

Junge Zellen lernen leichter: Adulte Neurogenese im Hippocampus

Prof. Dr. Josef Bischofberger

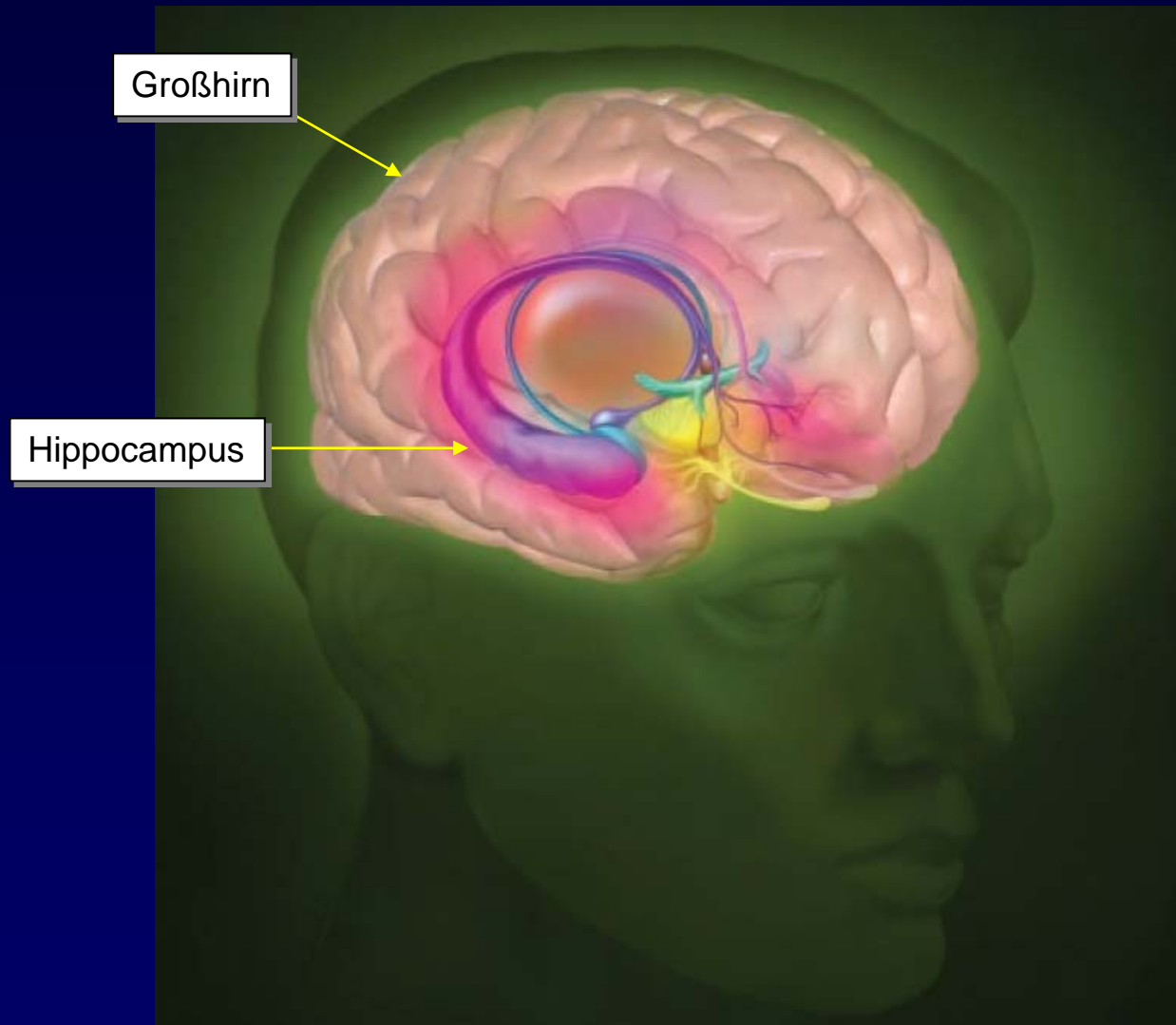
Physiologisches Institut
Departement Biomedizin
Universität Basel



