

2. Literaturübersicht

2.1 Wirkung elektromagnetischer Felder (EMF) auf biologische Systeme

Bislang ist das Wirkungsspektrum von EMF kaum abzuschätzen. Typisch ist das Auftreten heterogener Effekte auf den Organismus: Eine Vielzahl von Studien geben Hinweise, dass EMF einen gesundheitsschädigenden Einfluss auf Lebewesen ausüben können (von Klitzing, 1992; Stevenson, 1993; Warnke, 1994). Andererseits werden elektromagnetische Felder in der Therapie verschiedener Erkrankungen eingesetzt (Ottani et al., 1984; Sharrad, 1990; Salzberg et al., 1995; Trock, 2000). EMF können im Organismus sowohl Prozesse der Degeneration als auch der Regeneration bewirken, einerseits mit der Folge der Heilung aber eben auch mit der Folge einer Erkrankung, sobald die Anpassungsfähigkeit des Körpers überschritten ist. Die Forschung belegt vielfach, dass bei der Entwicklung von Erkrankungen durch Magnetfeldexposition Krebserkrankungen an erster Stelle stehen (Savitz et al., 1990; Verreault et al., 1990; Juutilainen et al., 1990; Wertheimer et al., 1995). Auch die Förderung verschiedener Gesundungsprozesse, wie Wund-, oder Knochenheilung (Sharrad, 1990; Salzberg et al., 1995) lassen auf das Eingreifen elektromagnetischer Felder in die Mechanismen der Regulation des Stoffwechsels und speziell auch der Mitose und Apoptose schließen.

Es gilt nun diese Erkenntnisse an zentralen Strukturen zu prüfen, denn die jüngste Gehirnforschung konnte belegen, dass Mitose und Apoptose von Neuronen auch im erwachsenen Gehirn von Säugern stattfinden. In einem dezidierten Gebiet des limbischen Systems, dem hippokampalen Gyrus dentatus, werden bei Nagern (Altman et Das, 1967; Cameron et al., 1993; Fei, 1995), Primaten (Seki et Arai, 1995; Gould et al., 1997) und dem Menschen (Eriksson et al., 1998) zeitlebens neue Neurone gebildet. Bei Nagern ist darüber hinaus in demselben Gebiet auch das Auftreten von Apoptose nachgewiesen worden (Cameron et Gould, 1996; Hildebrandt, 1999).

In jüngerer Zeit häufen sich Berichte, dass EMF-Exposition zu Verhaltensänderungen führt (Deryugina et al., 1996; Kolodynski et Kolodynska, 1996) und Gedächtnisleistungen beeinflussen kann (Lai, 1996; Sienkiewicz et al., 1998), die insbesondere mit den Funktionen des Hippokampus assoziiert sind. Auch die vielfachen Belege über die Beeinflussung der Zellproliferation durch EMF (Ross, 1990; Kwee et Raskmark, 1995; Scarfi et al., 1997; Schimmelpfeng et Dertinger, 1997) und gleichzeitig die Berichte über den Einsatz elektromagnetischer Felder bei der Therapie neurologischer Erkrankungen

(Sandyk, 1994; 1996) ließen mich die Frage stellen, ob die Anpassungsfähigkeit des limbischen Systems auf EMF sensibel reagiert, und ob sie die Neurogenese im Dentatus der Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*) zu verändern vermögen.

Mittlerweile hat die Forschung gezeigt, dass Frequenz und Feldstärke eine große Rolle für die biologische Wirkung von EMF spielen. Aus diesem Grund wurde die Versuchsanordnung im Institut für Umweltmedizin in Lübeck von Dr. von Klitzing für alle genutzten Einstellungen geprüft. Im Test zeigte sich, dass es sich bei den erzeugten Signalen um niederfrequent modulierte Hochfrequenzfelder handelt. Deshalb werden hier nur Studien berücksichtigt, die „niederfrequente“ oder „niederfrequent modulierte Hochfrequenzfelder“ eingesetzt haben. Bisher liegt nur sehr wenig Literatur über die *in vivo*-Beeinflussung der Zellvermehrung durch Magnetfeld-Exposition vor, und auf Gehirnebene ist dies die erste Studie überhaupt. Daher wird im Folgenden auch auf Forschungsergebnisse anderer Gebiete der Neurowissenschaften, auf *in vitro*- und epidemiologische Studien sowie auf Untersuchungen des peripheren Organismus zugegriffen.

