



Adulte Neurogenese im Hippokampus

Josef Bischofberger und Christoph Schmidt-Hieber

Zusammenfassung

In den Neurowissenschaften galt lange Zeit das Dogma, dass alle Neurone des zentralen Nervensystems von Säugern ausschließlich während der embryonalen und frühen postnatalen Entwicklung gebildet werden. Die ersten Befunde über neu gebildete Nervenzellen im adulten Hippokampus wurden deshalb mit großer Skepsis aufgenommen. Das lag teilweise daran, dass die Daten aufgrund der damals verwendeten Techniken nur beschränkt aussagekräftig waren. Vor allem aber konnte niemand so recht glauben, dass insbesondere im Gehirn des Menschen, wo über Jahrzehnte hinweg Gedächtnisinhalte stabil gespeichert und abgerufen werden können, eine so extreme Form von Plastizität vorkommen soll.

Im Laufe der letzten Jahre ist es zu enormen technischen Fortschritten gekommen, so dass nun auch beim Menschen zweifelsfrei die Neubildung von Nervenzellen im Hippokampus nachgewiesen werden konnte. Mit Hilfe von elektrophysiologischen Methoden konnte inzwischen klar gezeigt werden, dass neu gebildete Zellen im adulten Hippokampus zu funktionsfähigen Neuronen heranreifen. Während der ersten vier Wochen der Reifung sind die jungen Neurone besonders leicht elektrisch erregbar und zeigen eine sehr niedere Schwelle zur Induktion synaptischer Plastizität. Im Gegensatz dazu besitzen die benachbarten reifen Neurone sehr viel stabilere synaptische Verbindungen. In Zukunft wird sich zeigen, welche Rolle die jungen und die alten Neurone bei der Bildung und Stabilität von episodischem Gedächtnis spielen.

Abstract

Adult neurogenesis in the hippocampus.

As a long standing dogma in neurosciences, it was believed that all neurons within the mammalian central nervous system were exclusively generated during embryonic and early postnatal development. Therefore, the first evidence for newly generated neurons in the adult hippocampus was taken with a lot of scepticism. In part this was due to limitations of the techniques which were used. But most importantly nobody could believe that within the human brain, where memories are stored and recalled for many decades, such an extreme form of plasticity should occur.

However, due to enormous technical progress during the last few years, it was unequivocally shown that new neurons are also generated in the adult human hippocampus. Electrophysiological methods further revealed that newly generated neurons develop into functional mature hippocampal neurons. During the first four weeks of maturation the young neurons are easily electrically excitable and show a low threshold for the induction of synaptic plasticity. By contrast, the neighbouring mature cells have much more stable synaptic connections. Future studies will show the role of young and mature neurons during formation and recall of episodic memory.

Key words: adult neurogenesis; hippocampus; synaptic transmission; synaptic plasticity

Einleitung

In den Neurowissenschaften galt lange Zeit das Dogma, dass alle Neurone des zentralen Nervensystems während der embryonalen und frühen postnatalen Entwicklung gebildet werden. Inzwischen weiß man jedoch, dass es im Gehirn zwei Regionen gibt, den Bulbus olfactorius und den Hippokampus, in denen auch bei erwachsenen Säugetieren ständig neue Nervenzellen gebildet werden (Ming und Song 2005). Obwohl viele mo-

lekulare und zellbiologische Prozesse in den beiden genannten Regionen ähnlich ablaufen (Lledo et al. 2006), wollen wir uns in diesem Übersichtsartikel vor allem auf die Neurogenese im Hippokampus konzentrieren. Man geht heute davon aus, dass sich im Hippokampus neuronale Stammzellen befinden, die sich zum einen unbegrenzt teilen können und zum anderen Tochterzellen generieren, die sowohl zu verschiedensten Typen von Gliazellen, als auch zu Neuronen ausdifferenzieren

können. Auch beim Menschen konnten bis zu einem Alter von über 70 Jahren noch neu gebildete Nervenzellen im Hippokampus nachgewiesen werden (Eriksson et al. 1998, Jin et al. 2004). Dass man diese anhaltende Form neuronaler Plastizität gerade im Hippokampus findet, ist besonders interessant, da diese Region beim Menschen und bei anderen Säugetieren eine entscheidende Rolle für Lernen und Gedächtnisbildung spielt (Squire et al. 2004).

Bedeutung des Hippokampus für Gedächtnisbildung

Bereits in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts zeigte sich bei einer Reihe von Patienten, dass eine Läsion des Hippokampus und angrenzender Regionen zu massiven Gedächtnisverlusten führen kann (Scoville und Millner 1957). Besondere Beachtung fand der Patient H.M., bei dem aufgrund einer schweren Temporallappenepilepsie im Alter von 27 Jahren beidseitig der Hippokampus entfernt wurde. Diese relativ grobe Läsion hatte fatale Folgen: Bei sonst normaler Persönlichkeit und Intelligenz kam es zu einem gravierenden Verlust des Erinnerungsvermögens. Er hatte sowohl eine partielle retrograde Amnesie, d.h. einen Gedächtnisverlust über mehrere Jahre vor der Operation, sowie eine vollständige anterograde Amnesie vom Zeitpunkt der Operation bis zum heutigen Tage (Steinvorth et al. 2005).

Das Langzeitgedächtnis wird unterteilt in ein explizites Wissensgedächtnis und ein implizites Verhaltensgedächtnis (Squire et al. 2004). Unter explizitem Gedächtnis versteht man all das, was man umgangssprachlich als Gedächtnis bezeichnet, das heißt also all jene gespeicherten Informationen, zu deren Abruf ein bewusster Erinnerungsvorgang notwendig ist. Hierzu gehören sowohl allgemeine Tatsachen und Zusammenhänge (semantisch), als auch jegliche konkreten Erlebnisse und Ereignisse, an die man sich erinnern kann (episodisch). Dieses explizite Gedächtnis war bei H.M. nach der Operation stark beeinträchtigt. Er erkannte nach der Operation das Krankenhauspersonal nicht mehr wieder und wusste nichts mehr über seinen mehrmonatigen Krankenhausaufenthalt. Er fand nicht einmal mehr allein den Weg zum Badezimmer und hatte größte Schwierigkeiten, sich irgendwelche neuen Orte und Sachverhalte zu merken (Scoville und Millner 1957). Im Gegensatz dazu waren Kindheits- und Jugenderinnerungen intakt. Hieraus ergab sich die Frage: Wie wird Gedächtnis gebildet, und wie schafft es der Hippokampus,

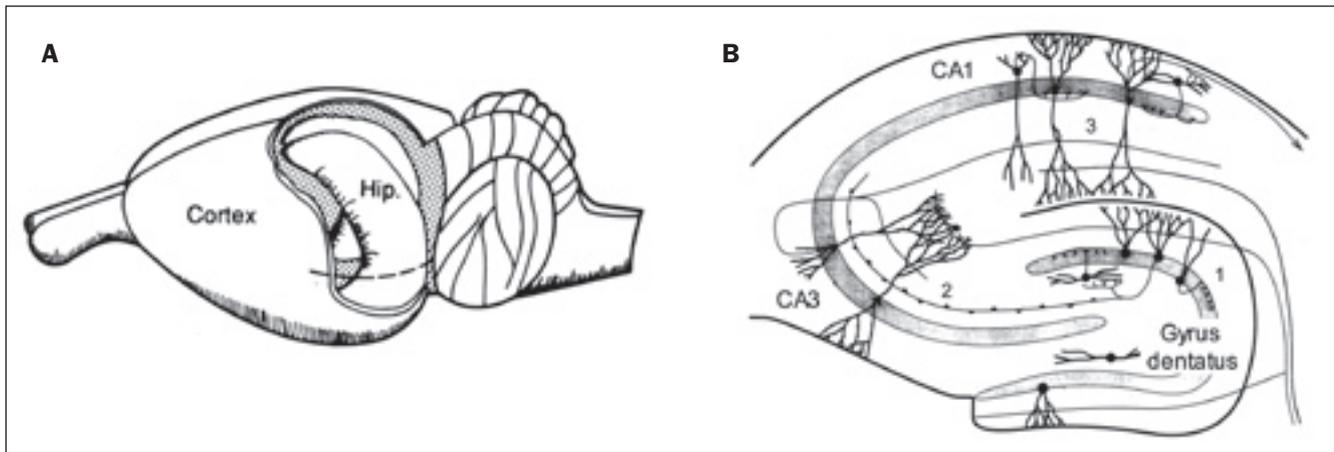


Abb. 1: Neuronale Verschaltungen im Hippokampus. (A) Das Gehirn einer Ratte ist hier schematisch dargestellt, wobei ein Teil des Neokortex entfernt wurde, um den Hippokampus sichtbar zu machen. (B) Ein transversaler Schnitt durch den Hippokampus (gestrichelte Linie in A) zeigt die verschiedenen Subregionen: Gyrus dentatus, CA3 und CA1. Die Axone der Pyramidenzellen aus dem entorhinalen Kortex bilden mit den Körnerzellen des Gyrus dentatus die erste Synapse (1) im trisynaptischen Schaltkreis. Die Axone der Körnerzellen, die sogenannten Moosfasern, bilden die zweite Synapse (2) mit den CA3-Pyramidenzellen. Diese bilden einerseits rekurrente Synapsen mit benachbarten CA3-Pyramidenzellen und projizieren andererseits über die sogenannten Schaffer-Kollateralen zu den CA1-Pyramidenzellen (3. Synapse). Mit Hilfe dieser Neurone gelangen die neuronalen Signale via Subiculum schließlich wieder zurück in den entorhinalen Kortex. Ebenfalls eingezeichnet findet man inhibitorische Interneurone, wie z.B. Korbzellen mit einer lokalen axonalen Verzweigung in der Pyramiden- oder Körnerzellschicht. Modifiziert nach Rolls und Treves (1998).

