

## Stammzellen und neue Nervenzellen im erwachsenen Gehirn

Im erwachsenen Gehirn entstehen aus neuronalen Stamm- und Vorläuferzellen neue Nervenzellen. Obwohl es Stammzellen wahrscheinlich im gesamten Gehirn gibt, werden nur in zwei Hirnregionen, dem Hippocampus und im Riechsystem kontinuierlich neue Nervenzellen gebildet. Diese Nervenzellneubildung ist in einer offenbar komplexen Weise und in Abhängigkeit von »Aktivität« reguliert, was für einen engen Bezug zur Funktion des Hippocampus spricht. Erste Theorien beschäftigen sich mit der mutmaßlichen Bedeutung der Stammzellaktivität sowohl in den »neurogenen Zonen« als auch außerhalb. Und schließlich gibt es erste Vorstellungen darüber, was geschieht, wenn die normale Regulation neuronaler Stammzellaktivität gestört ist. – Die Themen der Nachwuchsgruppe der Volkswagenstiftung »Neurogene Permissivität« sind in diesem Zusammenhang: Die Identität von Stammzellen im erwachsenen Gehirn und die Frage, wie ihre unmittelbare zelluläre Umgebung bestimmt, wie sie sich verhalten; das Potential der Stammzellen, und wie aus ihnen neue Nervenzellen werden; und die Frage, welchen Beitrag dieser ganze Vorgang zur Funktion des Gehirns bei Gesundheit und Krankheit leisten könnte.

Rudolf Virchow hat die Medizin am Ende des 19. Jahrhunderts mit der fundamentalen Erkenntnis revolutioniert, dass es die einzelnen Zellen seien, die den Schlüssel zum Verständnis von normalen und krankhaften Vorgängen enthielten. Derzeit, einhundert Jahre später, vollzieht sich vor allem in den Neurowissenschaften eine Art von zweiter »Virchow'scher Wende«. Bei diesem Paradigmenwechsel stehen ganz besondere Gehirnzellen im Mittelpunkt, deren Entdeckung über die letzten Jahre hinweg mit dogmatischen Vorstellungen radikal brechen konnte und Hoffnung auf neue Behandlungsstrategien neuronaler Erkrankungen geschaffen hat.

Die Zellen, um die es geht, sind so genannte Stammzellen, genauer *neuronal* Stammzellen, da sie im Nervensystem vorkommen und aus ihnen neue Nervenzellen entstehen können. Die Definition einer Stammzelle ist erstens, dass sie selbst noch nicht darauf festgelegt ist, sich in einen ganz bestimmten Zelltyp zu entwickeln und eine spezialisierte Funktion auszuüben, sondern, zweitens, sich kontinuierlich teilt und dabei entweder wieder neue Stammzellen produziert oder aber Tochterzellen generiert, die verschiedene spezialisierte Entwicklungspfade einschlagen. Weil aus einer Stammzelle sehr verschiedene Zelltypen hervorgehen können, sagt man, sie sei »multipotent«.

Allein der Begriff »Multipotenz« hat für Laien wie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler etwas sehr Verheißungsvolles. Die Behandlung einer neurologischen Erkrankung, die sich der Multipotentialität von Stammzellen bedient, um verlorene Gehirnzellen zu ersetzen, ist eine begeisterte Vision. Nicht dass stammzellbasierte Therapien in Neurologie und Psychiatrie bereits nahe der klinischen Anwendung wären. Aber die Revolution hat sich dadurch vollzogen, dass ein solcher Ansatz als zumindest möglich erkannt werden konnte.