2.1.1 EMF-Krebs-Korrelation

Das drastischste Beispiel für starke Zellproliferation im lebenden Organismus ist die Tumorbildung bei der Krebserkrankung. Einiges deutet darauf hin, dass Magnetfeld-Exposition zur Entstehung dieser Erkrankung beitragen kann. Epidemiologische Studien konnten eine erhöhte Inzidenz von Leukämie bei Kindern (Wertheimer et Leeper, 1979) und bei Erwachsenen zeigen, die im unmittelbaren Einflussbereich elektrischer Hochspannungseinrichtungen lebten (Wertheimer et Leeper, 1982). Etliche weitere Arbeiten weisen ebenfalls auf eine positive Magnetfeld-Krebs-Korrelation hin (Savitz et al., 1990; Juutilainen et al., 1990; Verreault et al., 1990; Wertheimer et al., 1995). Dies scheint insbesondere für Leukämie (Tynes et al., 1992; Alfredsson et al., 1996), Brustkrebs (Coogan et al., 1996; Kliukiene et al., 1999) und auch für Gehirntumore (Juutilainen et al., 1990) zu gelten. In anderen epidemiologischen Studien wiederum findet sich der Befund des vermehrten Auftretens von Krebs in Verbindung mit Magnetfeldexposition nicht bestätigt (Theriault et al., 1994; Adey et al., 2000). Sicher ist, dass epidemiologische Studien grundsätzlich methodische Probleme aufweisen und gerade die multifaktorielle Genese von Krebs keine Berücksichtigung findet. Die

Widersprüchlichkeit der Studien, die eine Magnetfeld-Krebs-Korrelation entweder bestätigen oder aber nicht belegen konnten, relativiert sich durch ergänzende *in vitro* und *in vivo* Laboruntersuchungen. Demnach scheinen elektromagnetische Felder im niederfrequenten Bereich nicht aufgrund einer genotoxischen Wirkung kanzerogen zu sein, sondern den Effekt eines Kanzerogens im Sinne eines Promotors oder Co-Kanzerogens zu potenzieren (Adey, 1990; Löscher et Liburdy, 1998). Des Weiteren wird in der Literatur diskutiert, dass Krebsentwicklung durch Magnetfeldexposition auch ohne vorhergehende Schädigung der DNA möglich ist und veränderte Zellmechanismen und Signalübermittlungen zu erhöhter unkontrollierter Zellproliferation führen (Löscher et Liburdy, 1998).

2.1.2 Zellhomöostase unter EMF-Einfluss

Zunächst gibt es viele Hinweise auf die Beeinflussung von *in vitro* Zellsystemen nicht neuronaler Abstammung, anhand derer deutlich wird, dass EMF in die Signaltransduktionskaskade und den Stoffwechsel von Zellen eingreifen können. Etliche Studien belegen die Beeinflussbarkeit der Zellproliferation (Ross, 1990; Kwee et Raskmark, 1995; Scarfi et al., 1997; Schimmelpfeng et Dertinger, 1997) und der Zellhomöostase (Goodman et al., 1995) durch Magnetfeldexposition. Eine Magnetfeldbehandlung von Knochenzellen in Kultur verhindert zeitweise eine durch Parathormon stimulierte Erhöhung von cAMP. Die Autoren vermuten, dass dieses Phänomen durch Hemmung der durch Parathormon stimulierten Adenylatcyklase hervorgerufen wird (Cain et al., 1987). Auch die Aktivität der Adenosin-Deaminase von Fibroblasten wird durch Magnetfeldbehandlung (60 und 0,7 mT über 24 Stunden) verringert (Katsir et al., 1998) und gegenüber einem 60 Hz-Magnetfeld ist auch die Ornithindecaboxylase von Fibroblasten empfindlich (Mullins et al., 1999). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Intensitäten des Feldes (1–20 μ T) bei gleicher Frequenz zu unterschiedlicher Erhöhung der Enzymaktivität mit annähernd sigmoidalem Verlauf führen (Mullins et al., 1999). Eine der wenigen *in vivo* Studien konnte die magnetfeldabhängige Erhöhung der Ornithindecaboxylase an Ratten bestätigen (Mevissen et al., 1995). Die Ornithindecaboxylase ist das limitierende Enzym der Polyaminbiosynthese und scheint unerlässlich für die Zellproliferation zu sein (Kaczmarek et Kaminska, 1989).

