



REFERAT

NEUROLOGIE & PSYCHIATRIE

Postnatale Neurogenese:

neue Erkenntnisse und klinische Implikationen

Die postnatale Neubildung von Neuronen im Gehirn von Säugtieren wird intensiv untersucht bezüglich ihrer möglichen Bedeutung für Neuroplastizität und Hirnerkrankungen sowie deren Therapie. Lange ging man davon aus, dass dieses Phänomen im menschlichen Gehirn sehr wenig ausgeprägt sei. Neue Untersuchungen belegen jedoch das Gegenteil, nämlich dass eine massive Migration immaturer inhibitorischer Neuronen im Kortex von Säuglingen stattfindet. Im Striatum wurde sogar eine lebenslange Erneuerung solcher Interneuronen nachgewiesen. Deren Funktion ist noch unbekannt, jedoch deuten neue Ergebnisse auf eine mögliche Rolle dieses Prozesses bei Hirnentwicklungsstörungen, wie dem Autismus, hin.



D. Ina, Basel

KEYPOINTS

- Die postnatale Neurogenese erscheint nicht beschränkt auf den Hippocampus und Riechkolben zu sein.
- Beim Menschen findet postnatal eine massive intrakortikale Migration von GABAergen Interneuronen statt.
- Im menschlichen Striatum wurde sogar eine lebenslange Erneuerung von Interneuronen nachgewiesen.
- Neue Studien zeigen eine deutliche Abnahme der Anzahl

dieser Zellen bei Autismus.

Santiago Ramón y Cajal, der als wichtigster Begründer der Neurowissenschaften gilt, stellte 1928 das lange gültige zentrale Dogma der Neurobiologie auf, wonach Nervenzellfortsätze im adulten Gehirn nicht die Fähigkeit hätten, sich zu regenerieren.¹ Aufgrund dessen ging man viele Jahrzehnte davon aus, dass auch die Bildung von Neuronen, im Gegensatz zu anderen Zellen im Körper, im Wesentlichen schon zum Zeitpunkt der Geburt abgeschlossen sei. Erst in den Neunzigerjahren des 20. Jahrhunderts konnte die Existenz neu gebildeter Neuronen auch im adulten Gehirn glaubhaft nachgewiesen werden, nämlich in zwei sogenannten «neurogenen Nischen», der Subventrikulärzone (SVZ) der lateralen Ventrikel² und in der Subgranulärschicht des Gyrus dentatus im Hippocampus.³ Deswegen findet entgegen früherer Annahmen auch im



adulten Gehirn eine kontinuierliche Ausreifung neuronaler Stammzellen zu funktionell integrierten Neuronen statt. In beiden Hirnregionen werden dabei morphologisch sehr ähnliche kleine Körnerzellen («granule cells») gebildet, die eine erhöhte Plastizität dieser Hirnareale lebenslang ermöglichen. Jedoch erschien dieser Erneuerungsprozess bei Nagetieren (die hauptsächlich diesbezüglich untersucht wurden) zunächst räumlich sehr beschränkt zu sein, auf die SVZ, gefolgt von einer Migration neuer Neuronen zum Riechkolben bzw. zum Gyrus dentatus im Hippocampus. Während die adulte Neurogenese im Hippocampus auch bei Menschen festgestellt wurde,⁴ blieb lange Zeit unklar, wohin neu gebildete Neuronen aus der SVZ wandern würden, denn neu gebildete Neuronen wurden weder im humanen Riechkolben⁵ noch im Kortex⁶ gefunden. Dies erschien umso erstaunlicher, als bei Menschen die SVZ eine deutlich höhere Anzahl von neuronalen Progenitoren enthält als der Hippocampus.⁷

Postnatale Migrationsmuster bei Nagetieren

Im Gegensatz zu früheren Annahmen konnten wir und andere Forschungsgruppen zeigen, dass bei Nagetieren die Migration neu gebildeter Neuronen aus der SVZ bei früheren postnatalen Stadien nicht nur auf den Riechkolben beschränkt ist, sondern weiträumig auch im Kortex und Hippocampus stattfindet.^{8, 9} Die meisten dieser Neuroblasten wandern Blutgefäße entlang (vasophile Migration)¹⁰ und differenzieren sich zu Calretinin-exprimierenden inhibitorischen GABAergen Interneuronen, ähnlich den postnatal generierten Körnerzellen im Riechkolben.^{8, 9} Eine geringe Anzahl dieser neu gebildeten Interneuronen konnte sogar im adulten Kortex und Striatum bei Ratten festgestellt werden.¹¹ Die Funktion dieser Neu-

ronen ist weiterhin unbekannt, es ist aber anzunehmen, dass sie zu einer stetigen Remodellierung neuronaler Schaltkreise in den beiden Hirnarealen beiträgt.

