1 Einleitung

1.1 Geschichte der Entdeckung der adulten Neurogenese

Es bestehen heute keine Zweifel mehr, dass auch das adulte Gehirn in der Lage ist, neue Nervenzellen zu bilden und zu integrieren. Neben der subventrikulären Zone ist der Gyrus dentatus des Hippokampus eine neurogene Zone, in der während des gesamten Lebens Neurogenese stattfindet. Lange war die Meinung vorherrschend, dass das erwachsene Gehirn dazu nicht in der Lage sei. Diese Annahme wurde durch die Aussage Santiago Ramón Cajals, des Nobelpreisträgers von 1906, geprägt: „die Pfade dieser Nerven sind fixiert, beendet, unveränderlich. Alles kann sterben, nichts kann regeneriert werden.“ Die ersten Erkenntnisse, die dieses Dogma stürzen sollten, kamen von Joseph Altman.

Altman zeigte 1965, indem er mit radioaktiv markiertem Thymidin sich teilende Zellen darstellte, dass im Gyrus dentatus des Hippokampus neue Zellen gebildet werden (Altman and Das 1965). Seine Arbeiten weckten jedoch während der beiden folgenden Jahrzehnte wenig Interesse, zum einen, weil sie den damaligen Vorstellungen nicht entsprachen und zum anderen, weil bei seiner Methoden nicht ausgeschlossen werden konnte, dass nicht Nervenzellen sondern Gliazellen markiert wurden.

Ein Jahrzehnt später bestätigten Kaplan und Hinds Altmans Erkenntnis, indem sie die Methode der Thymidinmarkierung mit einer elektronenmikroskopischen Identifizierung der Zellphänotypen kombinierten (Hinds 1968; Hinds 1968; Kaplan and Hinds 1977).

Fernando Nottebohm erforschte das Liederlernen von Kanarienvögeln und entdeckte, dass in den dafür notwendigen Kerngebieten täglich Tausende von neuen Nervenzellen gebildet werden. Dies geschieht überdies verstärkt im Frühling, wenn die erwachsenen Kanarienvogelmännchen ihr neues Gesangsrepertoire für die sommerliche Partnerwerbung erlernen (Nottebohm 1989; Nottebohm, Alvarez-Buylla et al. 1990). Diese Erkenntnisse, die Bedeutung der neuen Nervenzellen für die Funktion des Gehirns annehmen

lassen, ließen das Interesse an der adulten Neurogenese auch bei anderen Spezies erwachen.
Dabei war die Einführung des synthetischen Thymidinanalogons BrdU (5-bromo-3´-deoxyuridin) eine wichtige methodische Entwicklung. Ebenso wie Thymidin wird es während der S-Phase des Zellzyklus in das genetische Material der Zelle eingebaut und markiert somit sich teilende Zellen und deren Nachkommen. Das in die DNS eingebaute BrdU kann mit immunhistochemischen Methoden sichtbar gemacht werden und benötigt nicht – wie radioaktiv markiertes Thymidin – autoradiographische Verfahren. Kuhn et al. kombinierten 1996 die auf BrdU basierende nicht-radioaktive Technik mit der konfokalen Lasermikroskopie. Sie lösten die bis dahin vorherrschende Methode, die Markierung der sich teilenden Zellen durch radioaktiv markiertes Thymidin ab (Kuhn, Dickinson-Anson et al. 1996). Diese erlaubte eine auch quantitative Untersuchbarkeit adulter Neurogenese in vivo und leitete den Beginn umfassender Untersuchungen ein. Innerhalb weniger Jahre konnten durch eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten die Zweifel ausgeräumt werden, dass im erwachsenen Gehirn zwei neurogene Regionen fortbestehen, die subgranuläre Zone (SGZ) des Gyrus dentatus hippocampi und die subventrikuläre Zone (SVZ). Die persistierende Neurogenese konnte bisher in jeder Säugetierspezies, einschließlich der Primaten, bestätigt werden (Eriksson, Perfilieva et al. 1998; Gould, Reeves et al. 1999; Kornack and Rakic 1999; Kornack and Rakic 2001)

1.2 Die Regulation adulter Neurogenese

Die Zellneubildung im Gyrus dentatus hippocampi ist kein stabiles Geschehen, sondern durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflussbar. Die Regulation adulter hippokampaler Neurogenese in vivo lässt sich in drei große, sich überlappende Kategorien einteilen:

1. Die physiologische Regulation

- Die Neubildung von Nervenzellen geschieht während des ganzen Lebens, nimmt jedoch mit dem Alter ab (Kuhn, Dickinson-Anson et al. 1996). Der altersabhängige Rückgang der Neurogenese ist zum Teil auf einen Anstieg des Corticosteroidspiegels zurückzuführen. So zeigen alte Ratten, denen die Nebennieren entfernt wurden, eine Neurogeneserate, die derjenigen junger Ratten entspricht. (Cameron and McKay 1999).
- Dass Stress die Neurogenese verringert, konnte sowohl bei Nagetieren (Tanapat, Galea et al. 1998) als auch bei Primaten (Gould, Tanapat et al. 1998; Gould and Tanapat 1999) gezeigt werden. Da akuter und chronischer Stress auch zu einem Anstieg des Glucocorticoidspiegels führen, ist anzunehmen, dass die Effekte des Alterns und des Stresses auf die Neurogenese auch auf den Anstieg der Corticosteroide zurückzuführen ist.
- Besonders bei Vögeln finden sich saisonabhängige Veränderungen der Neurogeneserate (Nottebohm 1989; Nottebohm, Alvarez-Buylla et al. 1990; Scharff, Kirn et al. 2000; Nottebohm 2002).
- Tiere, die in einer reizreichen Umgebung leben, in der sie mehr Lernerfahrungen motorischer, visueller, auditiver, sozialer und exploratorischer Natur machen können, haben eine gesteigerte adulte Neurogeneserate (Barnea and Nottebohm 1994; Kempermann, Kuhn et al. 1997; Kempermann, Kuhn et al. 1998; Nilsson, Perfilieva et al. 1999; van Praag, Kempermann et al. 1999; Kempermann, Gast et al. 2002).
- Auch körperliche Aktivität steigert die Neurogeneserate (van Praag, Christie et al. 1999; van Praag, Kempermann et al. 1999).
- Die adulte Neurogenese unterliegt einer natürlichen Variation, abhängig vom genetischen Hintergrund (Kempermann, Chesler et al. 2006).

2. Die Regulation durch pathologische Einflüsse

- Epileptische Anfälle sind der stärkste Stimulus adulter Neurogenese. Im Tiermodell zeigt sich diese Stimulation bei verschiedenen Methoden der Induktion epileptischer Aktivität wie direkter elektrischer Stimulation oder Applikation chemokonvulsiver Substanzen (Bengzon, Kokaia et al. 1997; Buckmaster and Dudek 1997; Parent, Yu et al. 1997; Parent, Janumpalli et al. 1998; Scharfman, Goodman et al. 2000; Scharfman, Sollas et al. 2003) .
- Globale und fokale zerebrale Ischämien und auch eine mechanische Verletzung des Gehirns führen zu einer Steigerung der Neubildung von Nervenzellen (Jin, Minami et al. 2001; Zhang, Zhang et al. 2001).
- In Tiermodellen für affektive Störungen konnte eine Verminderung adulter Neurogenese während depressionsartiger Zustände gezeigt werden. Dies könnte auf den Einfluss eines erhöhten Cortikosteroidspiegels im Rahmen einer gestörten Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse zurückzuführen sein. Interessanterweise konnte jedoch gezeigt werden, dass für eine effektive anxiolytische Therapie mit dem Antidepressivum Fluoxetin, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), adulte Neurogenese notwendig ist (Santarelli, Saxe et al. 2003). Die Zusammenhänge zwischen Depression und Neurogenese sind aber noch weitgehend unklar und werden zur Zeit kontrovers diskutiert (Kempermann and Kronenberg 2003; Henn and Vollmayr 2004; Malberg 2004).
- Serotonin ist ein starker positiver Regulator der adulten hippokampaler Neurogenese (Brezun and Daszuta 1999; Brezun and Daszuta 2000) und Medikamente (wie Antidepressiva), die den Serotoninspiegel anheben, führen zu einem Anstieg der Neurogeneserate (Malberg, Eisch et al. 2000).

3. Neben Serotonin beeinflussen eine Vielzahl anderer chemischer Komponenten wie Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter, Hormone und Medikamente die Regulation der adulten hippokampalen Neurogenese.

1.3 Die Integration neuer Zellen in den adulten Hippokampus

In der SGZ, dem Grenzbereich zwischen Körnerzellschicht des Gyrus dentatus und dem Hilus, bestehen unterschiedliche Vorläuferzellen fort. Diese Gegend ist stark vaskularisiert, und eine enge Nachbarschaft zwischen Stammzellen und Blutgefässen wurde beschrieben (Palmer, Willhoite et al. 2000). Es gibt dort nicht nur einen Typus der Vorläuferzelle, sondern vielmehr eine Sequenz teilungsfähiger Zellen, die sich in Morphologie, der Expression von Markerproteinen und elektrophysiologischen Eigenschaften unterscheiden:
1.) radiärglia-artige Vorläuferzellen, die „Typ-1 Zellen“ genannt werden,
2.) Nestin-exprimierende “Typ-2a Zellen”, ohne gliale Eigenschaften,
3.) Doublecortin-positive, Nestin-negative “Typ-2b Zellen”.

Die sich selten teilenden Typ-1 Zellen wurden als Stammzellen dieser Region identifiziert (Seri, Garcia-Verdugo et al. 2001). Durch asymmetrische Zellteilung bringen sie Tochterzellen des Vorläuferzelltyps 2 hervor. Typ-2 Zellen können in Doublecortin-negative Typ 2a - und Doublecortin-positive 2b Zellen unterteilt werden (Kronenberg, Reuter et al. 2003). Die Teilungsrate dieser verschiedenen teilungsfähigen Zelltypen unterscheidet sich, und dies scheint ein wichtiger Bestandteil der Regulation der adulten Neurogenese zu sein.