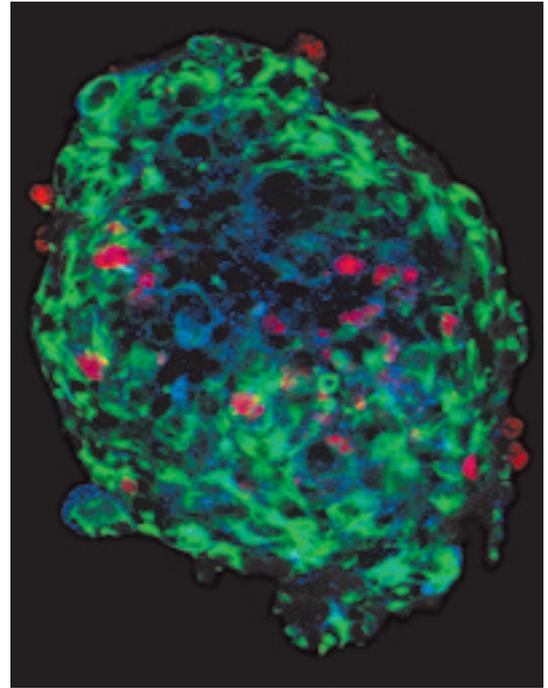


Abb. 1

Vorläuferzellen aus dem Gehirn wachsen in der Zellkultur in kugelförmigen Gebilden, den so genannten »Neurosphären«. Verschiedene Zelltypen können mit Fluoreszenzfarbstoffen sichtbar gemacht werden.

Entgegen weit verbreiteter Meinung sind Stammzellen für Neurologie und Psychiatrie aber nicht primär deshalb interessant, weil sie geeignete Zellen für zukünftig vielleicht einmal mögliche Zelltransplantationen in das Gehirn schaffen könnten. Der Einfluss der neuronalen Stammzellbiologie auf die Entwicklung von Neurologie und Psychiatrie liegt vielmehr in dem Perspektivenwechsel, den sie mit sich gebracht hat. Dieser ist demjenigen durch die Genomforschung vergleichbar: anstatt des primär deduktiven Ansatzes der klassischen biomedizinischen Forschung sehen wir uns in diesen beiden Fällen mit einer maximalen Offenheit konfrontiert. Das Wesen von Stammzellen ist ihr »Potential«; die Summe der Möglichkeiten zu zellulärer Differenzierung, die sie in sich tragen. Stammzellen sind nämlich weniger an sich medizinisch interessant als wegen der diversen differenzierten Zelltypen, die aus ihnen entstehen können. Es ist kein Wunder, dass dieses Potential die Phantasie von Wissenschaft, Öffentlichkeit und Politik sehr beflügelt hat. Das Potential der Stammzellen kommt aber nicht nur in biotechnologischen Strategien, im bewussten Beeinflussen isolierter Zellen, zum Tragen. Vielmehr führt uns die Natur selbst dauernd vor, wie das Potenzial von Stammzellen genutzt werden kann. Das bekannteste Beispiel hierfür ist das blutbildende System, bei dem theoretisch eine einzige Stammzelle ausreichte, das gesamte blutbildende Organ eines Patienten nach Knochenmarkstransplantation wiederherzustellen. Interessanterweise kommt eine solche Stammzelltransplantation praktisch ohne vorherige Manipulation der Zellen aus. Diese tun genau das, wozu sie da sind: die Bildung von Knochenmark. Deshalb nennt man das Knochenmark ein regeneratives Organ – wie auch Haut und Dünndarmschleimhaut. Dagegen galt das

Gehirn als nicht-regeneratives Organ. Dies natürlich auch sehr zu recht, da das Gehirn in der Tat nur eine sehr geringe Fähigkeit zur Selbstheilung besitzt. Genau deshalb sind viele neuropsychiatrische Erkrankungen chronisch und mit schlechter Prognose behaftet. Eine wirkliche Regeneration bleibt aus. Seit einiger Zeit aber wissen wir, dass es Stammzellen auch im Gehirn gibt. Wenn ihre Funktion dort aber nicht primär die Regeneration ist, wozu sind sie gut?

### Stammzellen im erwachsenen Gehirn

Einen Großteil unseres Wissens über neuronale Stammzellen verdanken wir Experimenten an Zellkulturen, in denen sich viele Bedingungen leicht kontrollieren lassen und die Ergebnisse sehr direkt ablesbar sind. Genauso aber, wie jemand, der etwas über Löwen lernen will und im Zoo sehr nahe an die Tiere herankommt, trotzdem für die Beantwortung mancher Fragen hinaus in »die Wildnis« muss und die Löwen in ihrer normalen Umgebung beobachten sollte, so muss man für manche Fragen – gerade die, die »natürliches Verhalten« der Zellen betreffen – neuronale Stammzellen in ihrem »Habitat« im Gehirn erforschen. Das ist das Thema der Nachwuchsgruppe der Volkswagenstiftung »Neurogene Permissivität« an der Abteilung Experimentelle Neurologie der Charité.