Zellproliferation und Differenzierung sind durch ein umfangreiches Netzwerk von Signaltransduktionskaskaden geregelt. Hautfibroblasten des Menschen und embryonale osteoblastenähnliche Zellen der Ratte reagieren nach einer 60-minütigen Behandlung (sinusoidales Magnetfeld, 20 Hz/7-8 mT) mit einem signifikanten Anstieg der Proteinkinase A, einem c-AMP abhängigen Enzym (Thumm et al., 1999). Neben c-AMP spielt Ca^{2+} bei der Vermittlung MF-Effekten auf Zellen eine entscheidende Rolle, wie etliche der im Folgenden aufgeführten Studien zeigen. Eine *in vitro* Studie lässt auf eine Ca^{2+} -abhängige Reaktion von HL-60 Zellen des Menschen auf ein 60 Hz/8 μT -Magnetfeld schließen. Die Transkriptionsrate von c-fos- und c-myc-Genen stieg nach 20-minütiger EMF-Behandlung signifikant an. Dieser Effekt konnte durch starke Verarmung des extrazellulären Kalziums aufgehoben werden (Karabakhtsian et al., 1994). Eine weitere Arbeit konnte den Befund einer erhöhten Transkription des c-myc Gens von HL-60 Zellen nach Magnetfeldexposition bestätigen (Lin et al., 1996). Das c-myc-Gen scheint eine obligatorische Komponente des Vertebratengenoms zu sein. C-myc mRNA ist in zur Proliferation stimulierten Zellen erhöht, das Protein kann die Transkription aktivieren (Kaczmarek et Kaminska, 1989). Das Protooncogen c-myc hat aber auch eine bedeutende Rolle bei der Induktion des Zelltodes (King et Cidlowski, 1998). Durch eine Kombination eines elektromagnetischen Feldes mit Radiofrequenz, einem hohen statischen magnetischen Feld, sowie einem zeitlich sich verändernden Magnetfeld konnte eine Erhöhung des freien Ca^{2+} im Zytosol von HL-60 Zellen hervorgerufen werden (Carson et al., 1990). Die Ca^{2+} -Oszillation von Fibroblasten, die mit einem Wachstumsfaktor stimuliert wurden, wird durch Magnetfeldbehandlung (20 Hz/8 mT) beeinflusst. Dabei ist die Reaktion der Zellen abhängig von ihrem Differenzierungsgrad (Löschinger et al., 1999). Auch die Reaktion von Lymphozyten auf Magnetfeldexposition ist abhängig vom Zellstatus (Walleczek et Budinger, 1992). Die Autoren konnten belegen, dass die Ca^{2+} -Aufnahme bei mitogenaktivierten Lymphozyten nach Magnetfeldbehandlung (30 Minuten, 3 Hz/6,5 mT) reduziert wird. In Unterschied dazu zeigt sich keine Veränderung des beobachteten Parameters bei Lymphozyten in der G_0 -Phase.

Auch die Ca^{2+} -Homöostase des **Gehirns** kann *in vivo* und *in vitro* durch Magnetfelder beeinflusst werden. So zeigt sich bei einer anästhesierten Katze eine feldinduzierte Veränderung des Ca^{2+} -Effluxes im cerebralen Kortex (Adey et al., 1982). Gehirngewebe von Küken reagiert *in vitro* auf eine mit 50 Hz modulierte 50 MHz Trägerfrequenz ebenfalls mit einem erhöhten Ausstrom von Ca^{2+} (Blackman et al., 1985). Eine Magnetfeldbehandlung von Mäusen vermag eine Morphin-induzierte Analgesie sowie

motorische Hyperaktivität zu vermindern. Die Autoren vermuten eine Ca^{2+} -abhängige Vermittlung dieses Phänomens, denn die intracerebroventrikuläre Administration von Ca^{2+} oder Ca^{2+} -Chelatoren verändert den Magnetfeldeffekt (Kavaliers et Ossenkopp, 1986).

Auf der Suche nach Magnetfelder perzipierenden Strukturen ist man darauf gestoßen, dass etliche Tiere magnetische Minerale, sog. Magnetite, im Gehirn oder im Bereich von Nervenendigungen besitzen (Kirschvink et Gould, 1981; Lohmann et Johnsen, 2000). Magnetite wurden auch im Gehirn des Menschen (Kirschvink et al., 1992), insbesondere im Hippokampus gefunden (Dunn et al., 1995). Allerdings liegen bis jetzt nur theoretische Modelle über die Signaltransduktion vor, und ein Magnetfeldrezeptor konnte noch nicht ausfindig gemacht werden. Unabhängig von den Möglichkeiten einer Perzeption von Magnetfeldern mehren sich Hinweise darauf, dass elektrische Gehirnaktivitäten, zentrale Transmittersysteme und Hormone sensitiv auf niederfrequente Magnetfelder reagieren (siehe Kap. 2.1.3).

2.1.3 Hormone, Neurone, Nervenetze und Neurotransmitter unter EMF-Einfluss

Wenig wurde bislang auf dem Gebiet der Beeinflussung der Elektrophysiologie von Neuronenverbänden durch EMF geforscht. Eine mit 8,3 modulierte 150 MHz Trägerfrequenz führte bei Nervenzellen der Weinbergschnecke (*Helix pomatia L.*) zu einer Hyperpolarisation (Kullnick et al., 1995). EEG-Ableitungen des Menschen ergeben für den Neokortex eine allgemeine kortikale Antwortbereitschaft während einer Magnetfeldbehandlung (Bell et al., 1992; Lyskov et al., 1993). Als oszillierende Gehirnstruktur scheinen insbesondere hippokampale Strukturen für eine Perturbation ihrer elektrophysiologischen Aktivität durch EMF empfindlich zu sein. Ableitungen vom Hippokampus anästhesierter Ratten zeigen eine Unterbrechung von Theta-Aktivitäten bei Behandlung mit einem 16 Hz/28,9 μT -Magnetfeld (Jenrow et al., 1998). Eine Destabilisierung der hippokampalen Theta-Rhythmen konnte auch bei *in vitro* Experimenten durch ein 1 Hz/56 und 560 μT -Magnetfeld ausgelöst werden (Bawin et al., 1996).