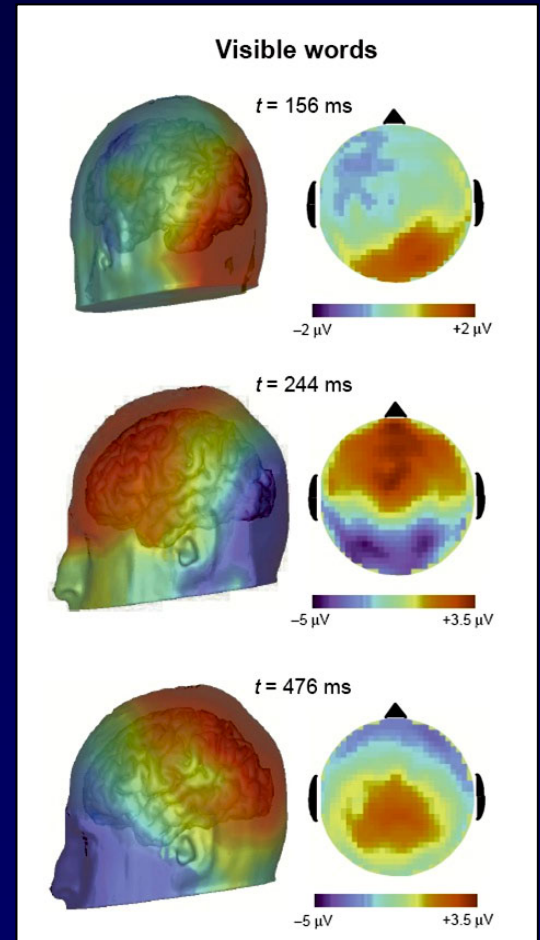
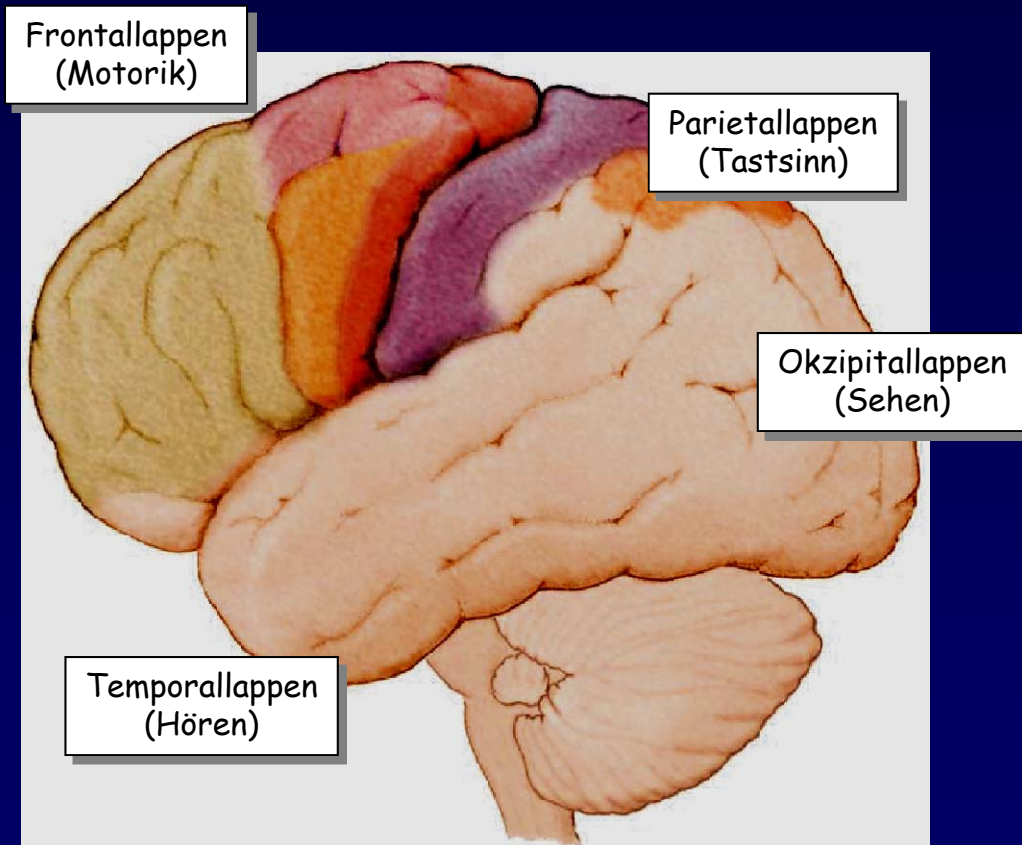
Junge Zellen lernen leichter: Adulte Neurogenese im Hippocampus

1. Welche Bedeutung hat der Hippocampus?
2. Was passiert beim Lernen im Gehirn?
3. Worin unterscheiden sich junge von „alten“ Zellen im Hippocampus? Können junge Nervenzellen lernen?