die verschiedenen Aspekte eines Gedächtnisinhalts räumlich und zeitlich geordnet miteinander zu verknüpfen?

Neuronale Verschaltungen im Hippokampus

Abbildung 1 zeigt den Hippokampus im Gehirn der Ratte sowie einen transversalen Schnitt mit den verschiedenen

Subregionen Gyrus dentatus, CA3 und CA1. Die Körnerzellen des Gyrus dentatus bekommen synaptische Eingänge aus den oberflächlichen Schichten des entorhinalen Kortex, der seinerseits mit allen wichtigen neokortikalen Assoziationsarealen in Verbindung steht. Die Körnerzellen projizieren mit ihren Axonen, den sogenannten Moosfasern, zu den proximalen Dendriten der CA3-Pyramidenzellen. Diese Zellen

projizieren nach CA1, und die CA1-Pyramidenzellen über das Subiculum wieder zurück zu den tiefen Schichten des entorhinalen Kortex. Neben diesem sogenannten trisynaptischen Schaltkreis projizieren die entorhinalen Pyramidenzellen über den Tractus perforans auch direkt auf die distalen Dendriten der CA3- und CA1-Pyramidenzellen, so dass ein paralleler Informationsfluss über mehrere axonale



SCIENCE PRODUCTS GmbH
for Research and Therapy



1986 - 2006
SCIENCE PRODUCTS
for Research and Therapy
20th anniversary



Laboratory Animal Research Equipment



Data Acquisition and Data Analysis Systems



Electrode Holders

SCIENCE PRODUCTS GmbH
Hofheimer Str. 63 · 65719 Hofheim
Tel.: 06192/ 901396 · Fax: 06192/901395
info@science-products.com
www.science-products.com

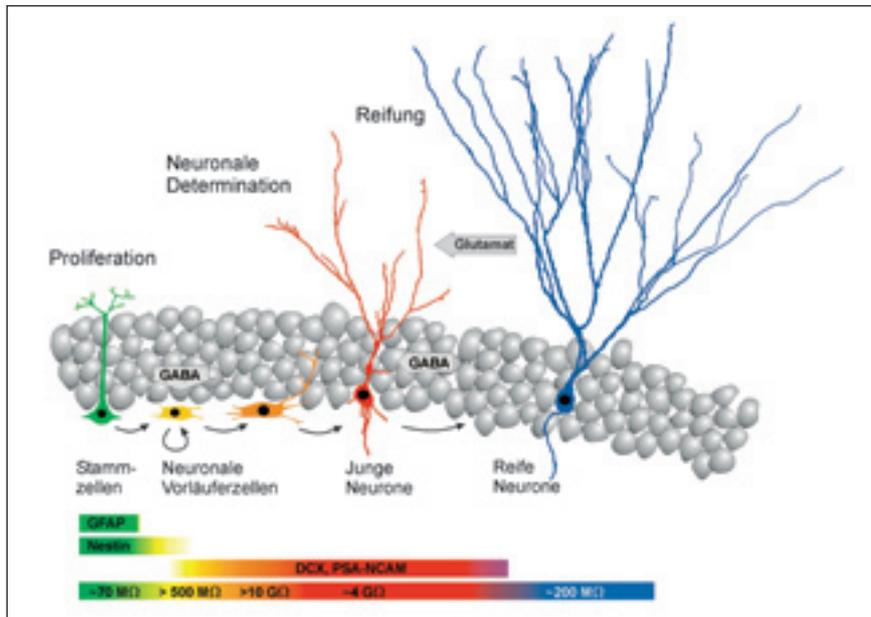


Abb. 2: Bildung neuer Nervenzellen im Gyrus dentatus. Die neuronalen Stammzellen (grün) bilden neuronale Vorläuferzellen (gelb, orange), die sich anfänglich noch einige Tage weiter teilen und anschließend zu postmitotischen Neuronen audifferenzieren. Die jungen Neurone reifen schließlich im Verlauf von ca. 4 Wochen zu synaptisch vollständig integrierten Körnerzellen heran.

Bahnen stattfinden kann. Eine wichtige Eigenschaft der hippokampalen synaptischen Verbindungen ist die enorme funktionelle Plastizität. Die Stärke der synaptischen Verbindungen kann aktivitätsabhängig vergrößert oder verkleinert werden. Entsprechend bezeichnet man diese synaptische Plastizität als Langzeitpotenzierung (LTP) oder Langzeitdepression (LTD). Viele Befunde deuten daraufhin, dass die synaptische Plastizität im Hippokampus einen entscheidenden Beitrag zur Gedächtnisbildung leistet (Nakazawa et al. 2004).

Neben der funktionellen Plastizität gibt es im Hippokampus aber auch eine strukturelle Plastizität im Sinne einer Neubildung von Körnerzellen, die kontinuierlich von neuronalen Stammzellen in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus nachgebildet werden (Abbildung 2). Diese Neurogenese wird durch viele Faktoren moduliert (Kempermann 2006). So wurde z.B. gezeigt, dass die Zahl der neuen Zellen durch körperliche Aktivität beeinflusst wird. Ratten und Mäuse, die in Käfigen mit Laufrädern gehalten werden, zeigen typischerweise eine 2- bis 3-fach höhere Neurogenerationsrate als Kontrolltiere (van Praag et al. 1999). Des Weiteren scheint die Überlebensrate der jungen Neurone von der mentalen Aktivität der Tiere abzuhängen. Viele der neu gebildeten Zellen überleben nur dann, wenn sich die Tiere in großen Käfigen in einer anregenden Umgebung

befinden (Kempermann et al. 1997, van Praag et al. 1999). Die molekularen Mechanismen dieser Regulation sind noch weitgehend unklar. Trotzdem ergaben sich in letzter Zeit einige Fortschritte, die zu einem ersten Verständnis dieser Prozesse geführt haben. Was man darüber weiß und welche Bedeutung die Neurogenese für die Funktion des Hippokampus haben könnte, haben wir im Folgenden dargestellt.

Bildung und Entwicklung neuer Nervenzellen

Die Bildung neuer funktionsfähiger Körnerzellen durch neuronale Stammzellen verläuft im Wesentlichen in drei Schritten, die man als Proliferation, neuronale Determination und Reifung bezeichnen kann. Diese Prozesse sind mit verschiedenen zellulären Entwicklungsstadien assoziiert, die zur Definition verschiedener Zelltypen geführt haben.

Neuronale Stammzellen. Im Gyrus dentatus befinden sich neuronale Stammzellen, die erstaunliche Ähnlichkeit mit den radialen Gliazellen besitzen, die auch bei der embryonalen Neurogenese eine entscheidende Rolle spielen (Abbildung 2). Während sich der Zellkörper der neuronalen Stammzellen in der subgranulären Zone befindet, projiziert ein relativ dicker apikaler Dendrit durch die Körnerzellschicht hindurch bis in die innere Mole-

kularschicht, wo er sich in viele kleine Fortsätze verzweigt (Filippov et al. 2003, Fukuda et al. 2003). Charakteristisch für diese Zellen ist die Expression von Nestin und GFAP. Mit Hilfe transgener Mäuse, die das grün fluoreszierende Protein EGFP unter der Kontrolle des Nestin-Promotors exprimieren, konnten die elektrophysiologischen Eigenschaften dieser Zellen untersucht werden (Filippov et al. 2003). Sie exprimieren eine hohe Dichte spannungsunabhängiger K^+ -Kanäle, wie sie typischerweise bei Astrozyten und anderen Gliazellen zu finden sind. Hieraus resultiert ein relativ niedriger Eingangswiderstand von ca. 70 MΩ (Fukuda et al. 2003). Da sie außerdem keine spannungsabhängigen Na^+ -Kanäle exprimieren, sind die radialen Gliazellen elektrisch nicht erregbar.

