosomalen Signalweg in Verbindung stehen. Die Deletion

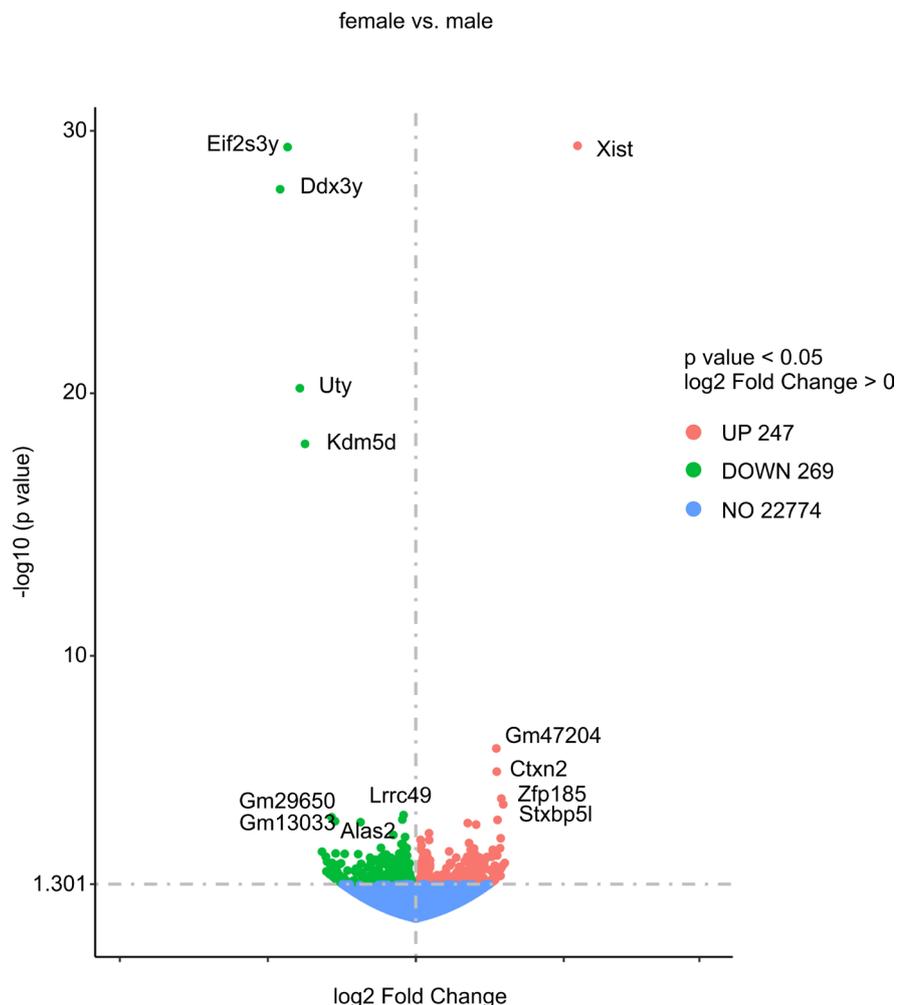
von *Cst7* fördert die A $\beta$ -Phagozytose in weiblichen Mikroglia, aber nicht in männlichen Mikroglia (Daniels et al., 2022).

*Irp10* kodiert für das Lipoproteinrezeptor-verwandte Protein 10, dessen Expression in Mikroglia und Endothelzellen angereichert ist. Eine systemische Transkriptom-Analyse menschlicher AD-Gehirne ergab, dass LRP10 bei Frauen, nicht aber bei Männern, ein wichtiger Regulator der AD-Pathogenese ist. Die Überexpression von LRP10 in APP-transgenen Mäusen veranlasst Mikroglia dazu, krankheitsassoziierte Signaturgene zu exprimieren und die kognitiven Funktionen bei weiblichen, nicht aber bei männlichen Mäusen zu verbessern (Guo et al., 2023).

Außerdem scheinen Darmbakterien den homöostatischen Status der Mikroglia wiederherzustellen und die A $\beta$ -Belastung bei männlichen, aber nicht bei weiblichen APP-transgenen Mäusen zu verringern (Dodiya et al., 2019). Die detaillierten Mechanismen, die den geschlechtsspezifischen Unterschieden in den Mikroglia bei AD zugrunde liegen, sind jedoch noch unbekannt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass AD eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung ist, an der verschiedene pathophysiologische Prozesse innerhalb und außerhalb des Gehirns beteiligt sind. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass das Geschlecht die pathogenen Aktivitäten vieler Krankheitsaktoren, z. B. der Perizyten, Oligodendrozyten und Mikroglia, reguliert. Die Untersuchung der Geschlechtsunterschiede bei AD wird zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit und zu einer präzisen Prävention und Behandlung der Alzheimer-Krankheit beitragen.

Es ist jedoch zu beachten, dass sich das hier diskutierte Geschlecht („Sex“ auf Englisch) auf biologische und physiologische Unterschiede zwischen Frauen und Männern bezieht. Das Geschlecht („Gender“ auf Englisch), das sich auf eine Kombination von umweltbedingten, sozialen und kulturellen Einflüssen auf die biologischen Faktoren bei Frauen und Männern bezieht, wirkt sich ebenfalls auf die Entwicklung und das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit aus (z. B. die Auswirkungen der Bildung).



**Abbildung 1:**

Das Geschlecht reguliert die Gentranskription in zerebralen Perizyten. Fluoreszierendes Protein tdTomato-exprimierende Perizyten wurden aus Gehirnen von 8 Monate alten männlichen und weiblichen App-knock-in-Mäusen *App(ki/wt)/Tomato(fl/wt)/Pdgfr $\beta$ -Cre(+/-)* (n = 6 und 5 pro Gruppe für weibliche bzw. männliche Mäuse) isoliert. Die Mäuse exprimierten heterozygot humanisiertes App, und tdTomato spezifisch in PDGFR $\beta$ -positiven Perizyten 4 Tage nach intraperitonealer Injektion von Tamoxifen für 3 Tage. Die gesamte RNA wurde aus den Perizyten extrahiert. Zur Identifizierung der unterschiedlichen Gentranskription wurde eine mRNA-Sequenzierung durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abwärtsregulierung von Y-chromosomalen Genen, nämlich *Eif2s3y*, *Ddx3y*, *Uty* und *Kdm5d*, und eine Aufwärtsregulierung des X-chromosomalen Gens *Xist* in den Perizyten von weiblichen AD-Mäusen im Vergleich zu männlichen AD-Wurfgeschwistern (Padj < 0,001, angepasst mit der Benjamini und Hochberg Methode).

**Danksagung:** Die Autoren danken den Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Neurologie für ihre wissenschaftlichen Kooperationen und ihre Kommentare zum Manuskript.

**Beitrag der Autoren:** YL und KF sind für die Konzeption und Gestaltung des Artikels verantwortlich, YL hat die Literaturrecherche durchgeführt und das Manuskript mit wertvollem Input von KF erstellt.

**Finanzierung der Forschung:** Die Forschungsarbeiten der Autoren werden durch die Universität des Saarlandes, das BMBF (über JPND: 01ED1617B), die DFG (LI1725/2-1) und die Alzheimer Forschung Initiative e.V. (# 08817, #10808 and #18009) unterstützt.

Die Autoren erklären, dass es keine Interessenkonflikte in Bezug auf diesen Artikel gibt.