Der Hippocampus im medialen Temporallappen



Die Großhirnrinde: Bewußte Wahrnehmung und Handlung

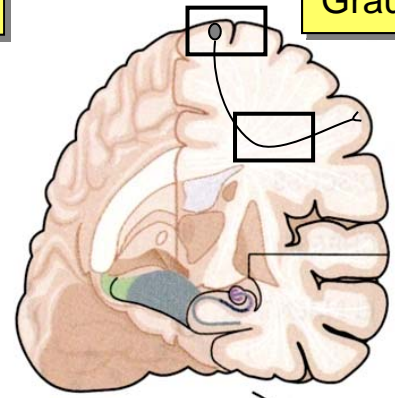
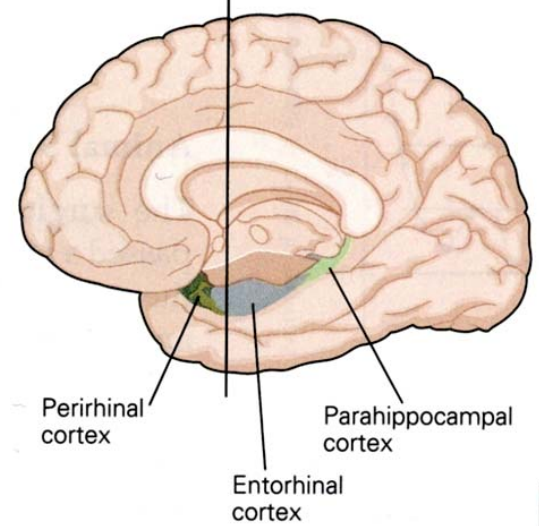


Der Hippocampus: Assoziativer Gedächtnisspeicher

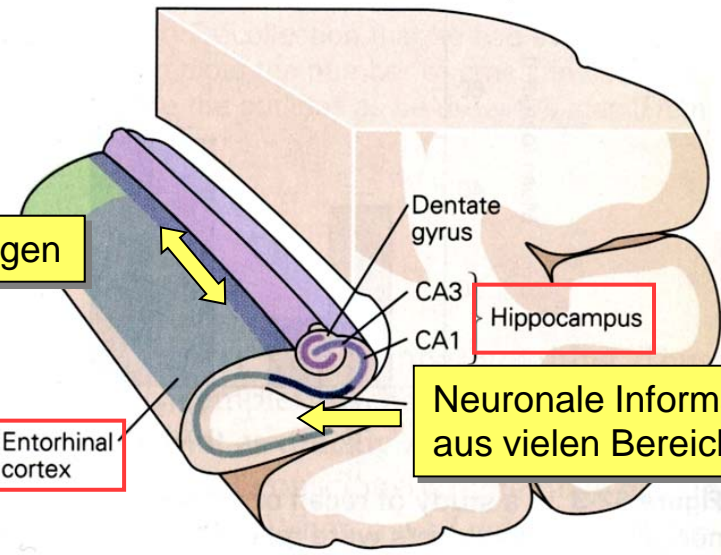
Großhirn: Wahrnehmen, Denken, Handeln

Graue Substanz: Nervenzellen

Weißer Substanz:
Netzwerk neuronaler Fasern



Assoziative Verbindungen



Neuronale Informationen
aus vielen Bereichen des Großhirns

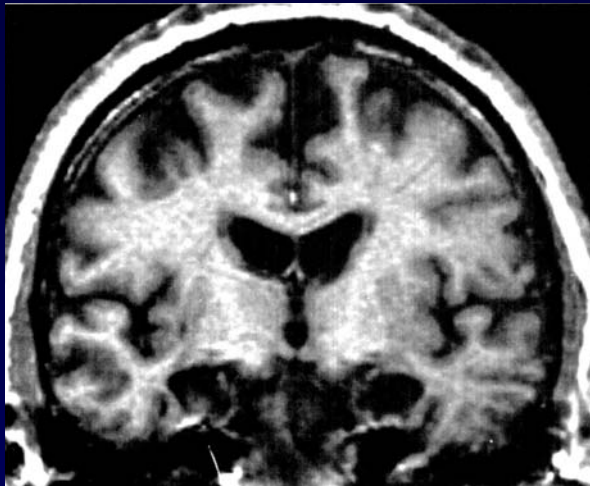
Schädigung des Hippocampus führt zu Gedächtnisverlust