Im erwachsenen Gehirn gibt es zwei »neurogene Regionen«, in denen aus lokalen Stammzellen physiologischerweise neue Nervenzellen hervorgehen. Auch das ist Vielen nicht bewusst und widerspricht noch immer Lehrbuchwissen: auch das erwachsene Gehirn kann neue Nervenzellen hervorbringen. Aber es tut es nur in den besagten zwei privilegierten Regionen. Dabei handelt es sich um eine Struktur im Hippocampus, einer für Lern- und Gedächtnisvorgänge sehr wichtigen Region, und um einen Teil des Riechsystems. Stammzellen gibt es jedoch auch in anderen, den »nicht-neurogenen« Regionen des Gehirns [7]. Es ist bislang nicht klar, worin die Funktion der Stammzellen in diesen Regionen liegt. Eine interessante, aber bislang nicht bewiesene Hypothese legt zum Beispiel nahe, dass es sich bei der so genannten »reaktiven Gliose«, der Narbenbildung, die um eine Schädigung des Gehirns herum einsetzt, nicht um eine Reaktion ausgereifter Zellen, der so genannten Astrozyten (Sternzellen) handelt, sondern um eine Antwort auf der Ebene der Stammzellen.

### Die schwierige Identität der Stammzellen

Diese Astrozyten gehören zu den Gliazellen, den Nicht-Nervenzellen des Gehirns, die insgesamt zehnmal so zahlreich sind wie die viel bekannteren Nervenzellen. Stammzellen haben nun eine geheimnisvolle Beziehung

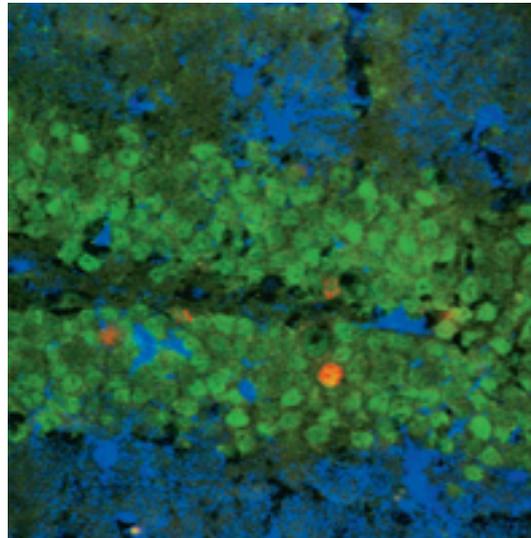
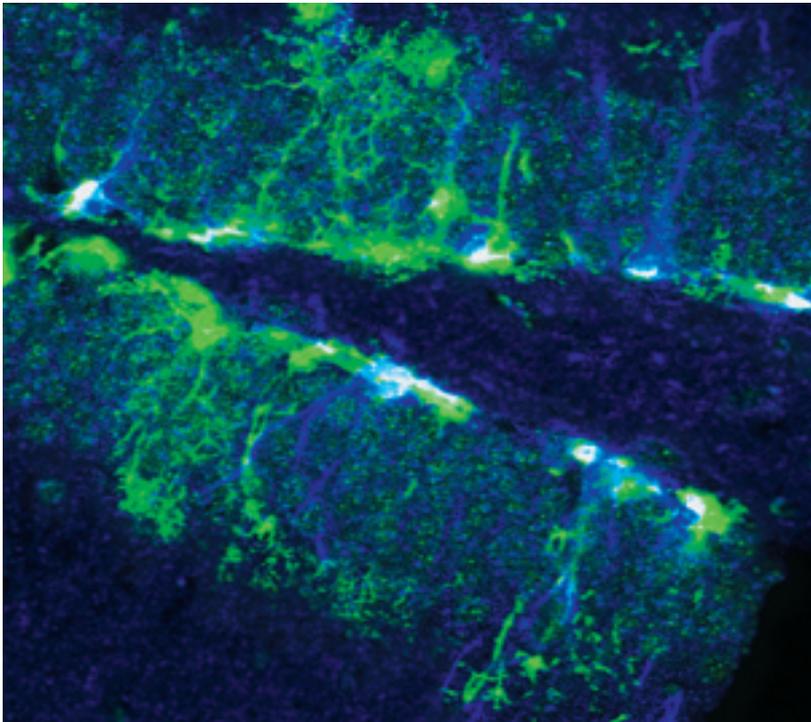


Abb. 2

Neue Nervenzellen im erwachsenen Gehirn.