## Literatur

- Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD; Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative Investigators. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann Neurol* 75, 563-73 (2014). doi: 10.1002/ana.24135.
- Cortes-Canteli, M. & Iadecola, C. Alzheimer’s Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 75, 942-951 (2020). doi:10.1016/j.jacc.2019.10.062
- Daniels, M.J.D., Lefevre, L., Szymkowiak, S., Drake, A., McCulloch, L., Tzioras, M., Barrington, J., Dando, O.R., He, X., Mohammad, M., Sasaguri, H., Saito, T., Saido, T.C., Spires-Jones, T.L. & McColl, B.W. Cystatin F (Cst7) drives sex-dependent changes in microglia in an amyloid-driven model of Alzheimer’s Disease. *bioRxiv*, 2022.2011.2018.516922 (2022). doi:10.1101/2022.11.18.516922
- Dodiya, H.B., Kuntz, T., Shaik, S.M., Baufeld, C., Leibowitz, J., Zhang, X., Gottel, N., Zhang, X., Butovsky, O., Gilbert, J.A. & Sisodia, S.S. Sex-specific effects of microbiome perturbations on cerebral Abeta amyloidosis and microglia phenotypes. *J Exp Med* 216, 1542-1560 (2019). doi:10.1084/jem.20182386
- Guneykaya, D., Ivanov, A., Hernandez, D.P., Haage, V., Wojtas, B., Meyer, N., Maricos, M., Jordan, P., Buonfiglioli, A., Gielniewski, B., Ochocka, N., Comert, C., Friedrich, C., Artiles, L.S., Kaminska, B., Mertins, P., Beule, D., Kettenmann, H. & Wolf, S.A. Transcriptional and Translational Differences of Microglia from Male and Female Brains. *Cell Rep* 24, 2773-2783 e2776 (2018). doi:10.1016/j.celrep.2018.08.001
- Guo, L., Cao, J., Hou, J., Li, Y., Huang, M., Zhu, L., Zhang, L., Lee, Y., Duarte, M.L., Zhou, X., Wang, M., Liu, C.C., Martens, Y., Chao, M., Goate, A., Bu, G., Haroutunian, V., Cai, D. & Zhang, B. Sex specific molecular networks and key drivers of Alzheimer’s disease. *Mol Neurodegener* 18, 39 (2023). doi:10.1186/s13024-023-00624-5
- Guo, L., Zhong, M.B., Zhang, L., Zhang, B. & Cai, D. Sex Differences in Alzheimer’s Disease: Insights From the Multiomics Landscape. *Biol Psychiatry* 91, 61-71 (2022). doi:10.1016/j.biopsych.2021.02.968
- Lopez-Lee, C., Kodama, L., Fan, L., Wong, M.Y., Foxe, N.R., Jiaz, L., Yu, F., Ye, P., Zhu, J., Norman, K., Torres, E.R., Kim, R.D., Mousa, G.A., Dubal, D., Liddelov, S., Luo, W. & Gan, L. Sex Chromosomes and Gonads Shape the Sex-Biased Transcriptomic Landscape in Tlr7-Mediated Demyelination During Aging. *bioRxiv*, 2023.2009.2019.558439 (2023). doi:10.1101/2023.09.19.558439
- Mathys, H., Davila-Velderrain, J., Peng, Z., Gao, F., Mohammadi, S., Young, J.Z., Menon, M., He, L., Abdurrob, F., Jiang, X., Martorell, A.J., Ransohoff, R.M., Hafler, B.P., Bennett, D.A., Kellis, M. & Tsai, L.-H. Single-cell transcriptomic analysis of Alzheimer’s disease. *Nature* 570, 332-337 (2019). doi:10.1038/s41586-019-1195-2
- Montagne, A., Nikolakopoulou, A.M., Zhao, Z., Sagare, A.P., Si, G., Ladic, D., Barnes, S.R., Daianu, M., Ramanathan, A., Go, A., Lawson, E.J., Wang, Y., Mack, W.J., Thompson, P.M., Schneider, J.A., Varkey, J., Langen, R., Mullins, E., Jacobs, R.E. & Zlokovic, B.V. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system. *Nat Med* 24, 326-337 (2018). doi:10.1038/nm.4482
- Nebel, R.A., Aggarwal, N.T., Barnes, L.L., Gallagher, A., Goldstein, J.M., Kantarci, K., Mallampalli, M.P., Mormino, E.C., Scott, L., Yu, W.H., Maki, P.M. & Mielke, M.M. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer’s disease: A call to action. *Alzheimers Dement* 14, 1171-1183 (2018). doi:10.1016/j.jalz.2018.04.008
- Sagare, A.P., Bell, R.D., Zhao, Z., Ma, Q., Winkler, E.A., Ramanathan, A. & Zlokovic, B.V. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun* 4, 2932 (2013). doi:10.1038/ncomms3932
- Sweeney, M.D., Ayyadurai, S. & Zlokovic, B.V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci* 19, 771-783 (2016). doi:10.1038/nn.4288

## Kurzbiographie



### Priv.-Doz. Dr. med. Yang Liu

Dr. Liu ist Neurologe und seit 2005 Projektleiter am Institut für Neurologie der Universität des Saarlandes. Seine Habilitation trug den Titel „Mikrogliazellen: Rolle bei der Neurodegeneration bei Alzheimer-Krankheit“. Vor seiner Tätigkeit im Saarland war Dr. Liu Postdoktorand an der Universität Göttingen (2002-2005) und am Mannheimer Krankenhaus der Universität Heidelberg (2001-2002) tätig. Seine medizinische Laufbahn begann in China, wo er als Neurologe im Krankenhaus der Zhejiang-Universität arbeitete (1999-2001). Dr. Liu erwarb seinen medizinischen Dokortitel an der Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences (1997-1999) und seinen Bachelor of Medicine an der Sun Yat-sen University of Medical Sciences (1991-1997).

## Nachrichten aus der Gesellschaft

### Protokoll der Mitgliederversammlung

**Donnerstag, 23. März 2023**

Platz der Göttinger Sieben 5 | 37073 Göttingen | ZHG | Hörsaal 11  
 im Rahmen der Göttinger Tagung 2023

**Versammlungsleiterin** ist die Präsidentin der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Christine R. Rose

**Protokollführer** ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Christian Steinhäuser.

Die Anzahl der teilnehmenden Mitglieder beträgt 73.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung ist den Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden.

**Beginn:** 13:00 Uhr

**Ende:** 14:00 Uhr

#### Tagesordnung:

- (1) Begrüßung durch die Präsidentin
- (2) Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
- (3) Bericht der Präsidentin
  - 3.1 Ergebnis der Wahl zum neuen Vorstand, Vorstellung der neuen Vorstandsmitglieder
  - 3.2 Mitgliederzahlen
  - 3.3 Kontakt zu Partnerorganisationen (FENS/ALBA, GBC, IBRO, Leopoldina, DGPPN)
- (4) Bericht des Schatzmeisters/Bericht der Kassenprüfer
- (5) Bericht zur Göttinger Tagung 2023
- (6) Aktivitäten der Gesellschaft
  - 6.1 Neuroforum online
  - 6.2 dasGehirn.info / Förderverein
  - 6.3 Lehrerfortbildung, Methodenkurse
  - 6.4 NWG-Preise (Schilling, Breaking News Preise, Otto-Loewi)
  - 6.5 DFG-Fachkollegienwahl
  - 6.6 Weitere Aktivitäten
- (7) Verschiedenes

#### (1) Begrüßung durch die Präsidentin

Christine Rose begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung. Ergänzungen zur Tagesordnung werden nicht gewünscht.

#### (2) Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 10. Juli 2022 ist in der Ausgabe 3/2022 von Neuroforum erschienen. Ergänzungen werden nicht gewünscht. Es wird mit 73 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen angenommen.

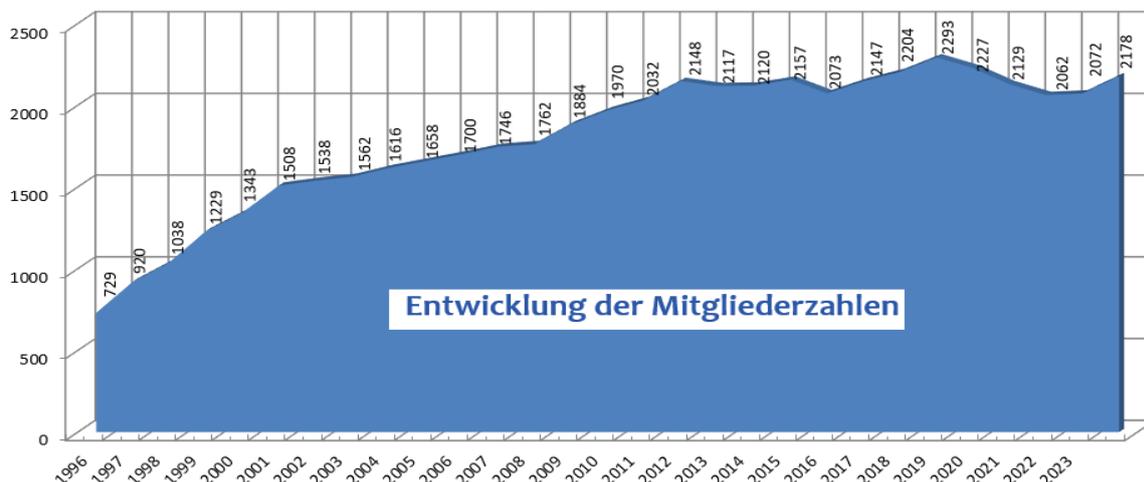
#### (3) Bericht der Präsidentin

##### 3.1 Ergebnis der Wahl zum neuen Vorstand, Vorstellung der neuen Vorstandsmitglieder

Der alte NWG-Vorstand wird bis zum Ende der Tagung am Freitag im Amt bleiben, dann übernimmt der neue. Frank Kirchhoff wird neuer Präsident. Er dankt Christine Rose für die gute Zusammenarbeit und ihr Engagement als Präsidentin in den letzten zwei Jahren, die nicht einfach gewesen seien. Der neue Vorstand wird vorgestellt und willkommen geheißen, während dem alten gedankt wird. Insbesondere Christian Steinhäuser, der sein Amt als Generalsekretär 10 Jahre ausübte und nun zur Verfügung gestellt hat.