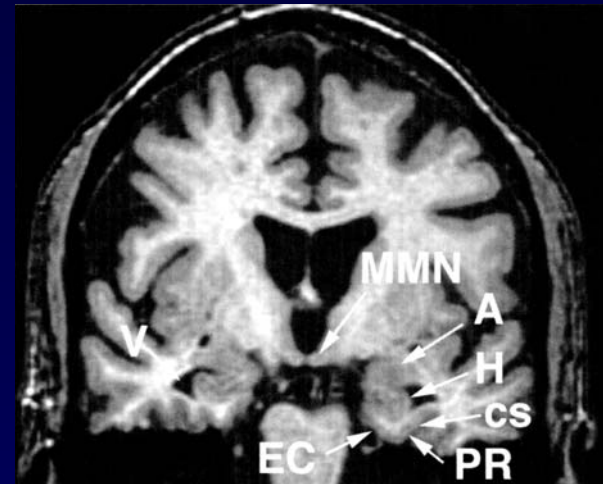
Henry Molaison (H.M., 1926-2008)

Schädigung des Hippocampus führt zu Gedächtnisverlust

H.M.



Kontrollperson



1953: Beidseitige Hippocampus-Läsion



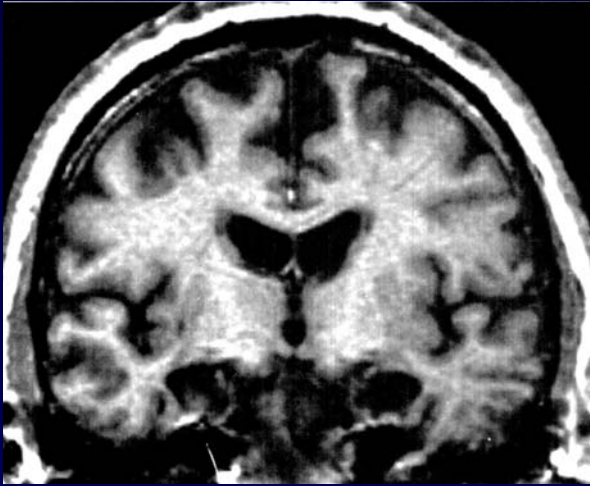
Langzeitgedächtnis

~~Explizites Wissensgedächtnis (bewusst):
Tatsachen, Ereignisse~~

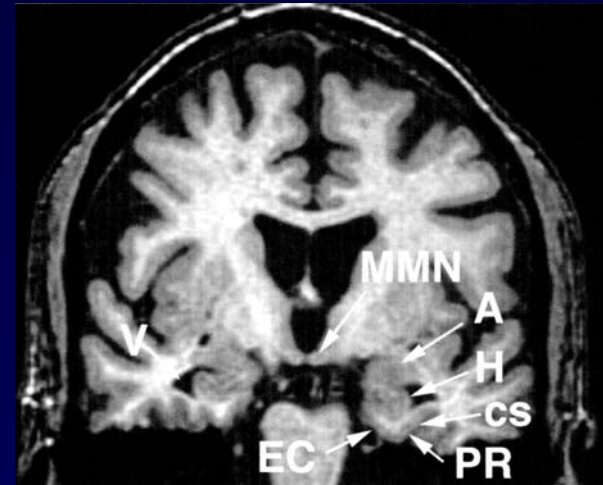
Implizites Verhaltensgedächtnis (unbewusst):
Prozeduren, Konditionierung, Gewohnheitslernen