Mit einer speziellen Färbemethode können einerseits neugebildete Zellen (rot) und Nervenzellen (grün) sichtbar gemacht werden. Eine Zelle ist doppelmarkiert und erscheint deshalb orange: eine neue Nervenzelle.

zu Gliazellen. Denn eine Erklärung für die Schwierigkeiten, die Stammzellen im erwachsenen Gehirn überhaupt auffindig zu machen, könnte darin liegen, dass sie mit Astrozyten verwechselt werden können, oder, wie eine radikalere These besagt, Astrozyten sind. Für diese These spricht, dass in Hippocampus und Riechhirn aus astrozytenartigen Zellen neue Nervenzellen entstehen können [10]. Man nimmt auch an, dass die »Radiärglia«, die Leitstruktur, an der während der Entwicklung neue Nervenzellen entlangwandern und ihren Platz in der Hirnrinde finden, selbst Stammzeleigenschaften hat [2]. Wir haben zeigen können, dass es im erwachsenen Hippocampus gleich mehrere Populationen von Zellen gibt, die ein für Stammzellen charakteristisches Eiweiß namens Nestin enthalten [1]. Wir nehmen an, dass es eine seltene, sich langsam teilende Stammzelle mit astrozytären Eigenschaften gibt, die eine Vorläuferzellpopulation hervorbringt, die sich ihrerseits dann viel häufiger teilt und die neuen Nervenzellen produziert. Warum ist diese Unterscheidung wichtig? Die Heterogenität von Stammzellpopulationen könnte erklären, warum Reize, die zu einer Steigerung der Nervenzellneubildung führen, auf Ebene der mutmaßlichen Stamm- oder Vorläuferzellen zu so verschiedenenartigen Antworten führen. Zum Beispiel reagiert der Hippocampus sowohl auf unspezifische oder sogar krankhafte Reize mit einer Neubildung von Nervenzellen als mit einem so natürlichen und positiven Reiz wie



*Abb. 3  
Stammzellen im erwachsenen Hippocampus, einer Hirnregion, die in Lern- und Gedächtnisvorgängen involviert ist, haben ein ungewöhnliches, bäumchenartiges Aussehen (grün). Sie sind mit den schon lange bekannten und noch immer in ihrer Funktion sehr rätselhaften Sternzellen (Astrozyten) des Gehirns verwandt.*

einem Lernstimulus. Letzteres erscheint plausibel, wenn man annimmt, dass die neuen Nervenzellen einen Beitrag zur Funktion des Hippocampus liefern. Ersteres schien zu suggerieren, dass die adulte Nervenzellneubildung ein versuchter Reparaturvorgang ist. Die neuen Nervenzellen ersetzen jedoch gar keine alten und zugrunde gegangenen. Man vermutet sogar, dass die überschießende Nervenzellneubildung, wie sie auf einen pathologischen Reiz hin erfolgen kann, ihrerseits zur Erkrankung beiträgt.

**Stammzellerkrankungen des Gehirns?**

Epileptische Anfälle beispielsweise sind ein starker Stimulus für die Nervenzellneubildung im erwachsenen Hippocampus [8]. Es ist nicht ganz klar, inwieweit die neuen Nervenzellen in diesem Fall falsche Verbindungen eingehen [9], aber es ist plausibel, dass solche Verbindungen entstehen könnten und dazu beitragen, die Anfälle zu perpetuieren.

Was geschieht ganz allgemein, wenn die Stammzellaktivität im erwachsenen Gehirn gestört ist? Für eine Reihe

von Erkrankungen wird eine mögliche Relevanz gestörter Stammzellfunktion und der Nervenzellneubildung diskutiert. Dazu gehören neben Formen der Epilepsie, bestimmte Hirntumoren, die Gliome, die von Gliazellen ausgehen, aber eben auch von Stammzellen ausgehen könnten, so unwahrscheinlich es klingen mag: die Depression und verschiedene Formen von Demenzen, inklusive dem Morbus Alzheimer. In gewissem Rahmen könnte »Neurodegeneration« also auch als ein Zuwenig an adulter Neurogenese interpretiert werden.