Transplantationsexperimente haben gezeigt, dass die adulten Stammzellen des Gyrus dentatus nur innerhalb der neurogenen Regionen im Hippokampus und im Bulbus olfactorius in der Lage sind Nervenzellen zu generieren, nicht aber in anderen Regionen wie z.B. dem Rückenmark. Hierfür scheint eine spezielle Population von Astrozyten verantwortlich zu sein, die durch Expression verschiedener Signalmoleküle die Teilung der Stammzellen im Gyrus dentatus reguliert (Ming und Song 2005).

Eine Möglichkeit, die Proliferation der Stammzellen zu untersuchen, besteht in der Injektion von Bromodesoxy-Uridin (BrdU), das anstelle von Thymidin während der S-Phase der Zellteilung in die DNA eingebaut wird. Im extrazellulären Gewebe wird BrdU mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Stunden relativ schnell wieder abgebaut. Das inkorporierte BrdU lässt sich anschließend im Zellkern immunhistochemisch nachweisen, so dass alle Zellen angefarbt werden, die sich zum Zeitpunkt der BrdU-Gabe geteilt haben. Im Gyrus dentatus von Säugern kann man bis ins hohe Alter neuronale Stammzellen mit Hilfe von BrdU nachweisen. Durch einmalige Injektion lassen sich aber nur $\leq 10\%$ der radialen Gliazellen markieren (Filippov et al. 2003). Hieraus kann man schließen, dass sich die neuronalen Stammzellen zwar unbegrenzt teilen können, die Teilungsrate ist aber normalerweise nicht sehr hoch.

Neuronale Vorläuferzellen. Nach einer asymmetrischen Zellteilung entstehen neuronale Vorläuferzellen, die zwar noch Nestin-positiv sind, aber ihre GFAP-Expression verlieren (Abbildung 2, Filippov et al. 2003). Interessanterweise können sich diese Zellen nicht nur weiter teilen, sondern die Teilungsrate ist sogar größer

als die der Stammzellen. Eine weitere Methode, die Zellteilung zu studieren, besteht in der Immunfärbung gegen das Protein Ki-67, das während verschiedener Phasen des Zellzyklus (G1, S und G2) exprimiert wird. Hiermit konnte man zeigen, dass ca. 80% der neuronalen Vorläuferzellen markiert werden, aber nur ca. 25% der Stammzellen (Tozuka et al. 2005). Außerdem lässt sich die Mehrzahl der durch BrdU markierten Zellen (ca. 90%) auf die Teilung der neuronalen Vorläuferzellen zurückführen (Filippov et al. 2003). Diese und andere Gründe führten schließlich dazu, dass man diese Zellen als ‚transiently amplifying cells‘ bezeichnet hat. Man geht allerdings davon aus, dass sich die Vorläuferzellen nur für einen begrenzten Zeitraum von einigen Tagen teilen können und deshalb immer wieder von den eigentlichen Stammzellen nachgebildet werden müssen. Insgesamt entsteht dadurch eine bemerkenswert große Zahl neugebildeter Zellen, die im Hippokampus von jungen adulten Ratten 9000 Zellen pro Tag erreichen kann (Cameron und McKay 2001).

Die Teilungsrate der neuronalen Vorläuferzellen wird durch viele verschiedene Neurotransmitter und Wachstumsfaktoren, wie z.B. Serotonin oder BDNF (brain derived neurotrophic factor) moduliert. Interessanterweise befinden sich viele Vorläuferzellen im Gyrus dentatus auch in der Nähe von Blutgefäßen. Obwohl dies bisher nicht abschließend geklärt wurde, vermutet man, dass deshalb auch verschiedenste Wachstumsfaktoren und Hormone aus dem Blutkreislauf wie z.B. IGF-1 (insulin-like growth factor-1) aus der Leber und VEGF (vascular endothelial growth factor) aus Endothelzellen der Blutgefäße die Neurogenese verstärken. So könnte auch der Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und der Bildung neuer Zellen zustande kommen: Bei der Bewegung im Lauftrad werden vermehrt VEGF und IGF-1 freigesetzt, welche über die Blutbahn in die Kapillaren des Gehirns gelangen und dort schließlich die Proliferation der Vorläuferzellen verstärken (Trejo et al. 2001, Fabel et al. 2003). Im Gegensatz dazu gibt es aber auch zirkulierende Faktoren wie z.B. Glucocorticoide aus der Nebennierenrinde, die unter Stressbedingungen die Neurogenese reduzieren. Möglicherweise ist auch die deutliche Reduktion der Neurogenese im Alter auf eine erhöhte Expression von Glucocorticoid-Rezeptoren zurückzuführen (Kempermann 2006).

Was die elektrophysiologischen Eigenschaften betrifft, so besitzen die neuronalen Vorläuferzellen mit über 500 MΩ einen deutlich höheren Eingangswiderstand als die Stammzellen. Dies liegt daran, dass die Zellen kleiner sind als die Stammzellen und dass sie in dieser Phase die glialen K^+ -Kanäle verlieren (Fukuda et al. 2003). Des Weiteren exprimieren diese proliferierenden Zellen bereits Rezeptoren für Neurotransmitter wie z.B. $GABA_A$ -Rezeptoren. Diese werden entweder durch extrazelluläres $GABA$ („Spillover“) oder teilweise auch schon durch $GABA$ erge Synapsen aktiviert (Wang et al. 2005, Ge et al. 2006).

Die $GABA_A$ -Rezeptoren haben eine wichtige Rolle für die neuronale Differenzierung der Tochterzellen. Aufgrund der Expression eines Na - K - $2Cl$ -Kotransporters (NKCC1) besitzen die Vorläuferzellen eine hohe intrazelluläre Cl^- -Konzentration und deshalb ein relativ positives Umkehrpotential für $GABA_A$ -Rezeptoren von ca. -35 mV (Tozuka et al. 2005). Die $GABA$ -Freisetzung von $GABA$ ergen Interneuronen des Gyrus dentatus führt deshalb zu einer Depolarisation und zu einem Ca^{2+} -Einstrom über spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle. Über diesen Mechanismus induziert die Aktivierung der

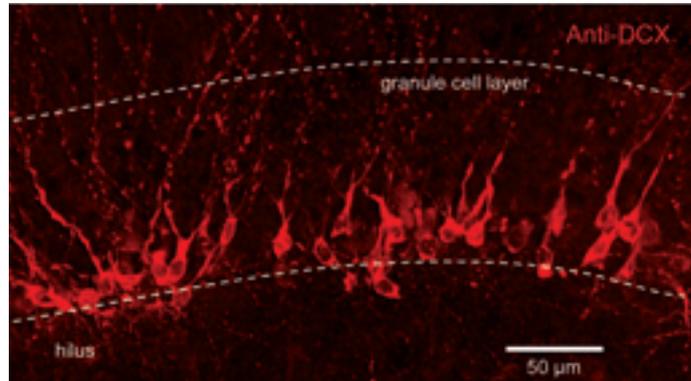


Abb. 3: Junge Neurone im adulten Hippokampus. Junge Körnerzellen im Hippokampus einer 2 Monate alten Ratte wurden durch eine immun-histochemische Färbung gegen Doublecortin (Anti-DCX) markiert.

GABA - Rezeptoren die Expression von Transkriptionsfaktoren, wie z.B. NeuroD, wodurch ein neuronaler Phänotyp determiniert wird (Tozuka et al. 2005). Die neuronalen Vorläuferzellen exprimieren daraufhin neuronale spannungsabhängige Na^+ -Kanäle sowie andere frühe neuronale Proteine, wie z.B. das für den Umbau von Mikrotubuli wichtige Protein Doublecortin (DCX, Brown et al. 2003), oder das neuronale Zelladhäsionsmolekül PSA-NCAM (polysialic acid-neural

WORLD PRECISION INSTRUMENTS



NANOFIL
SUBMICROLITER INJECTION SYSTEM

NANOFIL IS A SPECIALLY DESIGNED 10 OR 100 μL SYRINGE TO MAKE QUANTITATIVE NANOLITER INJECTION MUCH EASIER AND MORE ACCURATE THAN ANY OTHER METHOD CURRENTLY IN USE! CAN BE USED FOR DIRECT INJECTION BY HAND OR INSTALLED ON WPI'S UMP2 MICROSYRINGE PUMP.