Von besonderem Interesse für die vorliegende Studie sind die Erkenntnisse zur Wirkung von EMF auf zentrale Neurotransmitter. Primaten wurden über 63 Tage einem elektrischen und magnetischen Feld mit 60 Hz und Intensitäten im Bereich von 3 kV/m

und 0,1 G sowie 30 kV/m und 0,9 G ausgesetzt. Die Exposition resultierte in einer Absenkung von Homovanillinsäure (Metabolit von **Dopamin**) und 5-Hydroxyindolessigsäure (Metabolit von **Serotonin**) in der Zerebrospinalflüssigkeit. Dieser Befund deutet auf einen hemmenden Einfluss des eingesetzten Feldes auf die Aktivität zentraler dopaminerger Neurone sowie die serotoninerge Aktivität im Rückenmark hin (Seegal et al., 1989). Zwei Arbeitsgruppen konnten auf zellulärer Ebene in von Nagern angelegten Zelllinien eine erhöhte Freisetzung von **Catecholaminen** nach Anwendung eines 500 Hz (Dixey et Rein, 1982), sowie eines 60 Hz (Opler et al., 1997) elektromagnetischen Feldes belegen. Mit invasiver Meßmethode konnte an Katzen eine Erhöhung der Frequenz und der Stabilität der Hintergrundimpulsaktivität von insbesondere dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra unter dem Einfluss eines 8 /20 μ T Magnetfeldes festgestellt werden (Orlova et al., 1995). Auf die akute Behandlung mit einem 60 Hz-Magnetfeld wurde ebenfalls die Beeinflussbarkeit zentraler Aktivitäten von **Acetylcholin** bei Ratten registriert. In hippokampalen und in kortikalen Geweben kam es zu einer herabgesetzten Wiederaufnahme des Neurotransmitters (Lai et al., 1993; Lai et Carino, 1999).

Die Hinweise auf eine Wirkung von EMF auf die Epiphyse sind ein wichtiges Bindeglied bei der Vermittlung von Magnetfeldeffekten auf Gehirn und Peripherie. In verschiedenen Studien wurde an Nagern durch unterschiedliche Expositionsparameter eine Änderung des epiphysären Gehaltes an **Melatonin** (Kato et al., 1994; Wilson et al., 1999) sowie eine Abweichung der Menge an im Blut zirkulierendem Melatonin inklusive der epiphysären N-Acetyltransferase (Selmaoui et Toutilou, 1995) und des Serummelatonins (Löscher et al., 1994) belegt. Andererseits bleiben nach Magnetfeldbehandlung mit 50 Hz bzw. 60 Hz bei Hamstern jegliche Effekte auf Epiphyse und Blutwerte (Truong und Yellon, 1997), beim Menschen jene auf Blutwerte aus (Selmaoui et al., 1997).

2.1.4 Lernen, Gedächtnis und Verhalten unter EMF-Einfluss

In einer epidemiologischen Studie wurde gezeigt, dass Kinder aus einer Schule in der Nähe einer Radarstation Defizite in Geschicklichkeit, Reaktionszeit, Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistungen aufwiesen (Kolodynski et Kolodynska, 1996). Die Beeinflussung der motorischen Aktivität durch Magnetfeldexposition (statisches Feld 500 μ T, alternierendes Feld 630 Hz/250 μ T und 380 Hz/250 μ T) konnte in einem Laborexperiment

an Ratten bestätigt werden. Im "open field" zeigten die Tiere nach der einstündigen Behandlung mit 630 Hz eine signifikante Erhöhung der Exploration sowie der motorischen Aktivität, dagegen explorierten die Tiere bei 380 Hz signifikant weniger (Deryugina et al., 1996).

Verhaltensexperimente mit Nagern belegen, dass speziell das über den Hippokampus realisierte räumliche Lernen nach Magnetfeldexposition beeinträchtigt wird (Lai, 1996; Sienkiewicz et al., 1998). Die Forschungsgruppe unter der Leitung von Sienkiewicz benutzte in ihrem Versuchsaufbau ein 50 Hz-Magnetfeld, die Gruppe unter Leitung von Lai ein 60 Hz/0,75 mT-Feld. Beide Arbeitsgruppen bestätigen eine erhöhte Fehlerquote im Labyrinth-Test nach 45-minütiger Magnetfeldbehandlung. Hier wird die Vorstellung des hippokampalen Systems für das weitere Verständnis der Fragestellung notwendig.