Verschiedene Regulatoren beeinflussen die Neurogenese auf unterschiedlichen Stufen der Entwicklung. Während unter Normalbedingungen und während einer physiologischen Stimulierung durch körperliche Aktivität vorwiegend Typ-2a Zellen proliferieren (Kronenberg, Reuter et al. 2003), werden nach Kainat-Applikation vermehrt Typ-3 Zellen zur Teilung angeregt (Jessberger, Römer et al. 2005). Die reizreiche Umgebung hingegen erzielt ihren Effekt auf die

Nettoneurogenese weniger auf Ebene der Vorläuferzellen, sondern vielmehr während späteren Entwicklungsstadien, da sie das Überleben der jungen Zelle fördert. Die reifende Körnerzelle durchläuft ein Stadium der Expression von Calretinin (Brandt et al., 2003). Es wird angenommen, dass in diesem Entwicklungszustand auch ein Großteil der morphologischen Reifung geschieht. Die Zellen bilden einen Dendritenbaum aus, der in die Molekularschicht reicht, und sie senden ein Axon aus, welches erst in den Hilus hinein und dann entlang des Moosfasertraktes nach CA3 wächst (Stanfield and Trice 1988; Seki and Arai 1993; Hastings and Gould 1999; Markakis and Gage 1999). Zu Beginn dieser Differenzierung wandern die jungen Körnerzellen in die Körnerzellschicht ein. Die morphologische Entwicklung wird begleitet durch eine Sequenz der Expression von Proteinen, die für die Entwicklung der Zelle von Bedeutung sind. So exprimieren die Zellen erst Markerproteine unreifer Nervenzellen wie Doublecortin oder PSA-NCAM, später werden diese durch die Expression von Markern reifer Körnerzellen wie NeuN oder Calbindin abgelöst (Mullen, Buck et al. 1992; Kuhn, Dickinson-Anson et al. 1996; Pleasure, Collins et al. 2000; Brandt, Jessberger et al. 2003). Jungen Zellen lassen sich über ihre Immunreaktivität und Form typisieren, dabei können Informationen über ihren Entwicklungszustand und in zunehmendem Maße auch über ihr Verhalten und ihre Funktion gewonnen werden. Die molekularen Mechanismen, die steuern, ob eine neu geborene Zelle überlebt und ob sie sich auch funktionell in die bestehenden Netzwerke integriert, sind bisher weitgehend unbekannt.

1.4 Die Morphologie des Hippokampus

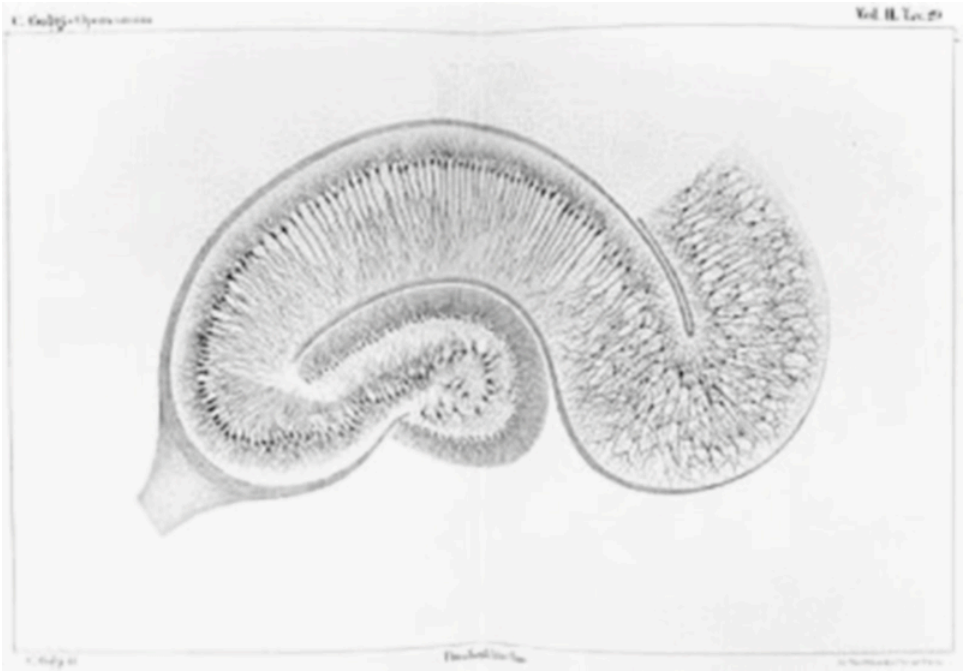

Abb. 1: Eine vom italienischen Nobelpreisträger Camillo Golgi angefertigte Zeichnung des, mit der von ihm entwickelten Silbernitratfärbung gefärbten, humanen Hippokampus (aus Golgi Opera Omnia, 1903).