FIND MORE INFORMATION AT
WWW.WPI-EUROPE.COM
TEL +49 30 6188845 E-MAIL WPIDE@WPI-EUROPE.COM

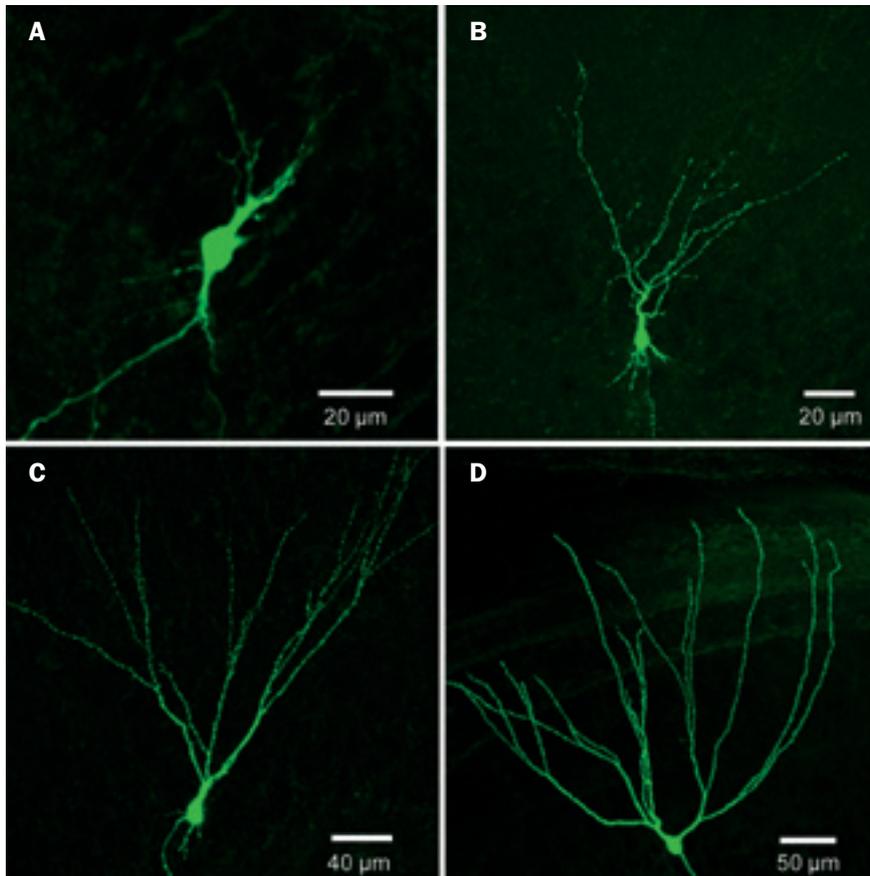


Abb. 4: Verschiedene Entwicklungsstadien junger Körnerzellen. Junge Körnerzellen im Hippokampus adulter Ratten ca. eine Woche (A), zwei Wochen (B) und drei Wochen nach der Zellteilung (C). (D) Reife Körnerzelle. Die Neurone wurden während einer Patch-Clamp-Ableitung mit Biocytin gefüllt und hinterher mit FITC-konjugiertem Avidin fluoreszenzmarkiert. Die Zellen waren alle elektrisch erregbar und zeigten jeweils Eingangswiderstände von 12.3 G Ω , 4.7 G Ω , 2.5 G Ω und 0.2 G Ω (A-D).

cell adhesion molecule, Fukuda et al. 2003, Abbildung 2). Zusätzlich zu den GABA-Rezeptoren scheinen die Vorläuferzellen auch schon AMPA- und NMDA-Rezeptoren zu exprimieren. Obwohl bisher unklar ist, ob diese Rezeptoren *in vivo* aktiviert werden, gibt es Hinweise für eine NMDA-Rezeptorvermittelte Induktion der NeuroD-Expression. Zusätzlich zum neuronalen Netzwerk können aber auch die Gliazellen des Gyrus dentatus, z.B. durch Sekretion von Wnt3, zur neuronalen Determination der jungen Zellen beitragen (Lie et al. 2005).

Insgesamt führt dies dazu, dass sich die meisten der neu gebildeten Zellen im Gyrus dentatus zu Neuronen entwickeln (70%-90%) und nur ein sehr geringer Teil zu Gliazellen.

Reifung der jungen Neurone. Ein besonders wichtiger Aspekt der adulten Neurogenese besteht in der ca. 4 Wochen andauernden Reifung der postmitotischen Neurone. Während dieser Zeit exprimieren

die jungen Neurone weiterhin DCX und PSA-NCAM sowie andere typische frühe neuronale Proteine. Abbildung 3 zeigt die jungen Neurone im Gyrus dentatus einer adulten 2 Monate alten Ratte, die mit Hilfe einer immunhistochemischen Färbung gegen DCX markiert wurden. In den ersten Tagen nach der Zellteilung kommt es zu einem recht schnellen Wachstum der Dendriten in Richtung Molekularschicht und der Axone in Richtung der CA3-Region des Hippokampus (Hastings und Gould 1999). Abbildung 4 zeigt einzelne PSA-NCAM-positive junge Neurone, die während einer elektrophysiologischen Ableitung mit Biocytin gefüllt wurden, um ihre Morphologie präzise darzustellen. Die Entwicklungsstadien der Zellen in Abbildung 4A, B und C entsprechen ungefähr einem Alter von 1, 2 und 3 Wochen nach Zellteilung.

Die morphologische Reifung der jungen Neurone lässt sich auf sehr elegante Art

und Weise mit Hilfe viraler Transfektion von EGFP untersuchen (van Praag et al. 2002, Zhao et al. 2006).

Nach 2 Wochen findet man Axone bis weit in die CA3-Region hinein und apikale Dendriten, die ungefähr bis zur Mitte der Molekularschicht reichen (Abbildung 4B). Anfänglich bilden sich ähnlich wie bei Pyramidenzellen auch basale Dendriten, die aber in der zweiten Hälfte des ersten Lebensmonats wieder zurückgebildet werden. Dadurch entsteht langsam die für Körnerzellen typische Struktur des Dendritenbaums (Abbildung 4C, D), so dass sich die jungen Neurone nach ca. 4 Wochen schließlich kaum noch von den benachbarten reifen Körnerzellen unterscheiden (Abbildung 4D). Die ersten Spines, d.h. die ersten Dornfortsätze glutamaterger Synapsen, findet man nach ca. 2 Wochen. In den darauf folgenden Tagen kommt es jedoch zu einem rasanten Spine-Wachstum, so dass im Alter von 4 Wochen eine Dichte von 20 Spines / 10 μm erreicht wird (Zhao et al. 2006). Bei einer Dendritenlänge von insgesamt ca. 3600 μm (Schmidt-Hieber et al. 2004) entspricht dies einer Zahl von ca. 7000 neu gebildeten Synapsen!

Während der letzten Phase der Proliferation und der neuronalen Determination werden sämtliche glialen K⁺-Kanäle abgebaut, so dass die ersten DCX- und PSA-NCAM-positiven Neurone einen extrem hohen Eingangswiderstand von mehr als 10 G Ω aufweisen (Abbildung 4A, Schmidt-Hieber et al. 2004, Couillard-Despres et al. 2006). Während der Reifung beobachtet man interessanterweise, dass der elektrische Eingangswiderstand langsam wieder abnimmt. Dies liegt zum einen an der zunehmenden Zellgröße und zum anderen aber auch an der Abnahme des spezifischen Membranwiderstandes (Schmidt-Hieber et al. 2004).

Weiterhin exprimieren die jungen Neurone, ähnlich wie schon die neuronalen Vorläuferzellen, spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle. Es handelt sich dabei unter anderem um T-Typ Ca²⁺-Kanäle, die eine sehr niedere Aktivierungsschwelle besitzen (Schmidt-Hieber et al. 2004). Diese Kanäle erzeugen einen spannungsabhängigen Ca²⁺-Einstrom und verstärken dadurch die Membrandepolarisation, so dass eine Strominjektion von wenigen Pikoampere ausreicht, um in den jungen Zellen ein Aktionspotential auszulösen (Abbildung 5B). Abbildung 5C und D zeigen, dass die Blockade der T-Typ Kanäle durch Ni²⁺ die Erzeugung von Aktionspotentialen erschwert (Schmidt-Hieber et al. 2004). Reife Körnerzellen benötigen dagegen mehr als 10 mal größere Ströme, um APs auszulösen (Abbildung 5A).