Christian Steinhäuser betont, dass ihm die NWG immer ein Anliegen war, seitdem er sie als Gründungsmitglied begleitet. Es sei spannend gewesen, sie wachsen zu sehen sowie zu unterstützen. Christine Rose stellt die einzelnen Sektionen vor, bei denen 3 Sprecher wiedergewählt wurden und 7 Sprecher den Vorstand neu ergänzen. Anschließend dankt sie der Wahlkommission. Die genauen Ergebnisse der Wahl sind im Mitgliederportal der NWG-Website zu finden.

##### 3.2 Mitgliederzahlen



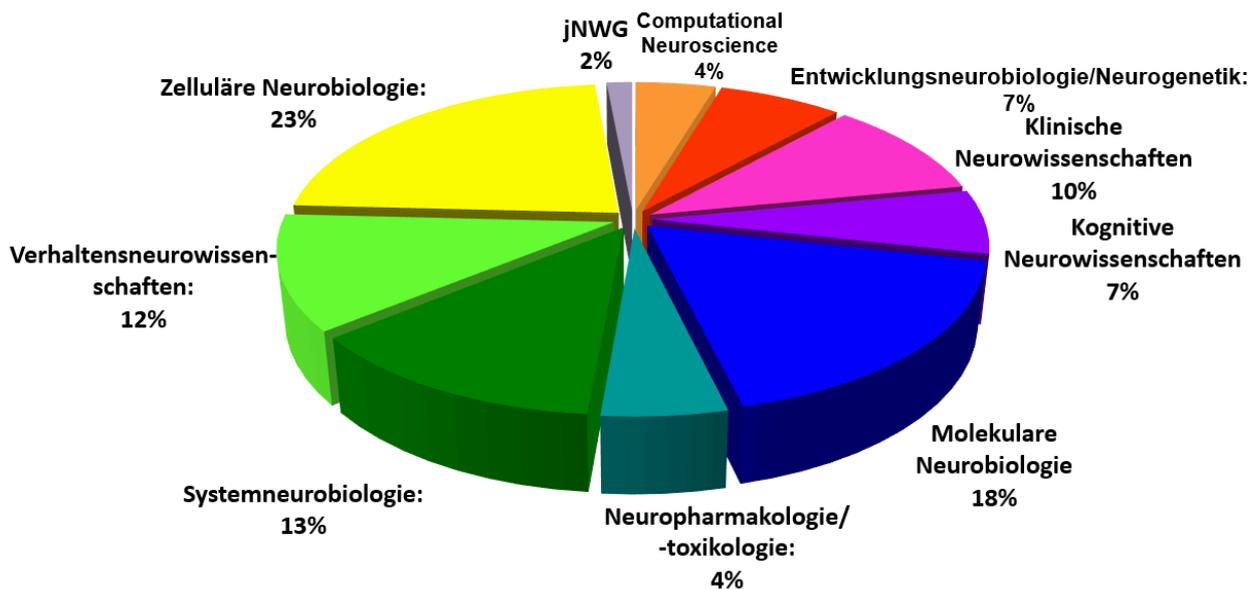
Die Mitgliederzahlen sind nach einem kurzen Abfall während der Pandemie wieder konstant über 2.000 und verzeichnen einen leichten Anstieg. Die Verteilung der Mitglieder auf die drei Kategorien stellt sich mit Stand Februar 2023 folgendermaßen dar: Studierende/Arbeitslose/Mitglieder in Elternzeit ca. 24%, Postdocs ca. 34% und Seniors ca. 42%.

Die Stärke der Sektionen ist trotz der Ein- und Austritte unverändert. Auch die jNWG gewinnt leider nicht an Stärke. Daher wird die Abstimmung angeregt, dass die Mitglieder in Zukunft zwei Sektionen sowie zusätzlich optional die jNWG wählen dürfen. Die Abstimmung ergibt 73 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

Die Aufgabe der NWG besteht darin, die Grundlagenforschung weiter nach vorn zu bringen. Dies heißt, dass nicht nur Krankheitsphänomene im Vordergrund stehen, sondern vor allem auch Fragen wie ‚Was sind die Prinzipien des Gehirns?‘ oder ‚Wie funktioniert das Gehirn?‘. Christine Rose ist Beisitzerin im GBC und benennt ihre Kollegen sowie den aktuellen GBC-Vorstand.

Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) lädt die NWG als kooperierende Fachgesellschaft ein, Vorschläge für Symposien für den DGPPN-Kongress 2023 einzureichen, der vom 29. November bis 2. Dezember 2023 im CityCube Berlin stattfindet. Christine Rose ruft auf, die Möglichkeit zu nutzen.

### Unterteilung der Mitglieder nach Sektionen



### 3.3 Kontakt zu Partnerorganisationen (FENS/ALBA, GBC, IBRO, Leopoldina, DGPPN)

Christine Rose berichtet, dass das von 2020 verschobene siebte Deutsch-Israelische Neuroscience Inter-Academy Symposium der Leopoldina vom 28.–29. Juni 2022 stattfinden konnte und die Unterstützung der NWG in Form von Reisekostenübernahmen bei 5 Teilnehmer\*innen möglich war. Es folgt der Aufruf an alle Mitglieder, beim Nachwuchs unbedingt Werbung für das kommende Symposium zu machen.

Die nächste FENS-Tagung findet vom 25.–29. Juni 2024 in Wien statt. Für das Programmkomitee hatte die NWG zwei Vorschläge eingereicht, wovon der für Ileana Hanganu-Opatz erfolgreich war. Hier erfolgt der Aufruf, möglichst viele Symposien aus der deutschen Community einzureichen. Darüber hinaus wird die NWG wieder Reisestipendien für das FENS-Forum vergeben.

Die NWG ist seit 2021 Mitglied des ALBA Network towards diversity and equity in brain sciences und hat die „ALBA Declaration on Equity and Inclusion“ mitunterzeichnet. Seit Ende 2022 war Christiane Thiel übergangsweise „FENS member society representative to ALBA Network“. Für die Übernahme dieser Position hat sich Tatjana Tchumatchenko bereit erklärt und wird diese künftig ausfüllen.

Christine Rose erläutert, dass die NWG Mitglied beim German Brain Council (GBC) ist, dessen Aufgabe darin besteht, Lobbyarbeit bei politischen Entscheidungsträgern zu machen, um die Neurowissenschaften stärker im Bewusstsein zu verankern. Hierzu hat der GBC unter anderem die Broschüre „Der Deutsche Gehirnplan“ entwickelt.

Für die Wahlen 2022 zu IBRO-PERC (IBRO Pan European Regional Committee) hatte die NWG einen Kandidaten vorgeschlagen. Leider wurde dieser Vorschlag bei der Aufstellung der Wahlliste nicht berücksichtigt.

Herta Flor wurde als Mitglied des IBRO Pan European Regional Committee bestätigt.

### (4) Bericht des Schatzmeisters / Bericht der Kasensprüfer

#### 4.1 Jahresabrechnung 2022 im Vergleich zu den Vorjahren

Ansgar Büschges erläutert die Jahresabrechnung der NWG zum Ende 2022 über 6 Jahre hinweg und weist darauf hin, dass immer zwei Jahre zusammen betrachtet werden müssen. In dieser Betrachtung zeigt die NWG die üblichen, durch die Göttinger Tagung bedingten, Schwankungen. Das heißt, in den geraden Jahren fließen die Teilnehmergebühren auf das NWG-Konto, und in den ungeraden Jahren wird das Geld für die Göttinger Tagung wieder ausgegeben. Ansgar Büschges kommentiert einige Posten im Detail und weist auch darauf hin, dass als neuer Posten die Mietkosten für das Büro der Geschäftsstelle am MDC hinzugekommen sind. Diese waren leider nicht zu verhindern, aber durch die Verhandlungen des neuen Generalsekretärs Gary Lewin war es überhaupt möglich, dass die Geschäftsstelle ihren Sitz am MDC behält.