Die Körnerzellen des Gyrus dentatus bilden unmyelinisierte Axone aus, die Moosfasern genannt werden. Diese reichen von den Körnerzellschicht in den Hilus. Im Hilus bildet jede Moosfaser, bevor sie die Cornu ammonis Region 3 (CA3) erreichen, mehrere dünnere Kollateralen aus (Claiborne, Amaral et al. 1986; Seki and Arai 1991). Im Hilus, auch polymorphe Schicht genannt, bilden sie synaptische Kontakte mit Mooszellen, Korbzellen und anderen Zellen (Seroogy, Seress et al. 1983; Ribak, Seress et al. 1985; Scharfman, Kunkel et al. 1990). Wenn die Moosfasern den Hilus verlassen, erstrecken sie sich zum Großteil als suprapyramidales Bündel im Stratum lucidum der Region CA 3 (Claiborne, Amaral et al. 1986). Eine kleinere Anzahl der Axone erstreckt sich, besonders in Nähe des Gyrus dentatus, als infrapyramidales Bündel innerhalb der Pyramidenzellschicht und im Stratum oriens.

Die suprapyramidalen Moosfasern bilden synaptische Kontakte mit den apikalen, die infrapyramidalen Moosfasern vorwiegend mit den basalen

Dendriten der Pyramidenzellen in CA3 (Blackstad, Brink et al. 1970). Hierbei kann eine Moosfaser mit bis zu 37 Synapsen eine einzelne CA3-Pyramidenzelle kontaktieren (Chicurel and Harris 1992). In ihrem Verlauf bildet eine Moosfaser nur mit 11 bis 18 Pyramidenzellen Kontakte. Eine Pyramidenzelle erhält Information von ungefähr 50 Körnerzellen (Claiborne, Amaral et al. 1986). Körnerzellen haben in diesem Netzwerk eine bedeutende Position inne, die Aktivität der Pyramidenzellen zu beeinflussen.

Der vorrangige Neurotransmitter der Moosfasern ist der exzitatorische Transmitter Glutamat (Storm-Mathisen and Fonnum 1972). Einige Moosfasern verwenden aber auch Opiate wie Dynorphin und Enkephalin (Gall, Brecha et al. 1981; Gall 1984; van Daal, Jenks et al. 1991) und auch Immunreaktivität für GABA konnte gefunden werden (Sloviter, Dichter et al. 1996). GABAerge Transmission spielt besonders während früher Entwicklungsstadien von Körnerzellen, bei deren Integration in das hippokampale Netzwerk, eine entscheidende Rolle (Deisseroth and Malenka 2005; Ge, Goh et al. 2005; Overstreet Wadiche, Bromberg et al. 2005; Wang, Kempermann et al. 2005). Die Vielzahl der Transmittersysteme, in welche die Moosfasern als Schaltstelle zwischen Körnerzelle und Ammonshorn eingebunden sind, bezeugt die Komplexität der Möglichkeiten, die hippokampale Aktivität zu beeinflussen.