Vieles an diesen Hypothesen ist höchst spekulativ. Trotzdem sind sie sehr hilfreich, denn sie ermöglichen ganz neue Denkansätze. Selbst wenn sie sich in der gegenwärtigen groben Form als falsch herausstellen sollten, haben sie wichtige Forschungsimpulse geliefert. Und immerhin spricht mittlerweile einiges dafür, dass zumindest etwas Wahres an ihnen ist.

Wir vermuten, dass es eine optimale Rate der Nervenzellneubildung im erwachsenen Hippocampus gibt. In einem gesunden Hippocampus findet innerhalb dieses Bereichs auch in hohem Lebensalter noch Nervenzellneubildung statt. Wenn die adulte Neurogenese jedoch chronisch unter eine kritische Grenze fällt oder eine obere Grenze übersteigt, führt dies zu pathologischen Veränderungen.

Im normalen erwachsenen Hippocampus wird nur eine einzige Population von Nervenzellen, die Körnerzellen im so genannten Gyrus dentatus, neu gebildet. Es ist aber gezeigt worden, dass dies unter extremen Bedingungen, nämlich erstens einer lokalen Durchblutungsstörung und zweitens der massiven exogenen Zufuhr von Wachstumsfaktoren auch in einem anderen Bereich des Hippocampus möglich ist [6]. Die Stamm- und Vorläuferzellen für diese normalerweise nicht anzutreffende Form der Nervenzellneubildung stellen aber eine ganz andere Population dar als jene, die normalerweise für die Nervenzellneubildung im Gyrus dentatus verantwortlich ist. Dies spricht dafür, dass die Stammzellen der nicht-neurogenen Regionen unter bestimmten, noch kaum bekannten Bedingungen durchaus auch neue Nervenzellen produzieren können, selbst wenn sie es normalerweise nicht tun.

**Wozu sind neue Nervenzellen erforderlich?**

Im Umkehrschluss bedeuten diese Ergebnisse, dass die Stammzellaktivität unter normalen Bedingungen sehr spezifisch ist und einen sehr umschriebenen Einfluss auf die Struktur des Hippocampus nimmt. Die neuen Nervenzellen reifen zu Körnerzellen heran, die sich nach einer Reifezeit von mehreren Wochen nicht mehr von den benachbarten älteren Körnerzellen

unterscheiden [3, 12]. Wie bei jenen verlaufen ihre Fortsätze mit dem so genannten Moosfasertrakt zur nächsten Umschaltstation. Just dieses Faserbündel ist eine Engstelle in der Verschaltung zwischen den Nervenzellen des Hippocampus. Möglicherweise ist es für die Funktion des Hippocampus nützlich, wenn diese Verbindung so eng wie möglich, aber gerade so stark wie nötig ist. Unsere Hypothese ist nun, dass die Nervenzellneubildung die Stärke der Moosfaserverbindung optimiert [4]. Adulte Neurogenese würde also dem Hippocampus erlauben, die Stärke der Moosfaserverbindung den »normalerweise« erlebten Herausforderungen anzupassen.

Diese Herausforderungen liegen in der Bildung des Langzeitgedächtnisses. Alle Gedächtnisinhalte, die wir Menschen in Worte ausdrücken können (das »deklarative Gedächtnis« im Unterschied zu erlernten komplexen Handlungen wie Zähneputzen, die schwer zu beschreiben, aber einfach zu tun sind), müssen für ihre Langzeitspeicherung durch den Hippocampus hindurch. Die Information wird dort verarbeitet und, wie man sagt, »konsolidiert«. Dabei ist unklar, was dort genau mit ihr passiert. Interessant aber ist, dass diese komplexe Aufgabe von vergleichsweise sehr wenigen Nervenzellen gemeistert wird. Da der Hippocampus als »Tor zum Gedächtnis« bezeichnet wird, haben wir unsere Hypothese, welche Funktion adulte Neurogenese in diesem Zusammenhang haben könnte, die »Torhüter-Hypothese« genannt: adulte Neurogenese steuert aktivitäts- und funktionsabhängig neue Nervenzellen als Torhüter am Tor zum Gedächtnis bei.