2.2 Das Hippokampale System

Die Hippokampale Formation ist Teil des Telencephalons und zählt phylogenetisch zu den älteren Kortexarealen. Im Unterschied zu neo- oder isokortikalen Gebieten des Telencephalons, die fünf- oder sechsschichtig aufgebaut sind, verfügt der Hippokampus als archikortikaler Bereich über drei Schichten. Der Hippokampus liegt als c-förmige Struktur im Schläfenlappen des Großhirns an der medialen Wand des Unterhorns der Seitenventrikel (Abb. 2.2a). Seine Längsachse, als septo-temporale Achse bezeichnet, erstreckt sich vom Nukleus septalis (septaler Pol) bis zum basalen Vorderhirn (temporaler Pol).

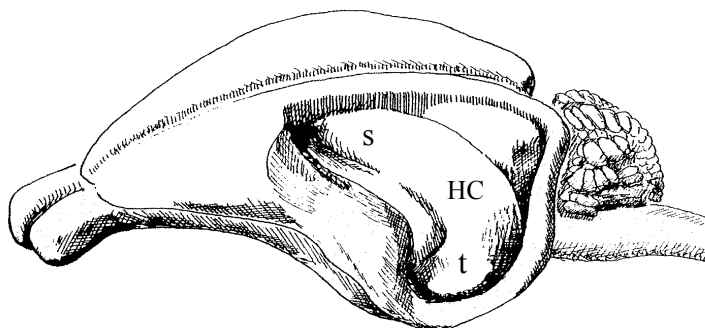


Abb. 2.2a
Lage und Form
des Hippokampus
(HC) der Ratte
(s) septaler Pol
(t) temporaler Pol
(verändert nach
Andersen, 1971).

Eine zentrale Struktur der hippokampalen Formation ist der Hippokampus proper, der auch als Cornu ammonis bezeichnet wird. Er wird in die drei Subregionen *CA1*, *CA2* und

CA3 unterteilt, die übergangslos aus einer mittleren Schicht von Pyramidenzellen bestehend, von der molekularen Schicht ihrer Dendriten begrenzt werden (Knowles, 1992). Die Hippokampusformation umfasst weiterhin den Gyrus dentatus und das Subiculum. Der Gyrus dentatus ist wie der Hippokampus dreischichtig aufgebaut. Die prominenteste Schicht ist hier das Stratum granulosum aus den dicht gepackten Somata der Körnerzellen und einigen Interneuronen. Die apikalen Dendriten der Körnerzellen bilden die dem Stratum granulosum außen angelagerte äußere Molekularschicht (Stratum moleculare). Basal der Körnerzellschicht befinden sich das Stratum subgranulare und der Hilus (Amaral et Witter, 1995). Das Stratum subgranulare enthält die germinative Zone, in der aus neuronalen Stammzellen neue Körnerzellen gebildet werden (Altmann et Das, 1965) (Abb. 2.2b).

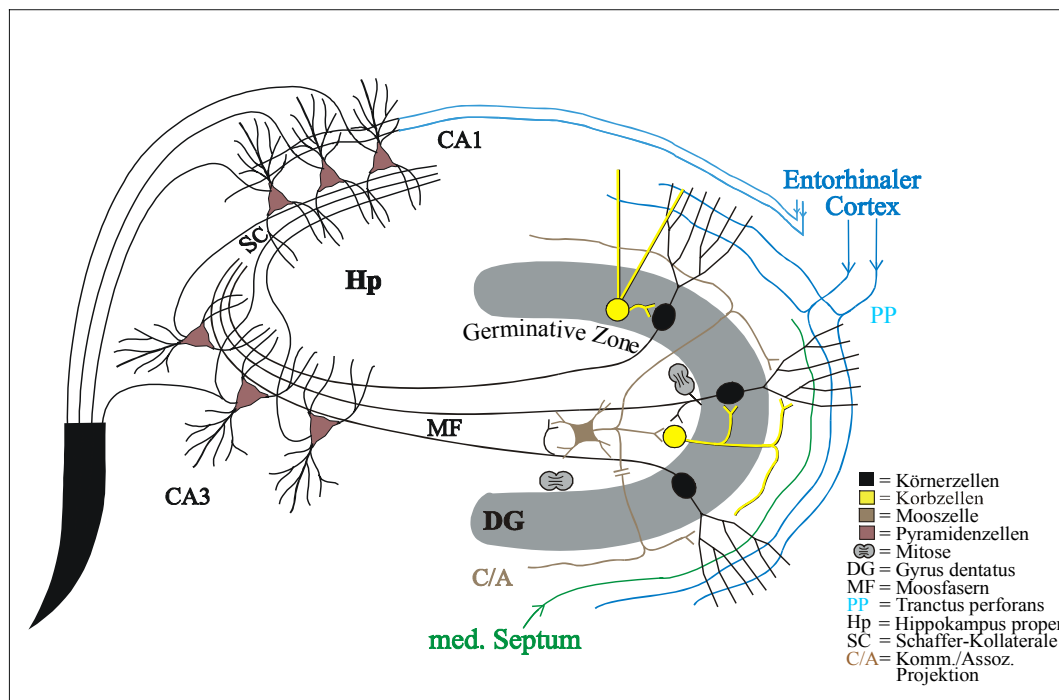


Abb. 2.2b
Schematische Darstellung der Schaltkreise im Hippokampalen System
(Teuchert-Noodt et Dawirs, 1999).