Schädigung des Hippocampus führt zu Gedächtnisverlust

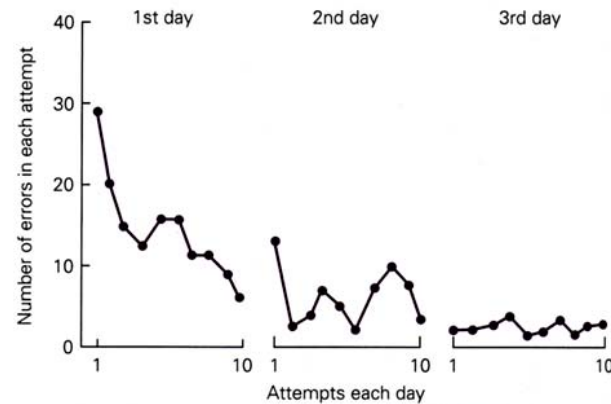
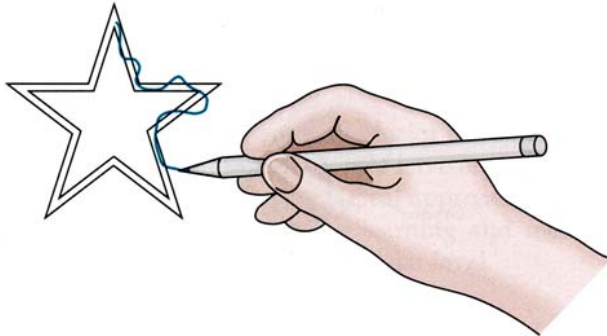
H.M.



Kontrollperson



Intaktes implizites Gedächtnis:



From Kandel et al. (2000)

Der Hippocampus als Gedächtnisspeicher

1. Der Hippocampus bekommt neuronale Informationen aus allen wichtigen Regionen der *Großhirnrinde*.
2. Schädigung des Hippocampus führt beim Menschen zum Verlust des bewußten Erinnerungsvermögens (explizites Wissensgedächtnis):
 - **Allgemeine Tatsachen**
 - **Konkrete Ereignisse: Was?-Wann?-Wo?**

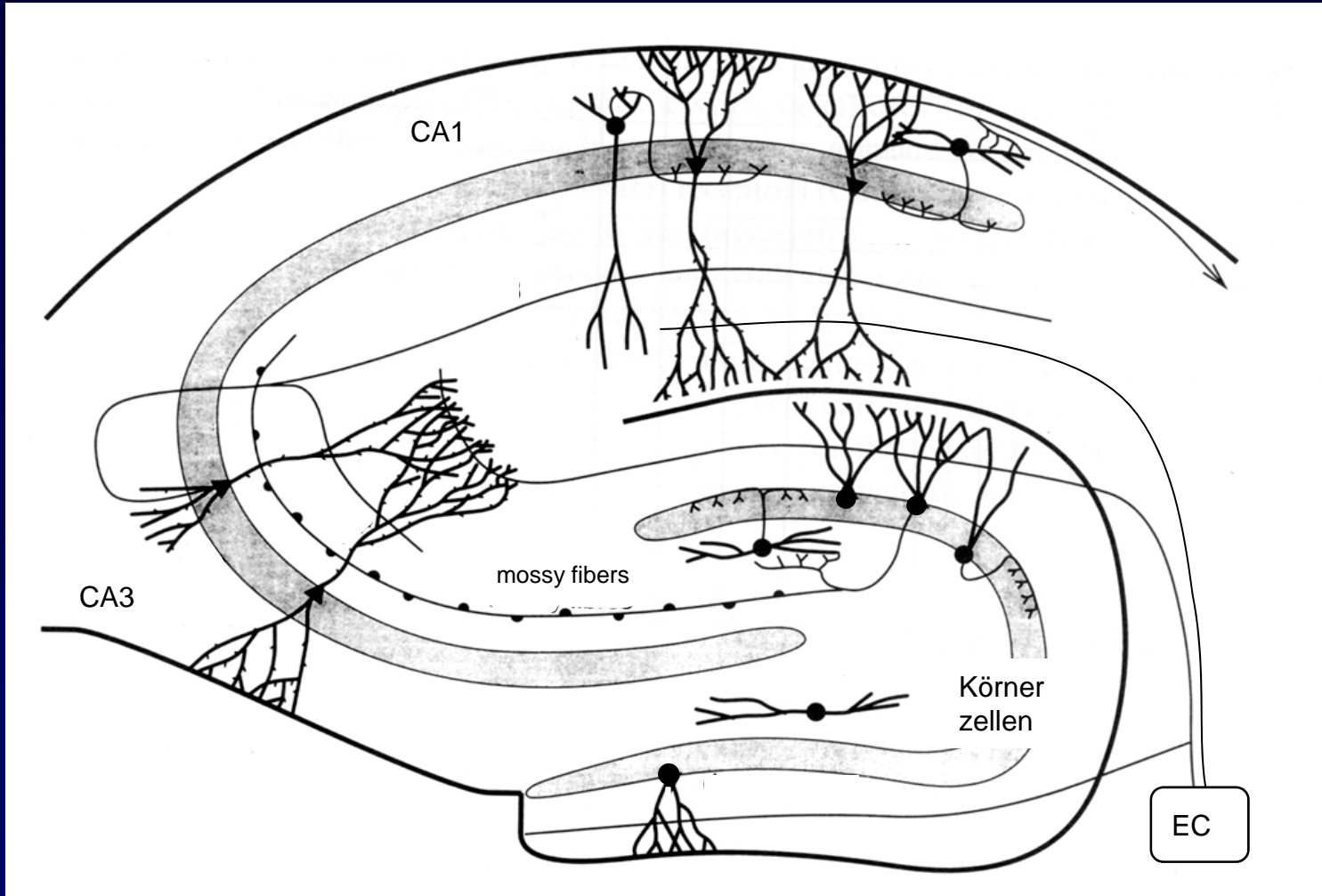
Arbeitshypothese:

Einzelne Aspekte der Erlebniswelt werden in der **Großhirnrinde** erkannt und repräsentiert.

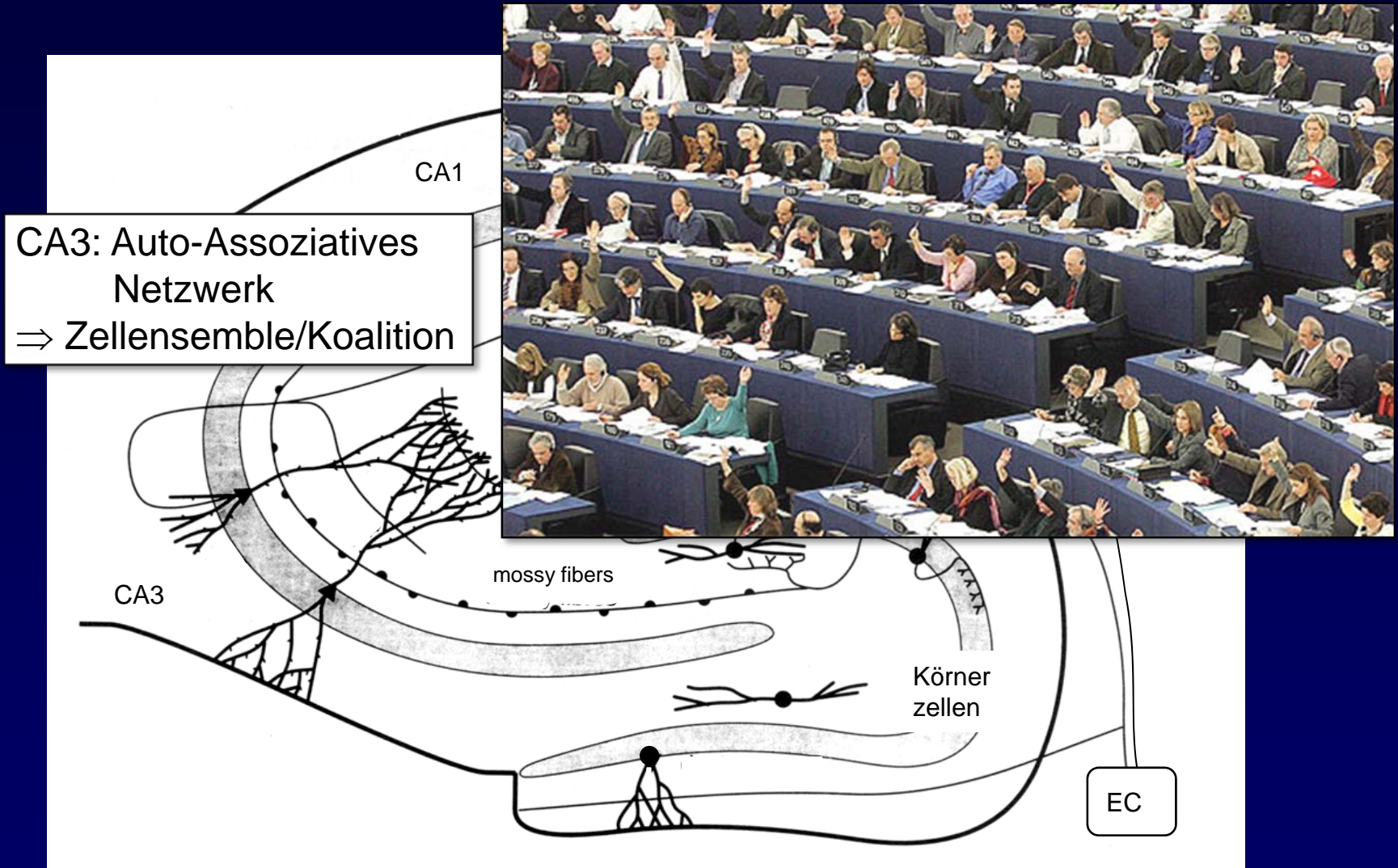
Diese Aspekte werden über den **Hippocampus** *räumlich* und *zeitlich* geordnet miteinander verbunden.