## 4.2 Vermögensentwicklung

Ansgar Büschges geht im Weiteren darauf ein, dass wir derzeit eine besondere Situation haben, da sowohl eine Tagung im gewohnten Rahmen 2021 wegbrach, als auch das aktuelle Thema der Inflation präsent ist. Der Blick auf die Vermögensentwicklung zeigt seit 2010 eine recht große Oszillationsbreite. Die vorhandenen Rücklagen würden im Ernstfall die Möglichkeit bieten, die Geschäftsstelle für 2 Jahre zu halten.

## 4.3 Bericht der Kassenprüfer

Die Einnahmen und Ausgaben der NWG im Jahr 2022 wurden am 21. und 28. Februar 2023 von den Kassenprüfern Helmut Kettenmann und Christian Rosenmund geprüft. Die Kassenprüfer bestätigen eine korrekte Kontenführung und empfehlen der Mitgliederversammlung, den Schatzmeister zu entlasten.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts der Kassenprüfer mit 72 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

Ein Mitglied dankt dem Vorstand für seine Arbeit und stellt den Antrag, dass die Mitgliederversammlung den Vorstand entlastet. Die Mitgliederversammlung entlastet den Vorstand mit 73 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

Christian Rosenmund ist bereit, die Kassenprüfung 2023 nochmals zu übernehmen. Helmut Kettenmann steht nicht mehr zur Verfügung. Dafür wäre Susanne Wolf bereit, die Kassenprüfung 2023 vorzunehmen. Die Mitgliederversammlung bestätigt die Kassenprüfer Susanne Wolf und Christian Rosenmund für die Kassenprüfung 2023 mit 73 Ja-Stimmen, 0 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

Engagement. Anschließend berichtet sie, dass die aktuelle Tagung erfreulicherweise nahezu die gleichen Teilnehmerzahlen wie 2019 aufweist und geht kurz auf Änderungen der aktuellen Tagung ein, im Vergleich zur letzten physischen. Hierzu zählt die wegen einer Bombenentschärfung notwendige Verkürzung von 4 auf 3 Veranstaltungstage, wodurch nur eine Postersession pro Tag möglich war und sich die Programmzeit zudem um eine Stunde pro Tag verlängerte. Weiterhin wurde dieses Mal mehr Gewicht auf Nachhaltigkeit gelegt, die Industrie bekam einen separaten Zeitslot am Donnerstag, der keine anderen, parallel laufenden Veranstaltungen des wissenschaftlichen Programms als ‚Konkurrenz‘ um die Tagungsteilnehmer hatte, die Otto-Lowewi-Medaille wurde erstmalig auf einer Göttinger Tagung vergeben und über Twitter war es möglich Fahrgemeinschaften zu bilden.

Christine Rose führt angesichts der Teilnehmerzahlen aus, dass deren Verteilung nahezu gleich ist zu den Vorjahren 2021 und 2019 (Kategorien Studierende/Seniors, Geschlecht, Altersgruppen). Allerdings ist zu erkennen, dass der Anteil der ausländischen Gäste leicht zurückgegangen ist. Josef Bischofberger regt hierzu an, eine Partnerschaft mit der (Austrian Neuroscience Association) ANA und/oder Swiss Society for Neuroscience (SSN) zu überlegen.

## (6) Aktivitäten der Gesellschaft

### 6.1 Neuroforum online

Christine Rose informiert, dass die gedruckte Form von Neuroforum zum 31.12.2022 eingestellt wurde und in eine digitale

( Sachbericht: Stand Anfang März 2023)

### Wissenschaftliches Programm

	2019	2021	2023
Plenaries:	9	7	8
Symposien:	36	33	36
Vorschläge für Symposien:	46	43	53
Symposiumsvorträge:	136	132	142
Stud. Vorträge in Symposien:	73	65	
Stud. in Breaking News:	20	10	20
Poster:	673	348	589
Satellitensymposien:	2	0	2
Workshops	3	4	

### Nicht-Wissenschaftliches Programm

Industrie-Stände	71	0	
Industrie-Workshops   Tutorials	0	12	

### Teilnehmer

	2019	%*	2021	%*	2023	%*
<b>Teilnehmende insgesamt:</b>	1.174		906		1.176	
<b>Mitglieder Studierende:</b>	190	16%	128	14%	199	19%
<b>Mitglieder Seniors:</b>	378	32%	160	18%	333	31%
<b>Nicht-Mitglieder Stud.:</b>	335	29%	329	36%	324	30%
<b>Nicht-Mitglieder Sen.:</b>	192	16%	100	11%	202	19%
<b>Mitglieder gesamt:</b>	568	48%	288	32%	532	50%
<b>Nicht-Mitglieder ges.:</b>	606	52%	618	68%	538	50%
<b>Commercials:</b>	72		6		106	
<b>Männlich:</b>	646	55%	434	48%	601	56%
<b>Weiblich:</b>	528	45%	472	52%	570	53%
<b>Divers:</b>					5	
<b>Altersgruppen:</b>						
<b>20 – 29</b>	402	34%	361	40%	440	37%
<b>30 – 39</b>	389	33%	279	31%	348	30%
<b>40 – 49</b>	183	16%	129	14%	204	17%
<b>50 – 60</b>	146	12%	95	10%	122	10%
<b>60+</b>	54	5%	42	5%	62	5%

\* Prozent zur Gesamtteilnehmerzahl ohne Commercials

## (5) Bericht zur Göttinger Tagung 2023

Christine Rose blickt kurz auf die letzte Tagung in 2021 zurück, die virtuell stattfinden musste und gute Gründe hatte, schief zu gehen und in einem Desaster zu enden. Allerdings ist dies nicht eingetroffen, stattdessen konnte ein kleiner Gewinn erreicht werden; es geht ein Dank an die Geschäftsstelle und deren

Ausführung wechselt. Damit geht eine jährliche Einsparung von ca. 37.500 EUR für Zahlungen an den de Gruyter-Verlag einher sowie ca. 10.000 EUR für Personalkosten pro Jahr.

Die Zeitschrift in der digitalen Version wird weiterhin Neuroforum heißen und auf der Website dasGehirn.info in deutscher Sprache und zum Teil auch zweisprachig, deutsch/englisch,

weiter bestehen. Die erste Ausgabe ist als Sondernummer der jungen NWG (jNWG) zur Göttinger Tagung im März 2023 erschienen. Vor diesem Hintergrund geht ein ausdrücklicher Dank an die jNWG für diese erste gelungene Ausgabe im neuen Format. Christine Rose betont, dass das gedruckte Neuroforum ein tolles Heft war, was in den letzten Jahren dem unermüdlichen Engagement von Petra Wahle als Redakteurin zu verdanken ist, in Zusammenarbeit mit Susanne Hannig in der Geschäftsstelle. Eckart Gundelfinger weist darauf hin, dass auch das digitale Format nur fortbestehen kann, wenn es einen Initiator hat, der es nicht aus den Augen verliert. Petra Wahle ergänzt, dass das Heft einschlafen wird, wenn sich niemand dessen annimmt, um Qualität und Regelmäßigkeit zu erhalten. Christine Rose stimmt dem zu und ruft die Mitglieder auf, in sich zu gehen und ggf. Vorschläge zu machen, wie das Neuroforum seinen Charme behalten kann. Darüber hinaus betont sie, dass das digitale Format Neuroforum mit der Veröffentlichung auf dasGehirn.info mehr Freiheiten durch Flexibilität und Kreativität gewonnen hat. Die Einreichung der Artikel erfolgt nun per Formular über die Plattform. Für die Begutachtung der Beiträge sind jeweils die Sektionssprecher zuständig.

## 6.2 dasGehirn.info | Förderverein

Christine Rose geht darauf ein, dass dasGehirn.info als sehr gelungene Info-Plattform rund um das Gehirn das perfekte Outreach-Organ für alle in der Gesellschaft ist und sich z.B. auch für die Lehre eignet. Arvid Leyh als Chefredakteur erarbeitet immer wieder gefragte Themen und bedient für den User zudem neue spannende Fragen. Die Website läuft generell sehr gut und hat in naher Zukunft einige Anpassungen geplant, um die Übersichtlichkeit zu verbessern.