Die Verschaltungen des hippokampalen Systems stellen sich folgendermaßen dar (Abb. 2.2b): Cholinerge Afferenzen erreichen den Gyrus dentatus aus den Septumkernen des Hirnstamms. Die cholinergen Fasern terminieren an den Pyramidenzellen der CA3-Region und selektiv in molekularen Schichten (Frotscher et al., 1996). Zum anderen stammen

weitere subkortikale Afferenzen aus den aminergen Kerngebieten des Hirnstamms. Hier handelt es sich um serotoninerge Projektionen aus den Raphekernen (Mongeau et al., 1997), sowie, wenn auch nur vereinzelt, Dopaminprojektionen aus der ventralen tegmentalen Area (VTA) (Gasbarri et al., 1994). Kortikale Eingänge erhält die Hippokampusformation aus dem präfrontalen Kortex (PFC) (Chronister et White, 1975) sowie aus sekundären sensorischen und assoziativen Rindengebieten (Swanson, 1983). Diese werden im entorhinalen Kortex verschaltet und erreichen den Gyrus dentatus indirekt über den glutamatergen Traktus perforans. Glutamat spricht die im Hippokampus in hoher Anzahl präsenten N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptoren an. Die glutamatergen Fasern dieses Bündels terminieren an den Dendriten der Pyramidenzellen der CA1-Region und unabhängig davon auch an den Körnerzellen in den äußeren zwei Dritteln der Molekularschicht des Gyrus dentatus. Die Axone der Körnerzellen des Dentatus, als Moosfasern bezeichnet, stellen die einzige efferente Projektion des Dentatus dar. Sie terminieren an den Pyramidenzellen der CA3-Region (Amaral et Witter, 1995). Deren Axone sind Teil des Faserbündels des Fornix, durch den die Aktivität aus dem Hippokampus in den Papez-Kreis einfließen. Dieser Feedback-Circuit verläuft über die Corpora mamillaria zum Nucleus anterior des Thalamus, von dort zum Cingulum und über den entorhinalen Kortex zurück zum Hippokampus (Akert, 1999). Ein erweiterter prominenter Rückkopplungskreislauf verläuft über den PFC zur Hippokampusformation (Swanson, 1983; Goldman-Rakic et al., 1984) Diese limbopräfrontale Schleife steht über die meso-präfrontale Projektion unter dem Einfluss dopaminerger Aktivitäten aus der mesencephalen VTA-Region (Jay et al., 1995; Gurden et al., 1999).

Also unterliegt der Hippokampus einerseits der direkten aminergen Kontrolle über mesolimbische Projektionen, andererseits nimmt die mesolimbische Bahn über den PFC vermittelt Einfluss. Außer den genannten Aminen sind der acetylcholinerge Input aus dem Hirnstamm, sowie der glutamaterge aus dem Kortex bedeutsam. Lokal werden sämtliche Eingänge in den Gyrus dentatus von GABAergen Schaltneuronen moduliert. Es wird in dieser Studie darum gehen, die zentrale Rolle der klassischen Neurotransmitter bei der Regulation der Neurogenese unter EMF-Einfluss zu verdeutlichen.

2.3 Zur Funktion und Neuroplastizität der Hippokampusformation

Die zentrale Funktion des Hippokampus besteht in der Integration von kortikalen sensorisch-motorischen und assoziativen Leistungen sowie der Einbindung subkortikaler Einflüsse. Die unmittelbare Verknüpfung mit Anteilen des Frontal-, Parietal- und Temporallappens sowie der Amygdala lässt den Hippokampus Teil eines Systems sein, das der Generierung von Affektverhalten, Motivation und Gedächtnis dient. Während die kortikale Ansprache des Hippokampalen Systems den kognitiven Aufgaben Rechnung trägt, werden subkortikale Einflüsse dem Erkennen von Befindlichkeiten und der Modulation zugerechnet (Trepel, 1995). Aus all dem ergibt sich zwangsläufig die Forderung, dass dieses zentrale Assoziationssystem, die Hippokampusformation, hochgradig adaptionsfähig sein muss.

Auf elektrophysiologischer Ebene werden die Gedächtnisfunktionen der Hippokampalen Formation durch die Fähigkeit zur **Langzeitpotenzierung (LTP)** gewährleistet. Möglich wird dieses Phänomen durch den NMDA-Rezeptor. Wiederholte Aktivierung prä- und postsynaptischer Terminalien erhöht die Effizienz glutamaterger Synapsen, so dass auch ein schwach erregender Input eine erhöhte Transmitterfreisetzung zur Folge hat. Dieser selbstverstärkende Mechanismus kann über Tage bis Wochen anhalten (Kandel et Kupfermann, 1996).