Wie verbindet der Hippocampus die verschiedenen
Aspekte eines Gedächtnisinhalts?

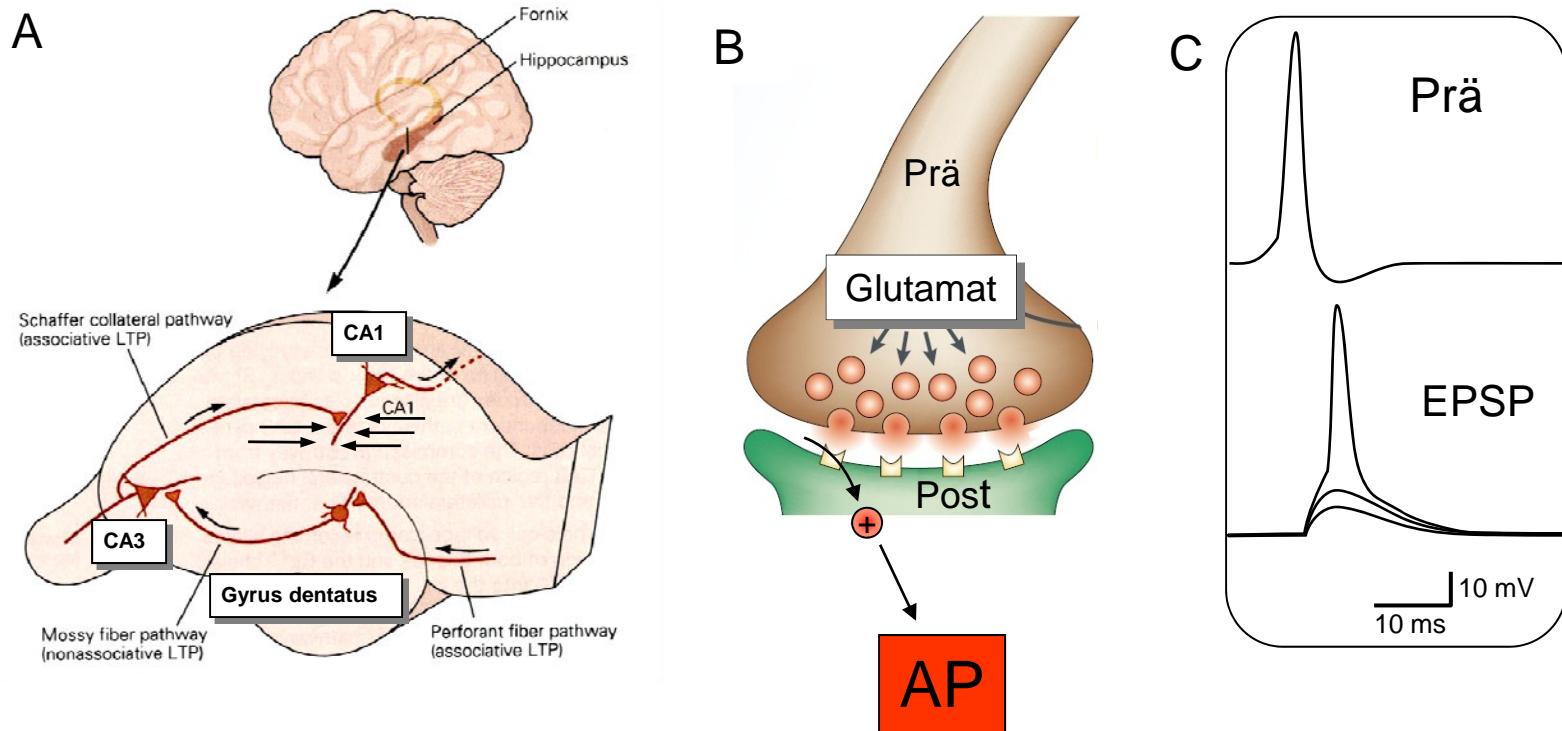
Synaptische Verbindungen im Hippocampus