Eine komplexe Lebensumgebung steigert die Nervenzellneubildung nicht nur akut, sondern auch chronisch, so als würde auch das Potential zur Neurogenese einer dauerhaft höheren Herausforderung angepasst [5]. Wir wissen noch nicht, warum nur der Hippocampus und das Riechhirn von den Möglichkeiten adulter Neurogenese Gebrauch machen. Für Speicherareale des Gehirns könnte gelten, dass eine derartige Plastizität gar nicht erwünscht ist, da sie zu instabilen Verschaltungen führt. Auf der Ebene von »Prozessoren«, wie dem Hippocampus, könnte das ganz anders aussehen. Hier könnte die strategische Plastizität durch neue Nervenzellen ein Vorteil sein. An relativen Engpässen im Netzwerk, wie sie der Hippocampus darstellt, ist auch die relative Wirksamkeit einzelner neu eingefügter Nervenzellen am größten. Das würde erklären, warum schon die relativ niedrige Rate an Nervenzellneubildung, die wir im erwachsenen Gehirn sehen, funktionelle Konsequenzen haben könnte. Es käme nicht auf die Masse an, sondern auf die Qualität. Die neuen Nervenzellen würden »strategisch« einge-

baut. So interessant diese Hypothese für die Erforschung des Hippocampus ist, so sehr kann man sie auch als Dämpfer für Erwartungen betrachten, durch Stammzelltherapien leicht »Ersatznervenzellen« bereitzustellen.

**Warum ist »Aktivität« gut für das Gehirn?**

Wie beschrieben, vermuten wir, dass die Nervenzellneubildung in einem optimalen Bereich reguliert werden muss. Verblüffenderweise steigert körperliche Aktivität die Nervenzellneubildung im erwachsenen Hippocampus [11]. Ist dies die zelluläre Grundlage der lateinischen Weisheit *mens sana in corpore sano*? In

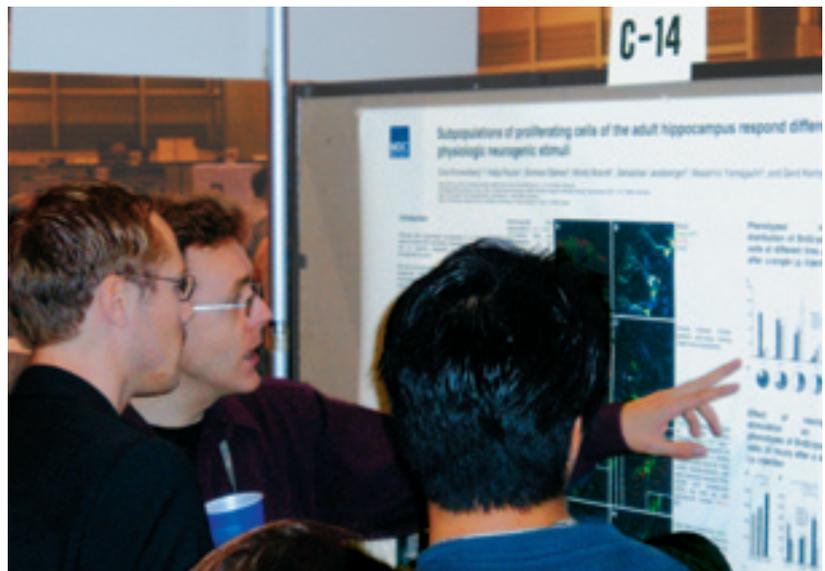


Abb. 4  
Dr. Golo Kronenberg diskutiert seine Befunde am Poster auf der Jahrestagung 2003 der Society for Neuroscience in New Orleans.

der Tat sprechen epidemiologische Daten dafür (und es entspricht auch dem gesunden Menschenverstand), dass körperliche und geistige Aktivität »gut für das Gehirn« sei. Aktive Menschen haben ein etwas reduziertes Risiko, neurodegenerative Erkrankungen zu bekommen. Und nach einer Schädigung des Gehirns profitieren viele Patienten auch geistig von der Krankengymnastik. Warum aber ist das eigentlich so? Und wie funktioniert es? Unsere Hypothese ist, dass körperliche Aktivität durch eine ganz unspezifische Regulation das Potential für Nervenzellneubildungen erhöhen könnte. Und außerhalb »neurogener Zonen« in anderer Weise in das eingreift, was man »zelluläre Plastizität« nennt: die dauernde Anpassung der Hirnstruktur an funktionelle Gegebenheiten und Bedürfnisse.