Die jüngste Gehirnforschung entdeckte auf der weiteren Suche nach Korrelaten für die lebenslang anhaltende Lernfähigkeit einen anderen plastischen Prozess in der HF: In der germinativen Zone des hippokampalen Gyrus dentatus werden bis ins Erwachsenenalter neue Nervenzellen gebildet. Diese Tatsache wurde erstmalig durch die Arbeitsgruppe unter Leitung von Altman gezeigt (Altman et Das, 1965). Spätere Arbeiten bestätigten und erweiterten diesen Befund (Schlessinger et al., 1975; Kaplan et Hinds, 1977; Kaplan et Bell, 1983; Altman et Bayer, 1990) und konnten die subgranuläre Zone, charakterisiert durch mitotisch aktive Stammzellen, als Ort der **Neurogenese** identifizieren (Bayer, 1982; Kuhn et al., 1996).

Einiges weist darauf hin, dass eine im adulten Gehirn erfolgende Neurogenese eng mit der Lernfähigkeit eines Organismus verknüpft ist. So konnte bei Kanarienvögeln in den Gehirnzentren, die für das Erlernen des Gesanges zuständig sind, eine erhöhte Neurogenese im Frühling beobachtet werden – zu der Zeit, in der die männlichen Vögel neue Gesänge für die Partnerwerbung lernen (Nottebohm, 1981; 1984; Nottebohm et al., 1986). Die Autoren interpretieren, dass die jahreszeitlich erhöhte Neurogenese und die

dadurch bedingte neuroplastische Potenz notwendige Voraussetzungen für die Fähigkeit zum Gesangslernen darstellen. Auch für die Neurogenese im hippocampalen Gyrus dentatus von Säugetieren wird heute angenommen, dass das anhaltende Angebot neuer Neurone die strukturelle Flexibilität ermöglicht, die für hippocampus-relevante Lern- und Gedächtnisleistungen von erheblicher Bedeutung ist (Gould, 1999; Teuchert-Noodt, 2000).

Aus der Embryonalforschung ist bekannt, dass junge Neurone morphogenetisch hochaktiv sind und Rezeptoren zum Aufbau neuer synaptischer Kontakte anbieten und somit eine **Synaptogenese** morphogenetisch einleiten. Entsprechend wird die Neurogenese im Dentatus von einem weiteren sehr wesentlichen strukturplastischen Prozess begleitet – der Synaptogenese. Die Synaptogenese im Dentatus steht in Korrelation zur Neurogenese und ist gleichfalls ein zeitlebens anhaltender Prozess, wie für die Stachelmaus (Dawirs et al., 1992; Kacza, 1992) und die Wüstenrennmaus (Dawirs et al., 2000) gezeigt werden konnte. Die selektive synaptische Turnoverrate im inneren Stratum moleculare des Dentatus nähert sich nach einem exponentiellen Anstieg in der juvenilen Zeit asymptotisch einem hohen Wert. In gleichem Zeitverlauf pendelt sich die Neurogeneserate auf einem Niveau ein, das nach der Adoleszenz beibehalten wird (Dawirs et al., 2000). Die neugebildeten Neurone gliedern sich teilweise in das bestehende hippocampale Netzwerk ein, ein anderer Teil ist dem Zelltod ausgesetzt. Das parallele Auftreten von Mitose und Apoptose im Dentatus ist hinreichend bekannt und zwischen diesen beiden Prozessen besteht eine Korrelation (Cameron et Gould, 1996). Über die Regulation der Mitose und Apoptose im Dentatus des erwachsenen Gehirns ist bislang wenig bekannt. Man weiß, dass die Körnerzellen das bcl-2-Protein exprimieren. Dieses Protein wirkt hemmend auf die Apoptose (Bernier et Parent, 1998). Dem Zelltod anheim fallen Körnerzellen in der äußeren Hälfte der granulären Zone, während Neurone im Stratum subgranulare mitotisch aktiv sind (Cameron et Gould, 1996).