Ähnlich wie schon bei den Vorläuferzellen scheint GABA auch für die Entwicklung der jungen Neurone wichtig zu sein. In den ersten 2 Wochen nach Zellteilung bekommen die jungen Neurone wahrscheinlich vor allem GABAerge synaptische Eingänge von Korbzellen, deren Axone sich innerhalb der Körnerzellschicht verzweigen (Abbildung 1, Ge et al. 2006). Die jungen Neurone haben in dieser Zeit immer noch ein relativ positives Cl⁻-Umkehrpotential. Die GABA_A-Rezeptoren besitzen eine langsame Schaltkinetik und damit verbunden wahrscheinlich eine relativ hohe Affinität für GABA (Overstreet-Wadiche et al. 2005). Die GABAerge synaptische Erregung ist offensichtlich für das Dendritenwachstum während der ersten 2 Wochen von großer Bedeutung (Ge et al. 2006). Mit Hilfe von RNA-Interferenz (short hairpin RNA) gegen den NKCC1-Kotransporter konnte das Cl⁻-Umkehrpotential zu negativeren Potentialen hin verschoben werden. Dies führte zu einer dramatischen Verlangsamung des Dendritenwachstums (Ge et al. 2006).

Nach ca. 2 Wochen wird NKCC1 allmählich durch den K-Cl-Transporter KCC2 ersetzt, so dass die intrazelluläre Cl⁻-Konzentration sinkt und GABA in der zweiten Hälfte der neuronalen Reifung inhibitorisch wirkt. Zur gleichen Zeit findet man die ersten glutamatergen synaptischen Eingänge. Abbildung 6 zeigt erregende synaptische Potentiale (EPSPs) und Ströme (EPSCs) in einer jungen Körnerzelle nach Stimulation der entorhinalen Fasern in der Molekularschicht (siehe auch Abbildung 1). Die Zellen exprimieren für Körnerzellen typische AMPA-Rezeptoren mit einer schnellen Deaktivierung innerhalb weniger Millisekunden. Die NMDA-Rezeptoren haben dagegen eine bemerkenswert langsame Deaktivierungszeitkonstante im Bereich von ca. 250 ms, was sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass sie aus NR1- und NR2B-Untereinheiten zusammengesetzt sind (C. Schmidt-Hieber, unveröffentlicht). Der verlängerte Ca²⁺-Einstrom, der durch die langsamere Deaktivierungskinetik der NR2B-Rezeptoren zustande kommt, könnte für die Bildung und Festigung von Synapsen eine wichtige Rolle spielen. In der Tat konnte bereits gezeigt werden, dass das Ausschalten der NMDA-Rezeptoren in den neu gebildeten jungen Körnerzellen zu einer dramatisch geringeren Spine-Dichte und zu einer reduzierten Überlebensrate der jungen Neurone führt, die dann bereits während der ersten 2-3 Wochen wieder absterben (Song et al. 2005). Die verstärkte synaptische Aktivierung der NMDA-Rezeptoren könnte andererseits der Grund dafür sein, dass hippocampus-abhängiges Lernen die Überlebensrate neu gebildeter Körnerzellen fördert (Gould et al. 1999).

Nachdem die jungen Zellen die ersten 4 Wochen überlebt haben, sind die elektrophysiologischen Eigenschaften kaum noch von denen reifer Körnerzellen zu unterscheiden (van Praag et al. 2002). Sie sind dann zu einem festen Bestandteil des Hippokampus geworden und können eine relativ lange Zeit von vielen Monaten und Jahren überdauern. Es gibt zwar im Gyrus dentatus – ähnlich wie in jeder anderen Hirnregion – eine kleine basale Sterberate von Körnerzellen. Insgesamt führt aber die anhaltende Neurogenese im Laufe des Lebens tatsächlich zu einer deutlichen Zunahme der Körnerzellen (Amrein et al. 2004).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Proliferation der neuronalen Vorläuferzellen unter anderem durch sehr ‚globale‘ Faktoren wie z.B. im Blutkreislauf zirkulierende Wachstumsfaktoren (VEGF) reguliert wird. Sowohl die neuronale Determination als auch die Reifung der jungen

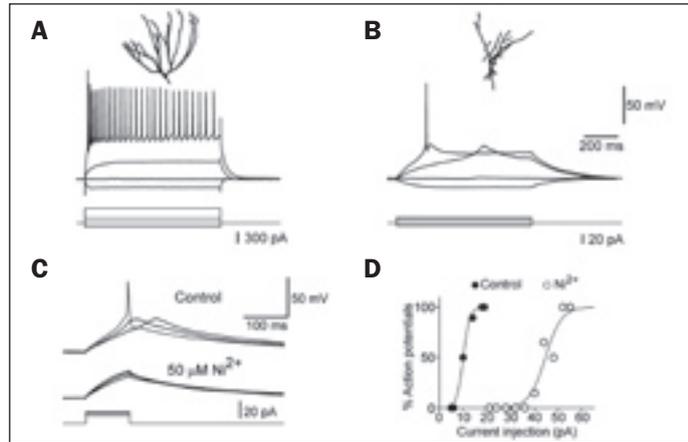


Abb. 5: Erhöhte elektrische Erregbarkeit junger Neurone. Patch-Clamp-Ableitungen an reifen (A) und jungen Körnerzellen (B) zeigen, dass die jungen Neurone schon durch sehr kleine erregende Ströme von wenigen Pikoampere (pA) Aktionspotentiale erzeugen. (C) Diese erhöhte Erregbarkeit entsteht durch die Expression von spannungsabhängigen T-Typ Ca²⁺-Kanälen. Werden die T-Typ-Kanäle durch 50 μM Ni²⁺ blockiert, so entstehen weniger Aktionspotentiale. (D) In Gegenwart von Ni²⁺ sind wesentlich größere Stromamplituden notwendig, um die jungen Neurone überschwellig zu reizen.

F · S · T
FINE SCIENCE TOOLS

Fine surgical instruments and accessories for research

- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more



Fine Science Tools GmbH
Im Weiher 12, D-69121 Heidelberg,
Germany
Telefon: +49(0)62 21 / 90 50 50
Telefax: +49(0)62 21 / 90 50 590
E-Mail: europe@finescience.com
Web: www.finescience.com

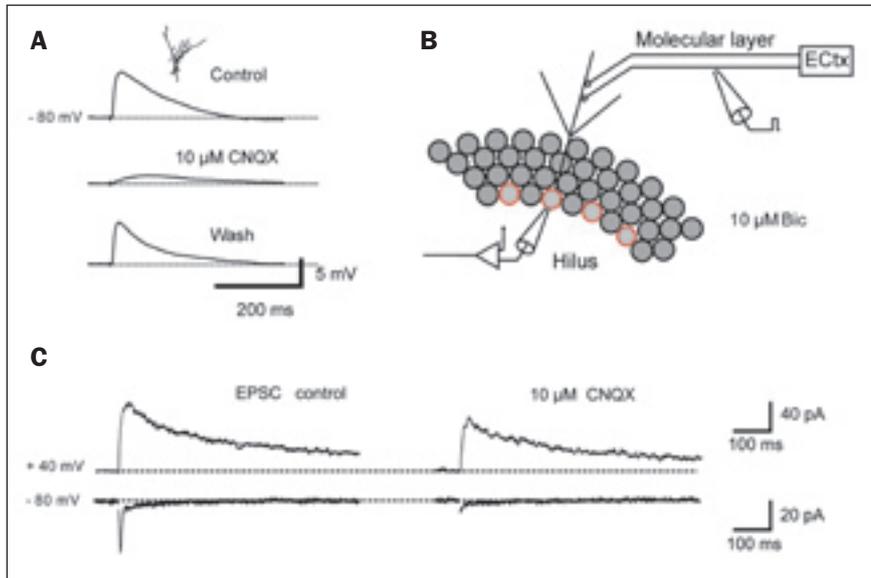


Abb. 6: Glutamaterge Synapsen in jungen Körnerzellen. (A), (B) Elektrische Reizung der afferenten Fasern aus dem entorhinalen Kortex erzeugt erregende postsynaptische Potentiale (EPSPs) in jungen Körnerzellen, die durch den AMPA-Rezeptor-Antagonist CNQX blockiert werden. (C) Mit Hilfe der Voltage-Clamp-Methode lassen sich sowohl schnelle AMPA-Rezeptor vermittelte Einwärtsströme (Membranpotential -80 mV), als auch langsame NMDA-Rezeptor vermittelte Auswärtsströme (Membranpotential +40 mV).

Neurone hängt dagegen vor allem von der spezifischen neuronalen Aktivität im Hippokampus ab. Die jungen Neurone sind in der Phase der Reifung besonders leicht elektrisch erregbar und bilden anfangs nur GABAerge, wenig später aber auch glutamaterge erregende Synapsen. Diese synaptischen Eingänge sind nicht nur wichtig für die morphologische Reifung, sondern auch für das Überleben der jungen Neurone innerhalb der ersten 4 Wochen nach ihrer Entstehung.