**PD Dr. Gerd Kempermann**

Jg. 1965, studierte Medizin in Köln und Freiburg und war von 1995–98 Postdoktorand am Salk Institute in La Jolla, U.S.A. Seit 2000/2001 leitet er die Nachwuchsgruppe »Neurogene Permissivität« der Volkswagenstiftung an der Charité und die Arbeitsgruppe »Neuronale Stammzellen« am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin-Buch.

**Kontakt**

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch  
Robert-Rössle-Str. 10  
D-13125 Berlin  
Tel.: +49 30 9406-2362  
Fax: +49 30 9406-3814  
E-Mail:  
gerd.kempermann@mdc-berlin.de

**Literatur**

[1] *Filippov, V. / Kronenberg, G. / Pivneva, T. / Reuter, K. / Steiner, B. / Wang, L.P. et al.* (2003): Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes. *Mol Cell Neurosci*;22: in press.  
[2] *Gotz, M. / Hartfuss, E. / Malatesta, P.* (2002): Radial glial cells as neuronal precursors: a new perspective on the correlation of morphology and lineage restriction in the developing cerebral cortex of mice. *Brain Res Bull*;57(6):777–88.  
[3] *Jessberger, S. / Kempermann, G.*: Adult-born neurons mature into activity-dependent responsiveness. *Eur J Neurosci* 2003: in press.  
[4] Kempermann, G. (2002): Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*;22(3):635–8.  
[5] *Kempermann, G. / Gast, D. / Gage, F.H.* (2002): Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol*;52(2):135–43.  
[6] *Nakatomi, H. / Kuriu, T. / Okabe, S. / Yamamoto, S. / Hatano, O. / Kawahara, N. et al.* (2002): Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell*;110(4):429–41.

[7] *Palmer, T.D. / Markakis, E.A. / Willhoite, A.R. / Safar, F. / Gage, F.H.* (1999): Fibroblast Growth Factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J. Neurosci.*;19(19):8487–8497.  
[8] *Parent, J.M. / Lowenstein, D.H.* (2002): Seizure-induced neurogenesis: are more new neurons good for an adult brain? *Prog Brain Res*;135:121–31.  
[9] *Parent, J.M. / Tada, E. / Fike, J.R. / Lowenstein, D.H.* (1999): Inhibition of dentate granule cell neurogenesis with brain irradiation does not prevent seizure-induced mossy fiber synaptic reorganization in the rat. *J. Neurosci.*;19:4508–4519.  
[10] *Seri, B. / Garcia-Verdugo, J.M. / McEwen, B.S. / Alvarez-Buylla, A.* (2001): Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci.*;21(18):7153–60.  
[11] *Van Praag, H. / Kempermann, G. / Gage, F.H.* (1999): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.*;2(3):266–270.  
[12] *Van Praag, H. / Schinder, A.F. / Christie, B.R. / Toni, N. / Palmer, T.D. / Gage, F.H.* (2002): Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*; 415(6875):1030–4.

**Mitglieder der VW Nachwuchsgruppe**

**»Neurogene Permissivität«**

- PD Dr. Gerd Kempermann*, Gruppenleiter
- Dr. Gudrun Lutsch*, Gastwissenschaftler
- PD Dr. Gerold Brüning*, Gastwissenschaftler
- Dr. Golo Kronenberg*, Postdoktorand
- Dr. Susanne Wolf*, Postdoktorandin
- Dr. Sebastian Jeßberger*, Postdoktorand
- Dr. Barbara Steiner*, Postdoktorandin
- Dr. Anika Bick-Sander*, Postdoktorandin
- Erika Kotitschke*, MTA
- Irene Thun*, MTA
- Daniela Gast*, MTA
- Ruth Segner*, MTA
- Harish Babu*, Doktorand (M.D./Ph.D.-Studiengang der Charité)
- Dan Ehninger*, Doktorand (Medizin)
- Moritz Brandt*, Doktorand (Medizin)
- Ana Garcia*, Doktorandin (Medizin)
- Frank Rolfs*, studentischer Mitarbeiter

**Internet**

[www.mdc-berlin.de/forschung/schwerpunkte/neurowissenschaften/kempermann.htm](http://www.mdc-berlin.de/forschung/schwerpunkte/neurowissenschaften/kempermann.htm)