Christine Rose macht aber auch deutlich, dass parallel die Weiterfinanzierung dieses Projekts immer ein Thema ist, und freut sich, nochmal betonen zu dürfen, dass insbesondere durch das Engagement von Frank Kirchoff nun eine Zusage von der Chica und Heinz Schaller-Stiftung über eine Förderung von 150.000 EUR für drei Jahre vorliegt.

## 6.3 Lehrerfortbildung | Methodenkurse

Christine Rose fährt fort und rückt die Veranstaltungen der Lehrerfortbildung in den Fokus, welche neueste Erkenntnisse in die Schulen bringen und für Transparenz der Wissenschaft und Forschung sorgen. Für das Schuljahr 2022/2023 können erfreulicherweise 8 Fortbildungen angeboten werden. Vorrangig wendet sich die Fortbildung an Biologielehrer\*innen der gymnasialen Oberstufe. Oft besuchen aber auch ganze Leistungskurse mit Ihren Lehrer\*innen die Fortbildung.

Bezüglich der Methodenkurse informiert Christine Rose, dass leider weiterhin die Angebote durch Mitglieder, einen Methodenkurs auszurichten, rückläufig sind. Für 2023 können 6 Kurse angeboten werden. Durch Hans Werner Müller, der die Kurse koordiniert, ist bekannt, dass leider seit Jahren keine molekular, zellbiologisch oder neurochemisch ausgerichteten Methodenkurse mehr stattfinden.

Sowohl für die Lehrerfortbildung als auch für die Methodenkurse richtet Christine Rose einen Appell an die Mitglieder, sich hier einzubringen oder Kollegen zu motivieren oder zu unterstützen, um das Angebot für die Mitglieder und damit die NWG wieder attraktiver zu machen.

## 6.4 NWG-Preise (Schilling, Breaking News Preise, Otto Loewi)

Christine Rose geht auf die von der NWG verliehenen oder noch zu verleihenden Preise auf der diesjährigen Tagung ein. Dies be-

trifft den Schillingpreis, der mit 20.000 EUR dotiert ist und am Vortag an Lukas Groschner feierlich überreicht wurde, am Freitag werden in der letzten Plenary Lecture die Breaking News' Best Paper Award 2023 verliehen und am Donnerstagabend wird vor der Hertie-Lecture Eckart Gundelfinger mit der Otto Loewi-Medaille geehrt. Christine Rose lädt die Mitglieder herzlich ein, an den noch ausstehenden Verleihungen teilzunehmen.

## 6.5 DFG-Fachkollegienwahl

Die NWG war für die kommende Fachkollegienwahl wieder in 14 Fächern der folgenden 4 Fachkollegien vorschlagsberechtigt: Biologische Psychologie und Kognitive Neurowissenschaften (1.22-02), Bioinformatik und Theoretische Biologie (2.11-07), Biologie des Verhaltens und der Sinne (2.13-04) und Neurowissenschaften (2.23-01 bis 2.23-11). Christine Rose weist darauf hin, wie wichtig dieses Thema ist, denn hier wird über die Förderung in den Fachkollegien entschieden. Die NWG hat insgesamt 71 Kandidat\*innen vorgeschlagen. Im nächsten Schritt erstellt die DFG nun aus allen eingegangenen Vorschlägen die endgültige Kandidierendenliste.

## 6.6 Weitere Aktivitäten

Die NWG unterstützt seit Jahren den NeuroDoWo (Neurobiologischer Doktorandenworkshop). Christine Rose berichtet, dass er dieses Jahr vom 02.-05. Mai 2023 in Konstanz stattfindet und führt aus, dass die Unterstützung die Verwaltung der Finanzen, die Bereitstellung der Internetplattform/URL sowie die Ausstellung von Spendenquittungen umfasst.

Des Weiteren gibt es die Kooperation mit der DNO (Deutsche Neuro-Olympiade). Hier stellt die NWG die Postadresse der NWG-Geschäftsstelle zur Verfügung und beherbergt den regionalen Wettbewerb am MDC.

## (7) Verschiedenes

Es werden keine weiteren Diskussionspunkte gewünscht.

Allerdings ist es dem Vorstand an dieser Stelle ein Bedürfnis, Meino Gibson ehrenvoll aus der Geschäftsstelle in den verdienten ‚Ruhestand‘ zu entlassen. Die Teilnehmenden reagieren mit Applaus und Standing Ovation und lassen ihr damit sehr große Anerkennung zuteilwerden. Christine Rose führt aus, dass Meino Gibson von Anbeginn die NWG geformt hat und mit unermüdlichem Engagement die Geschicke der Gesellschaft mit gelenkt hat. Sie verfügt über ein unglaubliches Wissen rund um die Neuroscience Community und hat einen hohen eigenen Bekanntheitsgrad. Sie habe durch ihre ganz eigene Art und Persönlichkeit einen wesentlichen Anteil daran, dass sich die NWG im ruhigen Lauf entwickeln und wachsen konnte, sodass die Gesellschaft nun stolz auf 30 erfolgreiche Jahre zurückblicken kann.

Die nächste Mitgliederversammlung findet in Wien im Rahmen des FENS-Forum (24.- 29. Juni 2024) statt.

Prof. Dr. Christine Rose  
(Präsidentin)

Protokollführer  
Prof. Dr. Christian Steinhäuser  
(Generalsekretär)

# Call for Symposia

Symposia dealing with all areas of neuroscience research are invited. Applicants should submit a proposal containing the title of the planned symposium, the name(s) and address(es) of the organizer(s), a short description of the aims of the symposium and the names, addresses and topics of the speakers to be invited. The NWG strives for diversity and inclusion. Gender balance within each proposal will therefore be one selection criterion.

**Deadline  
 for submission  
 of symposium  
 proposals:  
 February 23, 2024**

For more information please  
 visit the Society's website:  
[www.nwg-info.de](http://www.nwg-info.de)



**NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
 GESELLSCHAFT**  
 GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY



# 16<sup>th</sup> Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society March 26–29, 2025

**Program Committee:**

Prof. Dr. Frank Kirchhoff (Chair)  
 Prof. Dr. Tobias Böckers  
 Prof. Dr. Ansgar Büschges  
 Prof. Dr. Veronica Egger  
 Jonas Fisch  
 Prof. Dr. Eckart Gundelfinger  
 Prof. Dr. Gary Lewin  
 Prof. Dr. Sven Meuth  
 Prof. Dr. Andreas Nieder  
 Prof. Dr. Franziska Richter Assencio  
 Prof. Dr. Jochen Roeper  
 Prof. Dr. Christine Rose  
 Dr. Silke Sachse  
 Prof. Dr. Constance Scharff  
 Prof. Dr. Tatjana Tchumatchenko  
 Prof. Dr. Christiane Thiel

**Local Organizer:**

Prof. Dr. Martin Göpfert  
 Cellular Neurobiology  
 Schwann-Schleiden-  
 Forschungszentrum  
 Julia-Lermontowa-Weg 3  
 37077 Göttingen  
 E-Mail: [mgoepfe@gwdg.de](mailto:mgoepfe@gwdg.de)

**Organization:**

Neurowissenschaftliche  
 Gesellschaft e.V.  
 Max Delbrueck Center for  
 Molecular Medicine (MDC)  
 Berlin-Buch  
 Robert-Rössle-Str. 10  
 13092 Berlin  
 Phone: +49 30 9406 3336  
 Fax: +49 30 9406 2813  
 E-Mail: [korthals@mdc-berlin.de](mailto:korthals@mdc-berlin.de)  
 Homepage: [www.nwg-info.de](http://www.nwg-info.de)

**Stipends:** The German Neuroscience Society  
 will provide stipends for young qualified researchers.  
 Details will be announced at [www.nwg-goettingen.de/2025](http://www.nwg-goettingen.de/2025)

The programs of the last meetings are available at  
[www.nwg-info.de/meetings/jahrestagung/archive](http://www.nwg-info.de/meetings/jahrestagung/archive)

Andreas Draguhn\*

## Otto-Loewi-Medaille für Eckart D. Gundelfinger

Auf der diesjährigen Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft in Göttingen wurde Eckart Gundelfinger mit der Otto-Loewi-Medaille ausgezeichnet. Mit diesem Preis werden Personen geehrt, die sich besonders für die NWG eingesetzt und zugleich einen wesentlichen wissenschaftlichen Input in ihrem Feld gegeben haben. Beides trifft auf Eckart Gundelfinger in herausragender Weise zu! Passend ist auch, dass sein wissenschaftliches Werk mit dem des Namensgebers eng verbunden ist: als Entdecker des „Vagusstoffs“ (Acetylcholin) gehört Otto Loewi zu den Begründern der modernen Synapsenforschung. Er erhielt 1936 den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie, kurz bevor ihn die Nationalsozialisten aus Graz in die Emigration trieben. Chemische Synapsen, ihre molekularen Konstituenten, ihre Plastizität und ihre Bedeutung für neuropsychiatrische Erkrankungen stehen auch im Mittelpunkt der Arbeit Eckart Gundelfingers.