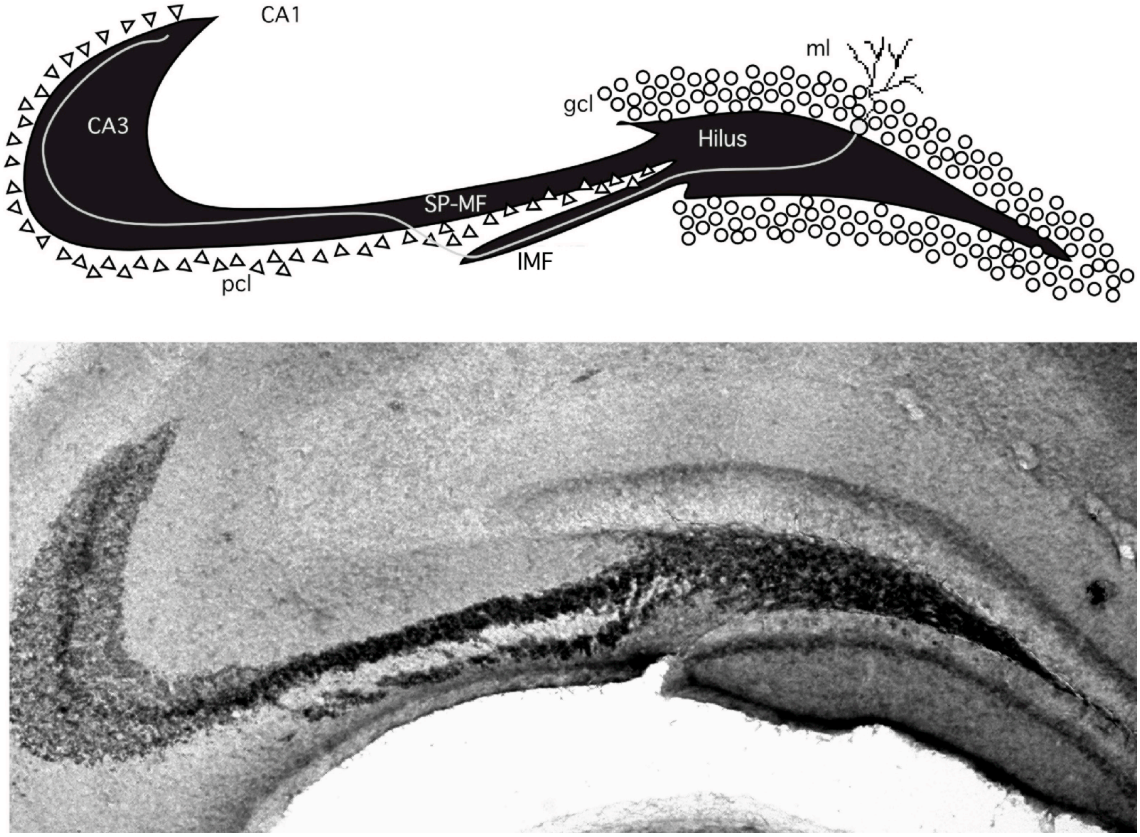

Abb.2: Die obere Abbildung zeigt eine schematische Abbildung des Gyrus dentatus mit der Körnerzellschicht (GCL), in deren Grenzbereich zum Hilus, der subgranulären Zone (SGZ), eine neugeborene Nervenzelle mit ihren Fortsätzen. Das Axon erstreckt sich erst entlang der infrapyramidalen Moosfaserprojektion (IMF) und wechselt dann durch die Pyramidenzellschicht (PCL) in die suprapyramidale Moosfaserprojektion (SP-MF). Die untere Abbildung zeigt eine immunhistochemische Färbung des synaptischen Vesikelproteins Synaptoporin. Durch das Vorkommen dieses Proteins in den Axonen der Körnerzellen lässt sich der Moosfasertrakt deutlich visualisieren.

1.5 Die Funktion des Hippokampus

Der Moosfasertrakt bildet mit dieser Verbindung von Körnerzellen des Gyrus dentatus mit Pyramidenzellen der CA3 Region eine Station im 1971 von Per Andersen beschriebenen „tri-synaptic circuit“ (Andersen, Bliss et al. 1971). In diesem Schaltkreis bildet der entorhinale Cortex den Ausgangspunkt. Über ihn

erreicht ein Großteil der sensorischen Information den Hippokampus. Die Axone der Neurone des entorhinalen Cortex bilden den Tractus perforans. Dieser durchdringt das Subiculum und ein Großteil der Axone endet in der Molekularschicht des Gyrus dentatus, wo sie synaptische Kontakte mit den Dendriten der Körnerzellen bilden. Die Körnerzellen der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus bilden die nächste Station in dieser Folge der Verbindungen. Wie beschrieben kontaktieren Axone der Körnerzellen (Moosfasern) Pyramidenzellen der CA3 Region. Die CA3 Pyramidenzellen wiederum projizieren entlang des Ammonshorns zu Pyramidenzellen in CA1. Diese Verbindung zwischen Pyramidenzellen von CA3 und CA1 wird „Schaffer-Kollateralprojektion“ genannt. Die CA1 Pyramidenzellen senden wiederum Verbindungen zurück zum Subiculum und zum entorhinalen Cortex und schließen damit den Schaltkreis.

Auf diesem Wege kann Information, die den entorhinalen Cortex aus einem bestimmten Rindengebiet erreicht, die hippokampale Formation durchqueren und anschließend wieder in Rindengebiete zurückbefördert werden. Bei dieser Durchquerung finden Veränderungen statt, die eine Speicherung der Information im Langzeitgedächtnis ermöglichen.

Auch wenn noch nicht genau bekannt ist, wie Information verändert wird, während sie den Hippokampus durchquert, konnten 1972 Terje Lømo und Tim Bliss zeigen, dass der Tractus perforans aktivitätsabhängig plastische Veränderungen erfährt, die heute als Langzeitpotenzierung bezeichnet werden (Bliss and Lømo 1973). Die Entwicklung molekularbiologischer und molekulargenetischer Methoden machte es möglich, die Vorgänge innerhalb einzelner Neuronen zu untersuchen. In der Region CA 1 wird Langzeitpotenzierung durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren durch Glutamat induziert und es wurde gezeigt, dass durch eine pharmakologische Blockierung der NMDA-Rezeptoren nicht nur die Langzeitpotenzierung, sondern auch die Speicherung von Gedächtnisinhalten verhindert wurde (Morris, Anderson et al. 1986). Der Hippokampus ist dabei nicht der langfristige Speicher des Gedächtnisses, sondern vielmehr ein Prozessor, der eine aktive Filterfunktion ausübt und somit vielmehr ein Tor zum Gedächtnis darstellt. Der Moosfasertrakt

und die anschließende Region CA3 stellen in diesem hippokampalen Prozessor eine Engstelle dar.

Die Bedeutung des Hippokampus bei der Speicherung von Informationen im Langzeitgedächtnis wurde schon 1957 erkannt. Scoville und Milner beschrieben eindrucksvoll den Patienten H.M., dessen mediale Strukturen des Temporallappens beidseits neurochirurgisch reseziert wurden, um seine schwere Epilepsie zu therapieren. Im Anschluss an die Operation litt der Patient an einer schweren anterograden Amnesie. Er vergaß ein Ereignis, sobald er seine Aufmerksamkeit auf ein anderes lenkte. Dadurch war er unfähig, sich an Episoden und Ereignisse, die nach der Operation auftraten, zu erinnern. Erinnerungen an Ereignisse lange vor der Operation und andere intellektuelle Leistung blieben jedoch unbeeinträchtigt (Scoville and Milner 1957).