Die jungen Körnerzellen wandern in das Stratum granulosum ein (Rickman et al., 1987; Cameron et al., 1993; Kuhn et al., 1996), zeigen die typische Morphologie (Kaplan et Bell, 1983; Cameron et al., 1993; Seki et Arai, 1995), exprimieren neurotrophe Marker (Cameron et al., 1993; Seki et Arai, 1993) und projizieren in die Zielgebiete Hilus und CA3-Region (Stanfield und Trice, 1988; Seki und Arai, 1995). Durch das fortwährende Angebot neuer Dendriten wird eine Umorganisation des intrinsischen synaptischen Kontaktspektrums innerhalb des inneren Stratum moleculare durch Diskonnektion und Reorganisation „erzwungen“ (Teuchert-Noodt, 2000). Demgegenüber werden im äußeren

Stratum moleculare die Dendriten der Körnerzellen durch Auswachsen der Fasern des Tractus perforans in den Circuit des hippocampalen Systems offenbar laufend aufgenommen. Im Zuge dieser Um- bzw. Einbauprozesse werden vermutlich einige Neurone diskonnektiert und gehen zugrunde. Naheliegend ist die Schlussfolgerung, dass gemeinsame Interaktionen zwischen Zellvermehrung, Zelltod, Synapsenabbau und -neubildung den „Motor“ der Reorganisation im Hippokampus stellen und damit der durch limbische Funktionen geforderten Flexibilität Rechnung tragen (Teuchert-Noodt, 2000). Nachdem nun langsam die Bedeutung der Neurogenese im hippocampalen Dentatus für seine komplexen Leistungen deutlich wird und sich ein ganz neues Bild des Verständnisses neurologischer Mechanismen entwickelt, wird intensiv nach exogenen und endogenen Faktoren geforscht, die Einfluss auf die Neurogenese nehmen.

2.4 Einflussfaktoren auf die Neurogenese

Belegt werden konnte, dass exzitatorische glutamaterge Afferenzen aus dem entorhinalen Kortex modulierend in die Dynamik des Dentatus eingreifen. Die chemische oder mechanische Blockierung der NMDA-Rezeptoren führt zu einer Erhöhung der mitotischen Aktivität (Gould et al., 1994; Cameron et al., 1995). Dagegen führt die Stimulierung des exzitatorischen Inputs zu einer verminderten Mitose (Schlessinger et al., 1975; Gould et al., 1991; Cameron et al., 1995) sowie zu einer vermehrten Apoptose von Körnerzellen (Cameron et al., 1995; Sloviter et al., 1983).

Jüngste Ergebnisse der Bielefelder Arbeitsgruppe Teuchert-Noodt konnten belegen, dass das dopaminerge System Einfluss auf die Proliferation neuer Neurone im Gyrus dentatus nimmt. Der Dopamin-Agonist Methamphetamin führt zu einer abgesenkten mitogenen Aktivität (Teuchert-Noodt, 2000), wogegen die Gabe des Dopamin-Antagonisten Haloperidol eine Erhöhung der Zellproliferation bewirkt (Dawirs et al., 1998). Auch für den Neurotransmitter Serotonin konnte die Einflussnahme auf die hippocampale Neurogeneserate gezeigt werden: Eine chemische Schädigung serotoninerger Terminalien im Dentatus führt zu einer Absenkung der Proliferationsrate (Brezun et Daszuta, 1999). Des Weiteren führt die Gabe von Glukokortikoiden zu einer Reduktion der Proliferationsrate (Gould et al., 1992a; b; 1994; 1997; Cameron et Gould, 1994), während eine Adrenalektomie eine Zunahme von Mitose (Gould et al., 1992a; 1994) und Apoptose zur Folge hat (Sloviter et al., 1993a; b).

Diesen Befunden entsprechend ist eine kurze Phase psychosozialen Stresses ein ausreichender Reiz, der sich in einer verringerten hippocampalen Zellproliferation manifestiert (Gould et al., 1997). Auch die räumliche Komplexität des Habitats hat einen Einfluss auf die Neurogeneserate, so zeigt sich, dass die Aufzucht der Tiere in komplexer beziehungsweise reizarmer Umwelt einen bleibenden Einfluss auf die mitotische und apoptotische Aktivität nimmt (Keller, 2000; Keller et al., 2000). Nach restriktiver Aufzucht erleiden Rennmäuse eine suppressiven Reifung der meso-präfrontalen Dopamin-Bahn (Winterfeld et al., 1998) und erfahren in diesem Zusammenhang eine überhöhte mitotische Aktivität im Dentatus (Keller et al., 2000). Dagegen besitzen Rennmäuse die semi-natürlich aufgezogen wurden, eine höhere dopaminerge Innervation im PFC und gleichzeitig eine kontrolliert abgesenkte Proliferationsrate (Hildebrandt, 1999; Keller et al., 2000). Die deutlichen neurologischen Unterschiede zwischen restriktiv und seminatürlich aufgezogenen Versuchstiergruppen manifestieren sich in unterschiedlichen Verhaltensweisen. In vergleichenden Beobachtungen zum allgemeinen Verhalten fallen die restritiv aufgezogenen Rennmäuse durch ausgeprägte Stereotypien auf. Der Test für das PFC-relevante Arbeitsgedächtnis (Test zum verzögerten Antwortverhalten) zeigt, dass die Mäuse aus dem reizreichen Habitat Lernerfolge erzielen, wohingegen Tiere aus Käfigaufzucht diese Aufgabe nicht bewältigen (Winterfeld, 1998).