Eckart hat in Stuttgart Biologie studiert und anschließend am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen seine Dissertation angefertigt. Als Postdoktorand ging er zunächst in die Gruppe von Marialuisa Melli an das Europäische Labor für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg. Bis zu dieser Zeit hat er sich – immer in hervorragenden Arbeitsgruppen – mit grundlegenden molekularen Mechanismen der Zellfunktion wie RNA-Polymerasen und dem signal recognition particle befasst. Diese methodische und theoretische Basis hat sicherlich zu den großen Erfolgen seiner Arbeiten zur molekularen Neurobiologie der Synapse beigetragen, die 1984 mit dem Eintritt in die Arbeitsgruppe von Heinrich Betz am Zentrum für molekulare Biologie Heidelberg (ZMBH) begannen. Die Entdeckung der Homologie zwischen Glyzin- und nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (Nature, 1987) gehört bis heute zu seinen meistzitierten Arbeiten. Wenig später konnte Eckart Gundelfinger seine eigene Gruppe am Zentrum für Molekulare Neurobiologie in Hamburg (ZMNH) aufbauen. Von dort wurde er 1992 zum Leiter der Abteilung Neurochemie und Molekularbiologie am Institut für Neurobiologie (IfN) in Magdeburg berufen, das nach der Wiedervereinigung aus dem Institut für Neurobiologie und Hirnforschung (INH) der Akademie der Wissenschaften der DDR hervorgegangen war und heute als Leibniz-Institut für Neurobiologie (LIN) hohe internationale Reputation genießt. Seit den Anfangsjahren hat Eckart Gundelfinger – gemeinsam mit Henning Scheich und Klaus Reymann – dieses Institut maßgeblich geprägt und weiterentwickelt, dem er von 2010 bis 2019 auch als Direktor vorstand. So hatte er quasi zwei berufliche Leben – eines als hochproduktiver, international bekannter molekularer Neurobiologe, und eines als Direktor eines großen Forschungsinstituts.

Eckart Gundelfinger hat – zusammen mit seinem Freund Craig Garner – mehrere grundlegende Beiträge zur molekularen Struktur und zur zellulären und systemischen Funktion zentralnervöser Synapsen geleistet. Besonders bekannt ist die Entdeckung und Charakterisierung der präsynaptischen Moleküle Piccolo und Bassoon, die an Transport und Bereitstellung präsynaptischer Vesikel beteiligt sind. Hinzu kommen grundlegende Arbeiten zur Organisation der Postsynapse, die ebenfalls die Rolle von Schlüsselmolekülen an der strukturellen Organi-



Eckart D. Gundelfinger

Leibniz-Institut für Neurobiologie, Neuroplastizität  
Brenneckestr. 6, 39118 Magdeburg, Deutschland  
Tel: +49 391 6263 94291  
E-Mail: Eckart.Gundelfinger@lin-magdeburg.de

sation (u. a. Shank2) oder an der Plastizität (u. a. Neuroplastin) von Synapsen nachweisen. Zunehmend hat er auch den Beitrag der extrazellulären perisynaptischen Matrix zur Stabilität und Plastizität von Synapsen in den Blick genommen. Viele seiner Arbeiten greifen pathophysiologische Mechanismen neuro-psychiatrischer Krankheitsbilder und Entwicklungsstörungen auf, die von Autismus und Schizophrenie bis zu Epilepsie oder Demenz reichen. Die Translation der Ergebnisse, also ihre Nutzbarmachung für die Entwicklung eines verbesserten klinischen Verständnisses, ist ein zentrales Anliegen von Eckart Gundelfinger. Dazu hat er immer wieder mit führenden Labors kooperiert, so dass molekulare, strukturelle, zellulär-funktionelle und systemische Aspekte auf höchstem Niveau zusammengeführt werden konnten. Auffällig ist, wie häufig NachwuchswissenschaftlerInnen Erst- oder LetztautorInnen seiner ‚papers‘ sind. Viele von ihnen haben inzwischen selbst hervorragende wissenschaftliche Karrieren gemacht. Wer Eckart Gundelfinger kennt, weiß, dass beides mit seiner Persönlichkeit zusammenhängt, die ihn zu einem ebenso gesuchten Kooperationspartner wie klugen und engagierten Mentor macht. Er wird nach wie vor nicht müde, im Gespräch mit Jüngeren oder in Vorträgen auf seine eigenen Mentoren hinzuweisen, zu denen er neben



\*Corresponding author: **Andreas Draguhn**, Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 326, 69120 Heidelberg, E-Mail: andreas.draguhn@physiologie.uni-heidelberg.de

Marialuisa Melli und Bernhard Dobberstein vor allem Heinrich Betz rechnet. Als etablierter Wissenschaftler sieht er die selbst erfahrene Förderung als Aufgabe und gibt sie mit großem Erfolg an die nächste Generation weiter.

Zugleich hat das IfN/LIN mit und durch ihn eine rasante Entwicklung und Erweiterung der Perspektiven genommen. Heute gehört diese Einrichtung zu den führenden Forschungszentren im Bereich der Neurobiologie des Lernens, des Gedächtnisses und der neuronalen Plastizität. Nicht zuletzt durch Eckart Gundelfingers Einsatz und Geschick ist diese Ausrichtung zunehmend in Richtung der Translation erweitert worden, also der Nutzbarmachung neurobiologischen Wissens für reale Probleme der Medizin, aber auch der Bildung und der Technik. Die humane Kognitions- und klinische Forschung wurde mit der Berufung von Hans-Jochen Heinze dem damaligen Direktor der neurologischen Universitätsklinik in Magdeburg als Leiter der Abteilung Verhaltensneurologie fest im Institut verankert, und ist seither integraler Bestandteil des LIN.

Wie eingangs erwähnt, wird der Preis nicht nur für herausragende wissenschaftliche Leistungen vergeben, sondern auch für besonderes Engagement in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft und ihrem Umfeld. Eckart Gundelfinger war nicht nur Gründungsmitglied, sondern hat die NWG seitdem in vielfältiger Weise begleitet und unterstützt, sei es als Mitherausgeber (und Autor) von Neuroforum, durch die Mitarbeit im Programmkomitee der Göttinger Tagung sowie des FENS Forums, als Sektionssprecher im Vorstand, Vorsitzender der Wahlkommission, Unterstützer der Lehrerfortbildung oder auch der jungen NWG – und durchgehend als zugänglicher und unprätentiöser Ansprechpartner jenseits formaler Zuständigkeiten. Ähnliches gilt für weitere Institutionen wie die DFG, das internationale Konsortium SynGO, die Schram-Stiftung und viele mehr.

Bei einem Vortrag für die jungen NeurowissenschaftlerInnen der NWG hat Eckart Gundelfinger zwei Ratschläge gegeben: „Take responsibility – Keep a good balance – Say sometimes: NO!“ und „Follow your dreams – considering your abilities“. Es ist offensichtlich, dass er große Verantwortung für seine Arbeit, seine MitarbeiterInnen und viele andere übernommen hat. Seinen Träumen und Fähigkeiten ist er wirklich gefolgt, das zeigt der Erfolg. Ob ihm die Balance zwischen Pflichtbewusstsein, Arbeitsumfang, wissenschaftlicher und persönlicher Freiheit immer gut gelungen ist, kann man angesichts des Geleisteten nur hoffen (jedenfalls hat er sicher nicht oft „Nein“ gesagt). Vieles wird mit dem offiziellen Ausscheiden aus dem Amt leichter

und freier werden. Umso schöner, dass Eckart Gundelfinger dem Institut und der Community als Gastwissenschaftler erhalten bleibt, und hoffentlich weiterhin zu vielen spannenden Projekten, Gesprächen und Begegnungen „Ja“ sagen wird!