Schädigungen des Hippokampus führen auch beim Tier zu schweren Gedächtnisbeeinträchtigungen. Durch eine Vielzahl von Verhaltenstests lassen sich im Tiermodell bestimmte Funktionen des Gehirns gezielt untersuchen. Ein Standardtest zur Untersuchung des räumlichen Gedächtnisses bei Nagetieren ist der „Morris Wasserlabyrinthtest“ (Morris, Garrud et al. 1982; Morris 1984). Bei diesem Test wird die Maus oder Ratte in einen Pool gesetzt, der mit getrübtem Wasser gefüllt ist. In einem Quadranten des Beckens befindet sich, unsichtbar für das Tier, eine Plattform direkt unter der Wasseroberfläche, auf die sich das Tier retten kann. Um sich den Ort der Plattform zu merken, kann sich das Nagetier im Raum orientieren. Tiere mit einer Läsion des Hippokampus sind bei dieser Aufgabe stark beeinträchtigt und lernen die Position der Plattform nicht, so dass sich weder die Suchstrecke noch die Zeit bis zum Erreichen der Plattform im Laufe des Trainings verkürzen.
Es wurde gezeigt, dass die Pyramidenzellen des Hippokampus so genannte „place cells“ sind. Dies bedeutet, dass im Hippokampus die räumlich Außenwelt in Form einer kognitiven Landkarte im Hippokampus repräsentiert wird. So feuert eine bestimmte Pyramidenzelle nur dann, wenn sich der Kopf des Tieres an einer bestimmten Stelle im Raum befindet. Wird das Tier nun in eine neue

Umgebung gebracht, entwickelt das Tier innerhalb von Minuten eine neue interne Repräsentation des Raumes, die auch normalerweise während mehrer Tage stabil bleibt. Wird ein Tier in eine bereits bekannte Umgebung gesetzt, so werden wieder dieselben Zellen wie beim letzten Aufenthalt in bestimmten Bereichen des Raumes aktiv (O'Keefe 1976).

1.6 Zusammenhänge zwischen der Morphologie des Moosfasertraktes und dem Verhalten

Die Bedeutung des Hippokampus für die Verarbeitung räumlicher Information zeigt sich interessanterweise auch in der Morphologie des Hippokampus. So haben Vögel und kleine Säugetiere, die durch Verstecken von Nahrung an unterschiedlichen Orten Nahrungsvorräte anlegen und somit auch ihr räumliches Erinnerungsvermögen besonders in Anspruch nehmen, einen zur Gehirn- und Körpergröße relativ größeren Hippokampus (Lee, Miyasato et al. 1998).

In manchen Spezies nimmt das hippokampale Volumen saisonabhängig in Jahreszeiten zu, in denen räumliches Erinnerungsvermögen besonders erforderlich ist (Smulders, Sasson et al. 1995). Zusammenhänge zwischen hippokampalem Volumen und räumlichem Gedächtnis konnten auch beim Menschen gefunden werden. Maguire et al. konnten zeigen, dass Londoner Taxifahrer einen größeren posterioren Hippokampus haben als Kontrollpersonen. Die Größe korrelierte zudem noch mit der Dauer ihrer Tätigkeit als Taxifahrer. Taxifahrer in London müssen sich einer umfangreichen Ausbildung unterziehen, in der sie lernen, zwischen Tausenden von Orten in der Stadt zu navigieren. Außerdem müssen sie, um die Lizenz zu erlangen, eine Reihe von strengen Prüfungen absolvieren, in denen diese Fertigkeiten überprüft werden (Maguire, Frackowiak et al. 1997; Maguire, Gadian et al. 2000).

Im Tiermodell fand sich bei der Untersuchung der Einflüsse der Morphologie des Hippokampus auf dessen Funktion und damit auf das Verhalten, dass auch feine Unterschiede in der Morphologie des Moosfasertraktes mit dem Verhalten

des Tieres und somit auch mit dem Abschneiden in unterschiedlichen Verhaltenstests korrelieren.
Diese Korrelationen von Morphologie und Verhalten zeigten sich unter anderem zwischen der Größe der infrapyramidalen Moosfaserprojektion (IMF) und Hippokampus-abhängigem Lernen. Ein deutlicher Zusammenhang fand sich zwischen der Größe der IMF und dem Abschneiden in einem Test für räumliches Gedächtnis, dem so genannten Acht-Arm-Radiallabyrinth: Das Labyrinth besteht aus einer zentralen Plattform, von der sternförmig acht Arme ausgehen. Am Ende jeden Armes ist eine Futterbelohnung versteckt, die von dem hungrigen Tier eingesammelt wird. Um gut in diesem Test abzuschneiden, muss das Tier in seinem Gedächtnis behalten, welchen Arm es bereits besucht hat. Dabei orientiert es sich im Raum (Crusio, Schwegler et al. 1987; Schwegler, Crusio et al. 1990; Crusio, Schwegler et al. 1993; Schwegler and Crusio 1995).
Auch Korrelationen mit dem Abschneiden im Morris Wasserlabyrinth konnten gezeigt werden (Schopke, Wolfer et al. 1991; Pleskacheva, Wolfer et al. 2000).
Diese Untersuchungen zeigten, dass Tiere mit größeren infrapyramidalen Moosfaserprojektionen bei diesen Tests besser abschnitten.