Ergebnisse bei Menschen

Interessanterweise konnte vor Kurzem eine im Vergleich zu Nagetieren quantitativ viel bedeutsamere Migration ähnlicher Interneuronen in den ersten 6–8 Monaten nach der Geburt aus der SVZ im Kortex auch beim Menschen festgestellt werden.¹² Ähnlich wie bei Nagetieren verläuft diese Migration auch entlang der Blutgefäße.¹² Ausserdem wurden ähnliche Populationen von GABAergen Interneuronen im menschlichen Striatum gefunden, die sogar lebenslang durch eine signifikante Neurogenese erneuert werden.¹³ Insgesamt deuten diese Daten auf eine deutliche Zunahme der postnatalen/adulten Neurogenese bei Menschen im Vergleich zu Nagetieren hin. Diese auf den ersten Blick überraschenden Ergebnisse stimmen jedoch überein mit der deutlichen Zunahme sowohl der SVZ als proliferatives Reservoir als auch des Anteils Calretinin-exprimierender Interneuronen in diesen Hirnregionen während der Evolution.¹⁴ Ebenso wie bei Nagetieren ist die Rolle dieser Neuronen unbekannt.

Klinische Relevanz

Die möglichen Implikationen dieses Phänomens für neurologische und psychiatrische Erkrankungen mit vermuteter Hirnentwicklungsstörung als auslösender Faktor sind noch weitgehend unerkannt. Das liegt zum einen in der Knappheit verfügbarer Post-mortem-Proben (es gibt, als Beispiel, weltweit nur ungefähr 100 Hirne von Personen, die an Autismus erkrankt waren, für derartige Untersuchungen¹⁵). Trotzdem konnte eine Studie im letzten Jahr deutliche und spezifische Unterschie-



de in der Anzahl Calretinin-exprimierender Körnerzellen im Striatum bei Autismus nachweisen.¹⁵ Es ist auch denkbar, dass dieser Prozess auch bei anderen Erkrankungen wie der Schizophrenie eine Rolle spielen könnte. So könnte eine gestörte Neurogenese eines anderen Subtyps postnatal gebildeter Körnerzellen im Striatum, der sogenannten Calleja-Inseln, in dem juvenilen Ausbruch der Psychose eine Rolle spielen.¹⁶ Die Calleja-Inseln sind einzigartige Anhäufungen inhibitorischer Körnerzellen im ventralen Striatum, im engen Kontakt zu lokalen Blutgefäßen, die eng vernetzt mit mesenzephalischen dopaminergen Neuronen sind und den striatalen Dopaminhaushalt massgeblich regulieren.

Fazit

Neue Studien deuten auf das Vorhandensein von postnataler Neurogenese in wichtigen Hirnregionen wie dem Kortex und Striatum auch beim Menschen hin. Die Rolle dieser neu gebildeten Neuronen ist unbekannt, erste Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass sie bei der Entstehung wichtiger psychiatrischer Erkrankungen von Bedeutung sein könnten. ■

dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993; 56: 337-44 **4** Eriksson PS et al.: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-7 **5** Bergmann O et al.: The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron* 2012; 74: 634-9 **6** Spalding KL et al.: Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell* 2005; 122: 133-43 **7** Curtis MA et al.: Neurogenesis and progenitor cells in the adult human brain: a comparison between hippocampal and subventricular progenitor proliferation. *Dev Neurobiol* 2012; 72: 990-1005 **8** Inta D: Neurogenesis and widespread forebrain migration of distinct GABAergic neurons from the postnatal subventricular zone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 20994-9 **9** Dayer AG et al.: Recruiting new neurons from the subventricular zone to the rat postnatal cortex: an organotypic slice culture model. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1051-60 **10** Le Magueresse C et al.: Subventricular zone-derived neuroblasts use vasculature as a scaffold to migrate radially to the cortex in neonatal mice. *Cereb Cortex* 2012; 22: 2285-96 **11** Dayer AG et al.: New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. *J Cell Biol* 2005; 168: 415-27 **12** Paredes MF et al.: Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science* 2016; 354. pii: aaf7073 **13** Ernst A et al.: Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* 2014; 156: 1072-83 **14** Inta D: New neurons in the adult striatum: from rodents to humans. *Trends Neurosci* 2015; 38: 517-23 **15** Adorjan I et al.: Calretinin interneuron density in the caudate nucleus is lower in autism spectrum disorder. *Brain* 2017; 140: 2028-40 **16** Inta D: Alterations in postnatal neurogenesis and dopamine dysregulation in schizophrenia: a hypothesis. *Schizophr Bull* 2011; 37: 674-80

Autor:

PD Dr. med. **Dragos Inta**

Molekulare Psychiatrie

Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,

Mannheim

E-Mail: dragos.inta@upkbs.ch;

dragos.inta@zi-mannheim.de

■0319

Literatur:

1 Ramón y Cajal S: Degeneration and regeneration of the nervous system. 1928; 2: 750 **2** Lois C, Alvarez-Buylla A: Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 2074-7 **3** Cameron HA et al.: Differentiation of newly born neurons and glia in the