Synaptische Plastizität in jungen und reifen Körnerzellen

Gedächtnisinhalte werden durch Bildung und Anpassung spezifischer synaptischer Verbindungen zwischen Nervenzellen gespeichert. Sollten die jungen Neurone an der Gedächtnisbildung beteiligt sein, so müssen die ca. 7000 neuen Synapsen, die sich innerhalb der ersten 4 Wochen bilden, die sich innerlich abhängig modifiziert werden. Nur so können sie sinnvoll zur Informationsverarbeitung im Hippokampus beitragen.

In Abbildung 7 sieht man, dass die Stärke der synaptischen Verbindungen der jungen Neurone tatsächlich aktivitätsabhängig verändert werden kann. Die Amplitude der EPSPs in einer reifen und einer jungen Körnerzelle wurde hier gegen die Zeit aufgetragen. Nach wenigen

Minuten wurde ein Stimulationsprotokoll appliziert, das aus einer Kombination von postsynaptischen Aktionspotentialen und präsynaptischen Salven besteht (Abbildung 7E). Da die Wiederholungsrate der Salven mit 5 Hz ungefähr der Theta-Frequenz entspricht, die man typischerweise im Hippokampus *in vivo* ableiten kann, werden solche Protokolle auch als Theta-Burst-Stimulation (TBS) bezeichnet. Wie in Abbildung 7B zu sehen ist, induziert dieses TBS-Protokoll eine langanhaltende Erhöhung der EPSP-Amplitude in den jungen Zellen. Interessanterweise bleiben die synaptischen Potentiale der reifen Zellen von diesem Protokoll völlig unverändert. Um dieser unterschiedlichen Plastizität weiter auf den Grund zu gehen, wurde das Induktionsparadigma durch unterschiedlich starke Strominjektion in die postsynaptischen Körnerzellen verändert (Abbildung 7E). Nur bei der stärksten Stimulation (TBS2) wurde auch in den reifen Zellen eine Langzeitpotenzierung der synaptischen Potentiale erzielt. Hieraus kann man schließen, dass die jungen Neurone eine niedrigere Schwelle für die Induktion synaptischer Plastizität besitzen. Die reifen Zellen haben dagegen sehr viel stabilere synaptische Verbindungen, die sich nur durch starke prä- und postsynaptische Aktivität verändern.

Typischerweise wird durch die Induktion von LTP eine Signalkaskade in Gang

gesetzt, die am Ende durch die Aktivierung sogenannter IEGs (immediate early genes) auch die Gentranskription beeinflusst, so dass synaptische Verbindungen und damit Gedächtnisinhalte über Wochen und Monate stabil repräsentiert werden können. Obwohl dies in den jungen Körnerzellen bisher noch wenig untersucht wurde, gibt es bereits erste Hinweise dafür, dass die jungen Neurone *in vivo* besonders leicht IEGs exprimieren, wenn die Tiere in eine neue Umgebung gesetzt werden (Aimone et al. 2006). Auch für neu generierte Körnerzellen im Bulbus olfactorius konnte gezeigt werden, dass IEGs in den jungen Neuronen in einem Zeitintervall von 2-3 Wochen nach Mitose besonders effektiv durch neue Geruchsstimuli aktiviert werden (Magavi et al. 2005). Dies deutet daraufhin, dass die erhöhte Erregbarkeit und leichtere Induktion synaptischer Plastizität eine generelle Eigenschaft neu generierter, junger Neurone darstellt, und dass sie tatsächlich bereits in einem sehr frühen Stadium an Lernprozessen beteiligt sind.

Neu generierte Körnerzellen im hippocampalen Netzwerk

Das Herzstück des Hippokampus besteht aus dem autoassoziativen Netzwerk der CA3-Pyramidenzellen (Rolls und Treves 1998, Nakazawa et al. 2004). Sie bekommen sowohl direkte synaptische Eingänge aus dem entorhinalen Kortex, als auch neuronale Signale aus dem Gyrus dentatus über die axonale Projektion der Körnerzellen, die als Moosfasern bezeichnet werden (Abbildung 1). Die recht großen präsynaptischen Moosfaserboutons haben viele bemerkenswerte Eigenschaften, die unter anderem dazu führen, dass ihre Aktivierung relativ große EPSPs in den CA3-Pyramidenzellen erzeugt (Bischofberger et al. 2006). Insbesondere konnte durch *in vivo*-Ableitungen gezeigt werden, dass die Aktivität einer einzelnen Körnerzelle ausreichen kann, um in CA3-Pyramidenzellen Aktionspotentiale auszulösen! Obwohl es bisher nur wenige Studien dazu gibt, zeigen neu generierte Körnerzellen in der Zeit von 2-4 Wochen nach der Zellteilung schon lange axonale Projektionen bis weit in die CA3-Region hinein (Zhao et al. 2006, Hastings und Gould 1999).

Die anhaltende Neubildung von Körnerzellen im Gyrus dentatus könnte zwei prinzipiell unterschiedliche Funktionen haben. Zum einen könnte die variable Größe der Körnerzellschicht wichtig sein, um die Größe des neuronalen Netzwerks, und damit die Speicherkapazität, an die

Bedürfnisse des Organismus dynamisch anzupassen (Kempermann 2006). Zum anderen könnte adulte Neurogenese aber auch bedeuten, dass nicht die wachsende Zahl von Körnerzellen wichtig ist, sondern vielmehr die Tatsache, dass ständig eine Population junger Neurone mit physiologisch distinkten Eigenschaften vorhanden ist (Aimone et al. 2006). Durch die leichtere Erregbarkeit der neuen Nervenzellen könnten diese durchaus einen großen Einfluss auf das Aktivitätsmuster in den CA3-Pyramidenzellen haben. Es ist nicht ganz einfach, diese beiden Möglichkeiten experimentell zu testen, da man bisher weder selektiv die Zahl der neu generierten Körnerzellen beeinflussen kann, noch über ‚Körnerzell-spezifische‘ Verhaltenstests verfügt.

Welche Aufgaben erfüllen Körnerzellen innerhalb des hippocampalen Netzwerks? *In vivo*-Ableitungen zeigen, dass die Körnerzellen im Gyrus dentatus vor allem dann aktiv sind, wenn es darum geht, zwischen mehreren ähnlichen Gedächtnisinhalten zu unterscheiden, und eher weniger bei einfachen Erkennungsaufgaben (Wiebe und Stäubli 1999). Dies deutet darauf hin, dass der Gyrus dentatus als dynamischer Filter funktioniert, der die Kontraste zwischen ähnlichen Aktivierungsmustern aus dem entorhinalen Kortex verstärkt. Auch theoretische Überlegungen, die auf Netzwerksimulationen beruhen, lassen vermuten, dass der Gyrus dentatus zusammen mit den starken Moosfasersynapsen als kompetitives Netzwerk bei der präzisen Unterscheidung neuronaler Muster (‚pattern separation‘) eine wichtige Rolle spielt (Rolls und Treves 1998, Bischofberger et al. 2006). Deshalb vermutet man, dass die hochselektive elektrische Aktivität in den Körnerzellen dabei hilft, präzise und eindeutige Aktivitätsmuster in der CA3-Region zu erzeugen, so dass Gedächtnisinhalte eindeutig repräsentiert und präzise abgerufen werden können.

Um die Rolle neu gebildeter Körnerzellen für die Gedächtnisleistungen zu studieren, haben verschiedene Arbeitsgruppen versucht, die Zahl der neu generierten Körnerzellen im Hippocampus zu verändern. So wird die Zahl der neu gebildeten Nervenzellen, wie bereits erwähnt, bei Nagern z.B. durch Bewegung in Laufrädern erhöht. Andererseits kann man durch die Bestrahlung des Gehirns mit einer niedrigen Dosis von Gamma-Strahlen vorzugsweise proliferierende Zellen schädigen und damit die Zahl der neu generierten Zellen innerhalb eines definierten Zeitfensters stark reduzieren. Dies wird darauf zurückgeführt,