1.7 Die funktionelle Bedeutung der Integration neuer Nervenzellen in die bestehenden Netzwerke des Hippokampus

Da Moosfasern die Axone von Körnerzellen sind und Körnerzellen bei adulter Neurogenese neugebildet werden, ist das Ausmaß der Neubildung von Körnerzellen für die Morphologie des Hippokampus von Bedeutung.
Durch die Markierung neuer Zellen mit BrdU wurde nachgewiesen, dass bei jungen Ratten während eines Monats ein beachtlicher Anteil von sechs Prozent der Körnerzellen neu gebildet wird (Cameron and McKay 2001). Henriette van Praag konnte zeigen, dass sich die neu gebildeten Neurone nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell integrieren und dass ihre elektrophysiologischen Eigenschaften weitgehend denen reifer Körnerzellen entsprechen (van Praag, Schinder et al. 2002). Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten außerdem, dass sich in jungen Nervenzellen, leichter

als in reifen, eine assoziative Langzeitpotenzierung induzieren lässt. Dieser Mechanismus, der die synaptische Plastizität verstärkt, könnte von Bedeutung für die Bildung neuer Gedächtnisinhalte sein (Schmidt-Hieber, Jonas et al. 2004).
Die Untersuchungen von Wiskott und Kollegen an einer computerisierten Netzwerksimulation ergaben, dass durch Hinzufügen neuer Neurone zum bereits etablierten Netzwerk katastrophale Interferenz verhindert werden kann. Neue Neurone mit ihren plastischen Eigenschaften, die dem bestehenden Netzwerk hinzugefügt werden, sind somit bei der Anpassung des hippokampalen Netzwerks an Veränderungen der Umgebung von Vorteil.

Untersuchungen an verschiedenen Mäusestämmen, die sich deutlich in ihrer Neurogeneserate unterscheiden und an deren rekombinant ingezüchteten Nachkommen zeigen Korrelationen zwischen der Zahl neu gebildeter Nervenzellen und dem Erlernen der Aufgabe im „Morris Wasserlabyrinth“ (Kempermann and Gage 2002). Diese Erkenntnisse unterstützen die Theorie, dass die adulte Neurogenese Beiträge zur hippokampalen Funktion, besonders bei der Akquisition neuer Information, leistet.