Die NWG gratuliert herzlich und dankt Eckart Gundelfinger für sein großes Engagement für unsere Gesellschaft und für die Neurowissenschaften!

## Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2023



Lukas Groschner

Max-Planck-Institut für biologische Intelligenz, Am Klopfer-  
 spitze 18, 82152 Planegg, Martinsried, Deutschland  
 Tel. +49 89 8578 3286  
 E-Mail: [lukas.groschner@bi.mpg.de](mailto:lukas.groschner@bi.mpg.de)

Der Schilling Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2023 ging an Lukas Groschner, Projektleiter am Max-Planck-Institut für biologische Intelligenz in Martinsried.

Die enorme Rechenleistung von Nervensystemen beruht zu großem Teil auf den Berechnungen einzelner Nervenzellen. Um die Informationsverarbeitung in komplexen neuronalen Schaltkreisen zu verstehen, ist es notwendig, die arithmetischen Fähigkeiten einzelner Elemente zu kennen.

Lukas Groschner erhält den Schilling Forschungspreis 2023 für seinen Beitrag zum biophysikalischen Verständnis von Rechenoperationen in einzelnen Nervenzellen. Anhand klar definierter linearer und nichtlinearer Operationen im Gehirn der Fruchtfliege gelang es ihm, molekulare Mechanismen zu entdecken, die es einzelnen Zellen erlauben synaptische Signale zu addieren und zu multiplizieren. Nervenzellen in der Riechbahn bedienen sich beim Addieren eines speziellen Repertoires an Ionenkanälen, das die zeitliche Integration von Geruchssignalen während der Entscheidungsfindung ermöglicht. Die zweite Entdeckung bezieht sich auf eine unkonventionelle Art, die Eingangssignale einer Zelle im visuellen System zu multiplizieren. Anders als die Addition ist dieser Prozess der multiplikativen Enthemmung weitgehend unabhängig von spannungsgesteuerten Ionenkanälen. Es bedarf lediglich des Zusammentreffens eines erregenden und eines enthemmenden Signals. Beide Entdeckungen schlagen eine Brücke von der Biophysik, über das Gehirn bis hin zum Verhalten und wurden durch die Verwendung der Fruchtfliege als Modellorganismus ermöglicht. Erst durch



Eckart D. Gundelfinger und Christine R. Rose bei der Preisverleihung © Ulli Bode, 2023

das Zusammenspiel von überschaubarer Komplexität, bekannten Schaltplänen und der Möglichkeit, die Aktivität einzelner Nervenzellen aufzuzeichnen und zu beeinflussen, ließen sich mechanistische Details offenbaren.

Lukas Groschner studierte Medizin an der Medizinischen Universität Graz und promovierte an der University of Oxford. Im Anschluss an seine Promotion forschte er am Max-Planck-Institut für Neurobiologie.

Der Schilling Forschungspreis wird alle zwei Jahre durch die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V. für herausragende Leistungen auf dem Gebiet der Hirnforschung verliehen. Der von der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung für medizinische Forschung finanzierte Förderpreis in Höhe von 20.000 Euro soll

junge Wissenschaftler (m/w/d) fünf Jahre nach der Dissertation unterstützen.

Voraussetzung ist eine durch Publikationen dokumentierte hervorragende Forschungsarbeit. Bewerber (m/w/d) sollten in einem deutschen Labor arbeiten oder als Deutscher (m/w/d) im Ausland tätig sein. Die Bewerbung kann entweder direkt oder durch Vorschlag erfolgen. Grundsätzlich sind Bewerbungen aus allen Gebieten der Neurowissenschaften willkommen. Eine Mitgliedschaft in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist nicht Voraussetzung.

Die Preisverleihung erfolgte auf der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft vom 22.–24. März 2023, in deren Rahmen Herr Groschner auch seinen Vortrag hielt.

## Fortbildungsprogramme der NWG 2024/25 - von Mitgliedern für Mitglieder

Es ist wieder Zeit, Vorschläge für die Methodenkurse und auch die Lehrerfortbildungen der NWG zu sammeln. Diese sind seit Langem eine feste Einrichtung und erfreuen sich großer Beliebtheit. Wir möchten deshalb die Mitglieder der NWG bitten, derartige Fortbildungen, für die die NWG wie bisher eine finanzielle Unterstützung bereitstellt, weiterhin anzubieten und uns ihre Themenvorschläge zu senden.

Das Methodenkursprogramm erstreckt sich über das Kalenderjahr 2025. Für die Methodenkurse stellt die NWG 125 € pro teilnehmendem NWG-Mitglied und 62,50 € pro teilnehmendem Nicht-Mitglied bis zu einer maximalen Höhe von 2.500 € pro Kurs zur Verfügung.

Das Lehrerfortbildungsprogramm erstreckt sich über ein Schuljahr, also von August/September 2024 bis Juni/Juli 2025. Die Lehrerfortbildungen werden mit einem Betrag in Höhe von maximal 250 € pro Veranstaltung unterstützt.

Beide Programme werden neben Ausschreibungen auf der NWG-Website, per Rund-Mails und über die sozialen Kanäle der NWG angekündigt.

Deshalb ist der Einsendeschluss für Angebote von Fortbildungen: **Montag, der 03. Juli 2024**

Für Detailfragen und Absprachen steht Susanne Hannig (susanne.hannig@mhc-berlin.de) in der Geschäftsstelle zur Verfügung.

## Die nächsten Methodenkurse

### March 11 - 13, 2024

**Registration deadline:** March 3, 2024

**Venue:** Clinical Neuroanatomy Unit, Neurology, Center for Biomedical Research (ZBMF), Helmholtzstr. 8/1, 89081 Ulm, Germany

**Topics:** The goal of the course is to compare pathologic alterations found in experimental rodent models of neurodegenerative diseases with the pathology in the human brain. Participants are encouraged to bring histological sections from their own experiments and rodent models to the course for discussion (2 weeks notice required).

Overview of the anatomy of the rodent and human brain and spinal cord.

Hands-on-lab sessions for introduction into neuroanatomical techniques to study the human brain.

Pathological neuroanatomy of neurodegenerative disorders including but not limited to Alzheimer's disease, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis.

**Organisation and registration:** Prof. Dr. Deniz Yilmazer-Hanke, Tel (Büro): +49 731 500-63157, Tel (Lab): +49 731 500-63158, E-Mail: deniz.yilmazer-hanke@uni-ulm.de

### March 14 - 15, 2024

**Registration deadline:** March 3, 2024

**Venue:** Clinical Neuroanatomy Unit, Neurology, Center for Biomedical Research (ZBMF), Helmholtzstr. 8/1, 89081 Ulm, Germany

**Topics:** Introduction into neuroanatomical techniques to study the neuroanatomy of the human brain including hands-on laboratory sessions.

Pathological anatomy, histology and histopathology of the human brain and spinal cord in neurodegenerative diseases.

Staging of pathological changes in Alzheimer's and Parkinson's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis.

**Organisation and registration:** Prof. Dr. Deniz Yilmazer-Hanke, Tel (Office): +49 731/500-63157, Tel (Lab): +49 731/500-63158, E-Mail: deniz.yilmazer-hanke@uni-ulm.de

## Die nächsten Lehrerfortbildungen

### Künstliche Intelligenz in der digitalen Bildverarbeitung

**Stadt:** Berlin

**Datum:** 21. Februar 2024

**Veranstaltungsort:** Digital via Zoom

Programm: Die Entwicklung künstlicher Intelligenz hat in vielen Bereichen rasant zugenommen. Besonders in der digitalen Bildverarbeitung werden Methoden des maschinellen Lernens erfolgreich eingesetzt, um gezielt Objekte zu erkennen, zu lokalisieren oder sogar realistisch anmutende Bilder zu erschaffen. Röntgen- oder Mikroskopieaufnahmen aus Medizin und Biologie können zum Beispiel automatisiert auf bestimmte Merkmale wie Tumorzellen untersucht werden. In diesem Kurs erklären wir, wie ein Computer lernt, gewisse Objekte auf digitalen Bildern zu erkennen, was Neuronale Netze sind und gehen genauer auf die Mathematik hinter den gängigen Algorithmen ein. Abschließend stellen wir Anwendungen aus der aktuellen Forschung in der Molekularbiologie vor.