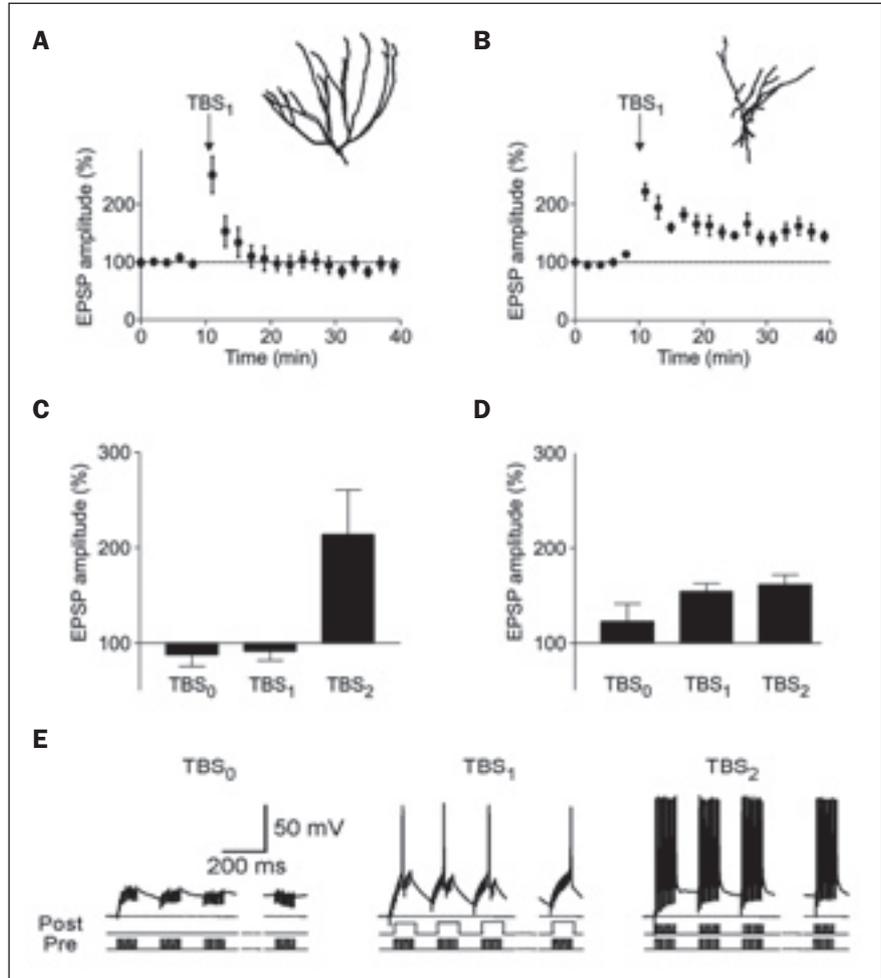


Abb. 7: Leichtere LTP-Induktion in jungen Körnerzellen. Die Amplitude synaptischer Potentiale wurde in reifen (A) und jungen Körzellen (B) wiederholt gemessen und gegen die Zeit aufgetragen. Nach 10 Minuten wurden kurze Salven von EPSPs sowie einzelne Aktionspotentiale erzeugt (Pfeil), die in den jungen Zellen bereits zu einer Erhöhung der synaptischen Potentiale führten, nicht aber in den reifen. (C), (D) Die Histogramme zeigen die relative Änderung der EPSP-Amplitude nach Applikation verschiedener Stimulationen. (E) Die verwendeten Stimulationsprotokolle wurden durch unterschiedliche Kombination prä- und postsynaptischer Aktivität erreicht. Kurze Salven in den präsynaptischen Fasern (TBS_0) wurden entweder mit 10 einzelnen Aktionspotentialen (TBS_1) oder 10 kurzen Salven von APs kombiniert (TBS_2). Die Wiederholrate von 5 Hz entspricht der Theta-Frequenz, die man im Hippocampus typischerweise *in vivo* bei räumlicher Orientierung messen kann.

dass die DNA der schnell proliferierenden Vorläuferzellen strahlenempfindlicher ist als die DNA der postmitotischen Zellen (Snyder et al. 2005).

Einfache räumliche Lerntests wie z.B. das Auffinden einer Plattform im klassischen Wasserlabyrinth nach Richard Morris scheinen durch eine Reduktion der jungen Neurone im Alter zwischen 1 bis 4 Wochen nach Zellteilung nur relativ schwach beeinflusst zu werden (Snyder et al. 2005). Schon deutlich stärker ist der Beitrag neu generierter junger Neurone beim Kontext-abhängigen Furchtgedäch-

nis in einer komplexen räumlichen Umgebung (Winocur et al. 2006). Dramatische Effekte zeigten sich schließlich bei der Unterscheidung bekannter Objekte. Tiere mit einer größeren Zahl von jungen Neuronen sind deutlich besser in der Lage, einmal gesehene Objekte später eindeutig wieder zu erkennen (Bruehl-Jungermann et al. 2005) oder zwei bekannte Objekte in einem DNMTS-task (delayed nonmatch-to-sample-task) zu unterscheiden (Winocur et al. 2006). Eine verbesserte Lernfähigkeit zeigte sich auch bei alternden Tieren, die mit Laufrädern gehalten wurden (van



Praag et al. 2005). Dies deutet darauf hin, dass die Neurogenese auch im Alter noch sehr effektiv funktionieren kann. In der Tat konnte gezeigt werden, dass auch bei alternden Mäusen, die im Laufrad gehalten wurden, noch junge leicht erregbare Körnerzellen zu finden sind (Couillard-Despres et al. 2006).

Die neu generierten Nervenzellen im Gyrus dentatus sind also wahrscheinlich vor allem an der ‚pattern separation‘ neuronaler Eingangssignale in den Hippokampus beteiligt. Warum nur im Gyrus dentatus eine lebenslange Neurogenese stattfindet, nicht aber in der CA3- oder CA1-Region, ist bisher unklar. Möglicherweise ist es aber gerade für den Gyrus dentatus, der für die möglichst präzise Unterscheidung neuronaler Muster verantwortlich ist, von Vorteil, wenn die ‚alten‘ Gedächtnisinhalte durch besonders stabile und die ‚neuen‘ Gedächtnisinhalte durch besonders plastische Synapsen repräsentiert werden.

Schlussbemerkungen

Im Gegensatz zu einem lange geltenden Dogma hat sich gezeigt, dass auch im Gehirn erwachsener Menschen und anderer Säuger ständig neue Nervenzellen nachgebildet werden. Dies scheint allerdings auf bestimmte Hirnregionen wie den Bulbus olfactorius und den Hippokampus beschränkt zu sein. Die adulte Neurogenese im Hippokampus lässt sich in drei diskrete Teilprozesse unterteilen, die man als Proliferation, neuronale Determination und Reifung bezeichnen kann. Strukturelle und funktionelle Analysen deuten darauf hin, dass diese verschiedenen Aspekte auf ganz unterschiedliche Weise reguliert werden. Durch die Nähe zu Blutgefäßen wird die Bildung und die Proliferation neuronaler Vorläuferzellen durch relativ unspezifische Faktoren aus dem zirkulierenden Blutkreislauf moduliert. Im Gegensatz dazu scheint die neuronale Determination und die Reifung der Zellen vor allem von der spezifischen Aktivität im Hippokampus abzuhängen. Die jungen Neurone sind besonders leicht elektrisch erregbar und besitzen eine bemerkenswert niedere Schwelle zur Induktion assoziativer synaptischer Plastizität. Sie scheinen *in vivo* besonders leicht durch eine neue Umgebung erregt zu werden, was darauf hindeutet, dass sie bei der räumlichen Orientierung und bei der Unterscheidung komplexer neuronaler Muster eine wichtige Rolle spielen. Normalerweise knüpfen sie innerhalb einer kritischen Phase von

2-4 Wochen nach Zellteilung eine bemerkenswert große Anzahl von mehreren Tausend neuen synaptischen Kontakten. In genau diesem Zeitfenster scheinen sie auch zu einer besseren Lernfähigkeit und zu besseren Gedächtnisleistungen beizutragen.