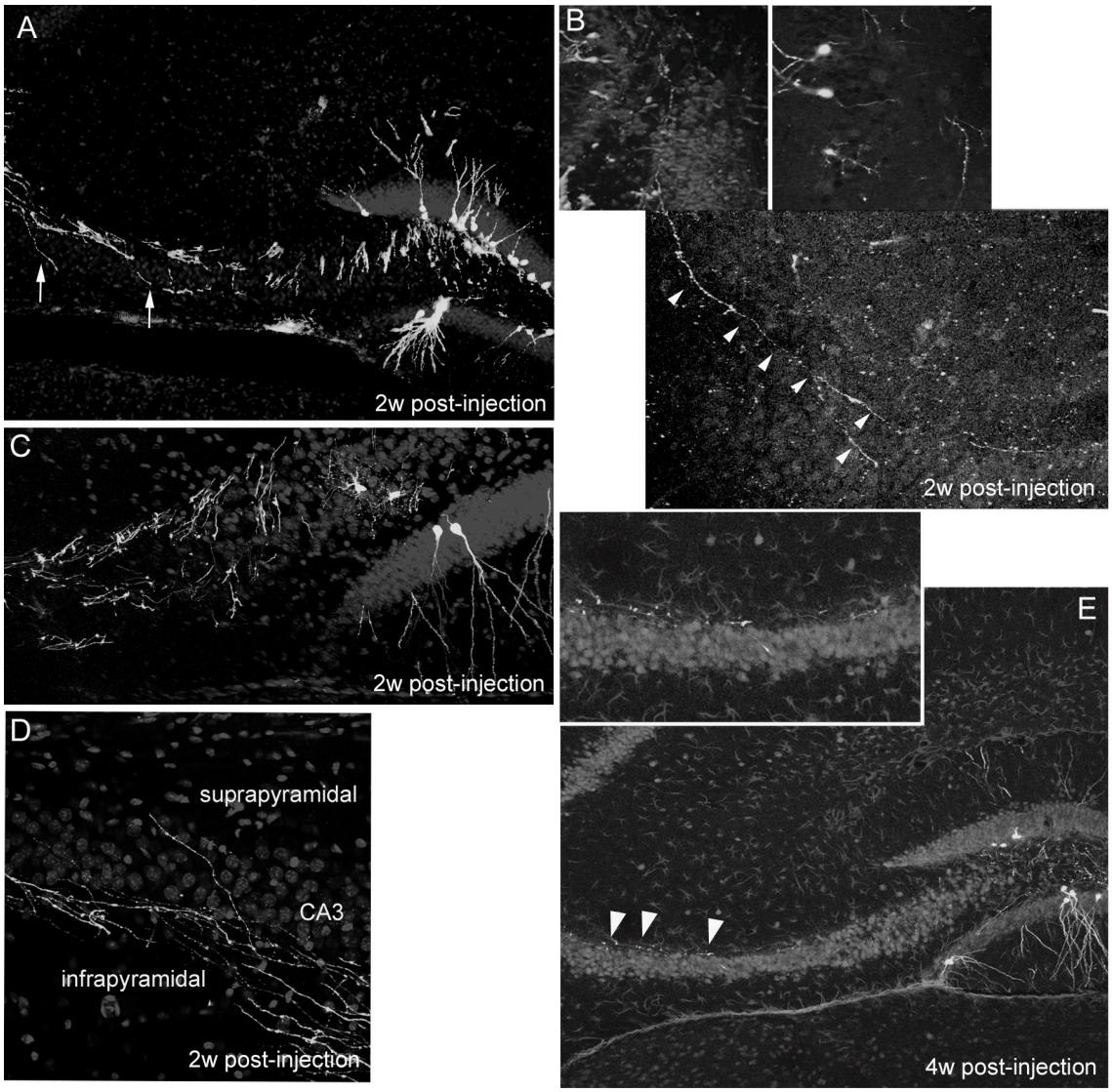

Abbildung 3: GFP-exprimierende neugeborene Körnerzellen senden ihr Axon über den infrapyramidalen Moosfasertrakt nach CA3. (A-D) 14 Tage alte Neurone, deren Struktur durch Injektion eines Retrovirus sichtbar gemacht werden konnte. (B) Dreidimensionale Rekonstruktion eines axonalen Fortsatzes eines neu geborenen Neurons. (D) Axonale Fortsätze neu geborener Körnerzellen auf ihrem Weg entlang der Pyramidenzellschicht in CA3. (E) Vier Wochen nach Retrovirus Injektion überwiegen suprapyramidal gelegen Axone. (A, C, D) grün: GFP, blau: DAPI. (B) grün: GFP, blau: DCX, rot: NeuN. (E) grün: GFP, blau: GFAP, rot: NeuN.

1.8 Fragestellung

Im adulten Hippokampus finden dynamische Prozesse statt, die die Funktion und Morphologie (siehe Abb. 3) des hippokampalen Netzwerkes beeinflussen. Besonders der Gyrus dentatus, der Entstehungsort neuer Nervenzellen und seine wichtigste Verbindung zur Region CA3 – der Moosfasertrakt – zeigen dabei eine außerordentliche Plastizität. Die Entstehung neuer Nervenzellen und deren Integration in die bestehenden Netzwerke unterliegen einer Vielzahl von Regulationsmechanismen. Die Hypothese unserer Arbeit war, dass die Moosfasern, welche von neugebildeter Körnerzellen ausgesandt werden, die Morphologie des Moosfasertraktes beeinflussen können. Wir vermuteten, dass dabei eine Unterregion des Moosfasertraktes, die infrapyramidale Moosfaserprojektion, besonders sensibel auf Veränderungen der Neurogeneserate reagieren könnte, da die Moosfasern neugebildeter Körnerzellen entlang des infrapyramidalen Traktes auswachsen. Die Integration neuer Nervenzellen könnte dadurch zur eindrucksvollen Plastizität des Moosfasertraktes beitragen.

Die Zusammenhänge zwischen adulter Neurogenese und der Morphologie des Moosfasertraktes, insbesondere des Verteilungsmusters der Axone innerhalb des Moosfaserntraktes, wurden in drei Experimenten untersucht:

- Im ersten Experiment wurde die Auswirkung einer physiologischen Stimulation adulter Neurogenese durch Leben in einer reizreiche Lebensumgebung auf die Morphologie des Moosfasertraktes untersucht.
- Im zweiten Experiment wurden die Effekte einer durch epileptische Aktivität maximal stimulierten Neurogenese auf die Morphologie des Moosfasertraktes zu verschiedenen Zeitpunkten nach Kainatapplikation untersucht.
- Im dritten Experiment wurde die Morphologie des Moosfasertraktes mehrerer rekombinant ingezüchteter

Mäusestämme (BXD-Set) und deren Progenitorstämme (C57BL/6 und DBA) untersucht.

Die Ergebnisse der morphometrischen Untersuchung konnte in Bezug zu Ergebnissen einer früheren Studie gesetzt werden, bei der die Tiere einem hippokampalen Lerntest unterzogen wurden (Kempermann and Gage 2002). Dadurch konnten untersucht werden, ob Zusammenhänge zwischen der Morphologie des Moosfasertraktes, der adulten Neurogenese und dem Abschneiden im „Morris- Wasserlabyrinth“ bestehen.