**Kontakt:** Marie Burns

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft, Robert-Rössle-Straße 10, 13092 Berlin, Tel. +49 30 9406-2512, marie.burns@mdc-berlin.de

### Vorstellung des Institut für Neurobiologie

**Stadt:** Tübingen

**Bemerkungen:** Am Institut für Neurobiologie der Universität Tübingen steht der system-neurobiologische Aspekt im Vordergrund der aktuellen Fragestellungen, also die Frage, wie die Neuronen des Gehirns Verhalten hervorbringen. Die Thematik reicht von der Funktion einfacher Schaltkreise im Hirnstamm bis zu exekutiven Kontrollfunktionen des Frontalcortex. Im Sinne der integrativen Neurowissenschaften werden Untersuchungen an ganz unterschiedlichen Wirbeltieren mit menschlichen Verhaltens- und Wahrnehmungsleistungen in Verbindung gebracht. Die experimentellen Ansätze werden durch theoretische Studien komplementiert, die die Prinzipien der neuronalen Informationsverarbeitung aufklären.

**Datum :** 22. Februar 2024

**Veranstaltungsort:** Hörsaal Kinderklinik, Auf dem Schnarrenberg, Tübingen

**Programm:**

- 14:00 Begrüßung, Uwe Ilg
- 14:15 Die Evolution der Hirnmechanismen für willentliche Handlungssteuerung, Andreas Nieder
- 14:45 Elektrokommunikation bei schwach elektrischen Fischen, Jan Benda
- 15:15 Computational Neuroscience: Platz- und Gitterzellen, Hanspeter Mallot
- 15:45 Kaffee - Diskussion - Pause
- 16:30 Schaltkreise im Zebrafisch, Aristides Arrenberg
- 17:00 Neuronale Grundlage des Vogelgesangs, Lena Veit

**Kontakt:** Prof. Dr. Uwe Ilg, Schülerlabor Neurowissenschaften, Universität Tübingen

<https://uni-tuebingen.de/universitaet/im-dialog/schuelerlabor-neurowissenschaften/>

Tel. +49 7071 29 82377, E-Mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de

### Neu auf dasGehirn.info



Mit den Themenschwerpunkten [Energie](#), [Eindringlinge](#) und [Grundlagenforschung](#) konnte 2023 das Portal um wichtige Wissensfelder erweitert werden.

In Zusammenarbeit mit dem Forschungsverbund: Homeo-Hirn wurde das Thema Energie erarbeitet mit den Beiträgen [Energieversorgung der Neurone](#), [Zugereiste Kraftwerke](#), [Forschung](#)

[an der lebenden Zelle](#) und [Stromausfall im Gehirn](#) sowie mit der Animation [Metabolismus der Zelle](#) und dem Videointerview [Energie für Neurone](#).

Der SFB 870 ist der Kooperationspartner für die Erschließung des Schwerpunkts Grundlagenforschung mit den Artikeln [Verstehen, was die Welt zusammenhält](#) und [Unentdecktes Land](#) sowie einem Interview mit Prof. Benedikt Grothe unter dem Titel [Wie die Schleiereule die Wissenschaft auf die falsche Fährte führte](#).

Mit dem Schwerpunkt [Eindringlinge](#) konnte der Themenkomplex Krankheiten erweitert werden, mit den folgenden Textbeiträgen: [Fremde Wesen im Kopf](#), [SARS-CoV-2: Ein Virus, das aufs Gehirn schlägt](#), [Prionen: Eiweiße, die wahnsinnig machen](#), [Dauerstress für die Grauen Zellen](#) und [Darm ganz ohne Charme](#). In einem [Videointerview](#) gibt Prof. Martin Korte, der am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig forscht, Einblick in den aktuellen Forschungsstand zu Long Covid.

## dasGehirn.info als Instrument der Wissenschaftskommunikation

Wenn Sie ein Forschungsprojekt mit der DFG planen oder bereits begonnen haben, dann ist das womöglich auch für die Leser des Portals dasGehirn.info von Interesse. Denn der Einblick in aktuelle Forschung, in Fragestellung und Erwartung erlaubt den Lesern ein tieferes Verständnis des Fachgebiets. Sie bereichern damit die von der NWG getragene Internetplattform [www.dasGehirn.info](http://www.dasGehirn.info) und erbringen einen wichtigen Beitrag für den Wissenstransfer in die Gesellschaft. Gleichzeitig erhält Ihr Forschungsprojekt signifikant Aufmerksamkeit in der interessierten Öffentlichkeit.

dasGehirn.info lädt Sie dazu ein, Ihr Institut, ihre Einrichtung, ihren Arbeitsbereich durch ein Videoportrait vorzustellen. Das **Centrum für Integrative Physiologie und Molekulare Medizin (CIPMM)** und das **Institut für Neurobiologie, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf** haben diesen Angebot bereits genutzt.

Möchten Sie eine Pressemeldung an dasGehirn.info weitergeben, Ihr Institut vorstellen oder einem breiteren Publikum Ihr Forschungsprojekt erklären, wenden Sie sich bitte an Arvid Leyh ([a.leyh@dasgehirn.info](mailto:a.leyh@dasgehirn.info)).

**FENS**   
**Forum 2024**  
[fens.org/2024](http://fens.org/2024) | [#FENS2024](https://twitter.com/FENS2024)



European neuroscience  
meets the world

25-29 June 2024

Vienna, Austria

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V. (NWG).

### Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name

Vorname

Titel

### Dienstadresse

Universität/Institut/Firma

Straße

PLZ/Ort

Land

Telefon/Email

### Privatadresse

Straße

PLZ/Ort

Telefon

Rechte und Pflichten der Mitgliedschaft siehe Satzung ([nwg-info.de/de/ueber\\_uns/satzung](http://nwg-info.de/de/ueber_uns/satzung)).  
Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich die Satzung sowie die Datenschutzrichtlinie  
([nwg-info.de/de/datenschutz](http://nwg-info.de/de/datenschutz)) zur Kenntnis genommen habe und diese anerkenne.

Datum/Unterschrift

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur NWG e.V.

Datum/Unterschrift des Mitglieds

Datum/Unterschrift des Mitglieds

Bitte senden Sie Ihren Antrag an die Geschäftsstelle der NWG:

Stefanie Korthals  
Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.  
MDC  
Robert-Rössle-Str. 10  
13092 Berlin

Email: [korthals@mdc-berlin.de](mailto:korthals@mdc-berlin.de)  
Tel.: +49 30 9406 3127

### Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

- Computational Neuroscience
- Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik
- junge NWG (jNWG)
- Klinische Neurowissenschaften
- Kognitive Neurowissenschaften
- Molekulare Neurobiologie
- Neuropharmakologie und -toxikologie
- Systemneurobiologie
- Verhaltensneurowissenschaften
- Zelluläre Neurobiologie

Ich bin Student  ja  nein

Ich bin  weiblich  männlich  divers

Geburtsjahr \_\_\_\_\_

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Daten zum Zwecke wissenschaftlicher Informationsvermittlung (z.B. FENS-Mitgliedschaft) weitergegeben werden.

Diese Entscheidung kann jederzeit über die Geschäftsstelle oder das Mitgliederportal auf der Website widerrufen werden.

### Jahresbeitrag (bitte ankreuzen):

- 100,- €/Jahr Seniors (Prof., PD, PI, etc.)
- 80,- €/Jahr Postdocs (PhD, Dr., etc.)
- 40,- €/Jahr Studenten, Doktoranden, Mitglieder in Elternzeit oder im Ruhestand, Arbeitslose

### Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG  
IBAN: DE55 1007 0848 0463 8664 05  
BIC: DEUTDEDB110

### Einzug über Kreditkarte (VISA/Mastercard):

Kartennr.: \_\_\_\_\_

gültig bis: \_\_\_\_\_ Betrag: \_\_\_\_\_

Dreistellige Sicherheitsnr.: \_\_\_\_\_

Karteninhaber: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

### oder SEPA-Lastschriftmandat:

(Gläubiger-IdentNr: DE64NWG00001110437)

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem Konto

bei der Bank: \_\_\_\_\_

IBAN: \_\_\_\_\_

BIC: \_\_\_\_\_

einmaljährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € \_\_\_\_\_ einzuziehen und weise mein Kreditinstitut an, die von der NWG auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen.

Ort, Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

Kontoinhaber: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_