Literatur

- Aimone, J.B., Wiles, J. und Gage, F.H. (2006): Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories. *Nat Neurosci* 9: 723-727.
- Amrein, I., Slomianka, L. und Lipp, H.-P. (2004): Granule cells number, cell death and cell proliferation in the dentate gyrus of wild living rodents. *Eur J Neurosci* 20: 3342-3350.
- Bischofberger, J., Engel, D., Frotscher, M. und Jonas, P. (2006): Timing and efficacy of transmitter release at mossy fiber synapses in the hippocampal network. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* DOI 10.1007/s00424-006-0093-2.
- Bruel-Jungerman, E., Laroche, S. und Rampon, C. (2005): New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 21: 513-521.
- Brown, J.P., Couillard-Despres, S., Cooper-Kuhn, C.M., Winkler, J., Aigner, L. und Kuhn, H.G. (2003): Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis. *J Comp Neurol* 467: 1-10.
- Cameron, H.A. und McKay, R.D. (2001): Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 435: 406-417.
- Couillard-Despres, S., Winner, B., Karl, C., Lindemann, G., Schmid, P., Aigner, R., Lagemke, J., Bogdahn, U., Winkler, J., Bischofberger, J. und Aigner, L. (2006): Transgene expression in neuronal precursors: watching young neurons in the old brain. *Eur J Neurosci*, in press
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Erikson, T., Alborn, A., Nordberg, C., Peterson, D.A. und Gage, F.H. (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 4: 1313-1317.
- Fabel, K., Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., Kuo, C.J. und Palmer, T.D. (2003): VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 18: 2803-2812.
- Filipov, V., Kronenberg, G., Pivneva, T., Reuter, K., Steiner, B., Wang, L.P., Yamaguchi, M., Kettenmann, H. und Kempermann, G. (2003): Subpopulation of nestin-expressing progenitor cells in the adult murine hippocampus shows electrophysiological and morphological characteristics of astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 23: 373-382.
- Fukuda, S., Kato, F., Tozuka, Y., Yamaguchi, M., Miyamoto, Y. und Hisatsune, T. (2003): Two distinct subpopulations of nestin-positive cells in adult mouse dentate gyrus. *J Neurosci* 23: 9357-9366.
- Ge, S., Goh, E.L., Sailor, K.A., Kitabatake, Y., Ming, G. und Song, H. (2006): GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 439: 589-593.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A. und Shors, T.J. (1999): Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 2: 260-265.
- Hastings, N.B. und Gould, E. (1999): Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells. *J Comp Neurol* 413: 146-154.
- Jin, K., Peel, A.L., Mao, X.O., Xie, L., Cottrell, B.A., Henshall, D.C., Greenberg, D.A. (2004): Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 343-347.
- Kempermann, G., Kuhn, H.G. und Gage, F.H. (1997): More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 386: 493-495.
- Kempermann, G. (2006): Adult Neurogenesis: stem cells and neuronal development in the adult brain. *Oxford University Press*, Oxford UK.
- Lledo, P.-M., Alonso, M., Grubb, M.S. (2006): Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7: 179-193.
- Lie, D.-C., Colamarino, S.A., Song, H., Desire, L., Mira, H., Consiglio, A., Levin, E.S., Jessberger, S., Lansford, H., Dearie, A.R. und Gage, F.H. (2005): Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437: 1370-1375.
- Magavi, S.S.P., Mitchell, B.D., Szentirmai, O., Carter, B.S. und Macklis, J.D. (2005): Adult-born and preexisting olfactory granule neurons undergo distinct experience-dependent modifications of their olfactory responses *in vivo*. *J Neurosci* 25: 10729-739.
- Ming, G.-I. und Song, H. (2005): Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 28: 223-250.
- Nakazawa, K., McHugh, T.J., Wilson, M.A. und Tonegawa, S. (2004): NMDA receptors, place cells and hippocampal spatial memory. *Nat Rev Neurosci* 5: 361-372.
- Overstreet-Wadiche, L.S., Bromberg, D.A., Bensen, A.L. und Westbrook, G.L. (2005): GABAergic signaling to newborn neurons in dentate gyrus. *J Neurophysiol* 94: 4528-4532.
- Rolls, E. und Treves, A. (1998): Neural networks and brain function. *Oxford University Press*, Oxford, UK.
- Schmidt-Hieber, C., Jonas, P. und Bischofberger, J. (2004): Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 429: 184-187.
- Scoville, W.B. und Milner, B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11-21.
- Snyder, J.S., Hong, N.S., McDonald, R.J. und Wojtowicz, J.M. (2005): A role for adult neurogenesis in spatial long-term memory. *Neuroscience* 130: 843-852.

- Song, H., Kempermann, G., Overstreet-Wadiche, L., Zhao, C., Schinder, A.F. und Bischofberger, J. (2005): New neurons in the adult mammalian brain: Synaptogenesis and functional integration. *J Neurosci* 25: 10366-10368.
- Squire, L.R., Stark, C.E., Clark und R.E. (2004): The medial temporal lobe. *Ann Rev Neurosci* 27: 279 - 306.
- Steinvorth, S., Levin, B. und Corkin, S. (2005): Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: evidence from H.M. and W.R. *Neuropsychologia* 43: 479-496
- Trejo, J.L., Carro, E. und Torres-Aleman, I. (2001): Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 21: 1628-1634.
- Tozuka, Y., Fukuda, S., Namba, T., Seki, T. und Hisatsune, T. (2005): GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron* 47: 803-815.
- van Praag, H., Kempermann, G. und Gage, F.H. (1999): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2: 266-270.
- van Praag, H., Schinder, A.F., Christie, B.R., Toni, N., Palmer, T.D. und Gage, F.H. (2002): Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 415: 1030-1034.
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C. und Gage, F.H. (2005): Exercise enhances Learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 25:8680-8685.
- Wang, L.P., Kempermann, G. und Kettenmann, H. (2005): A subpopulation of precursor cells in the mouse dentate gyrus receives synaptic GABAergic input. *Mol Cell Neurosci* 29: 181-189.
- Wiebe, S.P. und Stäubli U.V. (1999) Dynamic filtering of recognition memory codes in the hippocampus. *J Neurosci* 19: 10562-10574.
- Winocur, G., Wojtowicz, J.M., Sekeres, M., Snyder, J.S. und Wang, S. (2006): Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus dependent memory function. *Hippocampus* 16: 296-304.
- Zhao, C., Teng, E.M., Summers, R.G., Ming, G. und Gage, F.H. (2006): Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *J Neurosci* 26: 3-11.

Danksagung

Wir danken Ludwig Aigner, Michael Frotscher, Gerd Kempermann und Chichung Lie für hilfreiche Kommentare zum Manuskript, sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Förderung im Rahmen von Einzelanträgen und SFB-Projekten. Unser besonderer Dank gilt Peter Jonas für die stetige wissenschaftliche Unterstützung.

Kurzbiographien

Christoph Schmidt-Hieber: geboren 1978; studierte Humanmedizin in Freiburg. Promotion 2005 am Physiologischen Institut der Universität Freiburg. Seit 2005 Postdoc am Physiologischen Institut in Freiburg.

Josef Bischofberger: geboren 1965; 1984-1991 Physikstudium in Tübingen und Göttingen und 1991-1994 Neurobiologie im Rahmen des Graduiertenkollegs „Organisation und Dynamik neuronaler Netzwerke“. 1995 Promotion am Physiologischen Institut der Universität Göttingen. Danach Postdoc am Institut für Physiologie in Freiburg. Seit 2004 Arbeitsgruppenleiter und Hochschuldozent am Physiologischen Institut der Universität Freiburg.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Josef Bischofberger
 Physiologisches Institut
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 Hermann-Herder-Str. 7
 D-79104 Freiburg
 Tel.: + 49 (0) 761 2035194
 Fax: + 49 (0) 761 2035204
 e-mail: josef.bischofberger@uni-freiburg.de

Stipendien für die Göttinger Jahrestagung 2007



Die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. stellt Reisestipendien für die Teilnahme am 7th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society zur Verfügung.

Bewerben können sich:
 – Doktoranden und Postdocs,
 – die max. 35 Jahre alt sind

Das Reisestipendium in Höhe von 300 Euro wird in bar auf der Tagung ausgezahlt.

Die Bewerbung sollte folgende Unterlagen enthalten:
 – einseitiger Lebenslauf
 – Publikationsliste
 – Kopie des Abstracts
 – ein kurzes Empfehlungsschreiben

Bewerbungsschluss ist der 1. Oktober 2006.

Bitte senden Sie Ihre Bewerbung (vorzugsweise per eMail) an:

Neurowissenschaftliche
 Gesellschaft e. V.
 Geschäftsstelle

Meino Alexandra Gibson
 Robert-Rössle-Str. 10
 D-13092 Berlin

eMail: gibson@mdc-berlin.de

Neueintritte

Folgende Kolleginnen und Kollegen dürfen wir als Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft begrüßen:

Babu, Herr Harish (Berlin)
 Dann, Benjamin (Magdeburg)
 Dockery, Colleen (Tübingen)
 Endres, Thomas (Tübingen)
 Everling, Prof. Dr. Stefan (London, Ontario, Kanada)
 Fuest, Christina (Hannover)
 Gansert, Juliane (Newark, USA)
 Glass, Dr. Rainer (Berlin)
 Jancke, Dr. Dirk (Bochum)
 Kruse, Fabian (Düsseldorf)
 Lloyd, Kevin (Tübingen)
 Nellen, Prof. Dr. Dr. Frank P. (Lörrach)
 Netzel, Ulrike (Aachen)
 Opatz, Jessica (Düsseldorf)
 Schira, Jessica (Düsseldorf)
 Schulte, Roswitha (Düsseldorf)
 Sengupta, Biswa (Tübingen)
 Stahn, Johanna (Magdeburg)
 Waldert, Stephan (Tübingen)
 Wozny, Dr. Christian (Berlin)

Der Mitgliedsstand zum 09. August 2006 beträgt 1.737 Mitglieder.