Synaptische Verbindungen im Hippocampus

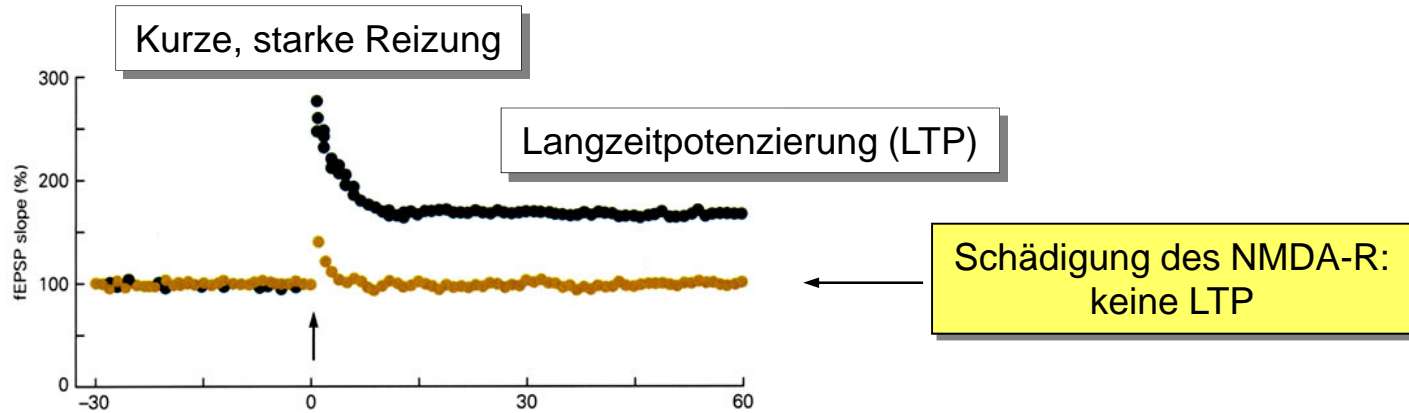


Synaptische Kommunikation im Hippocampus



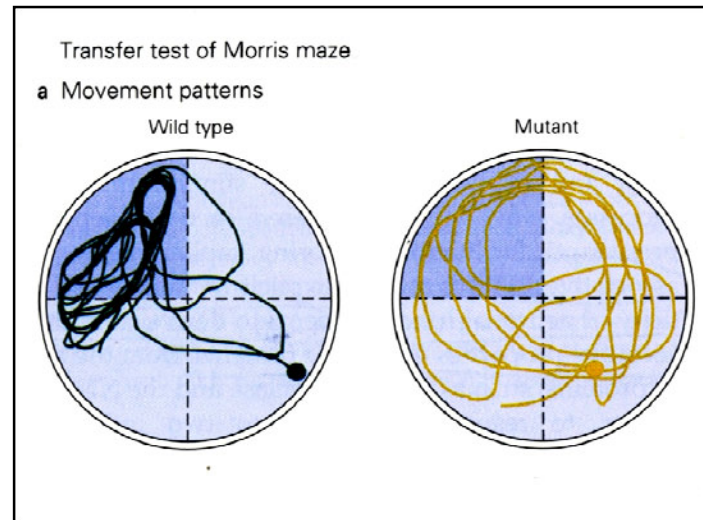
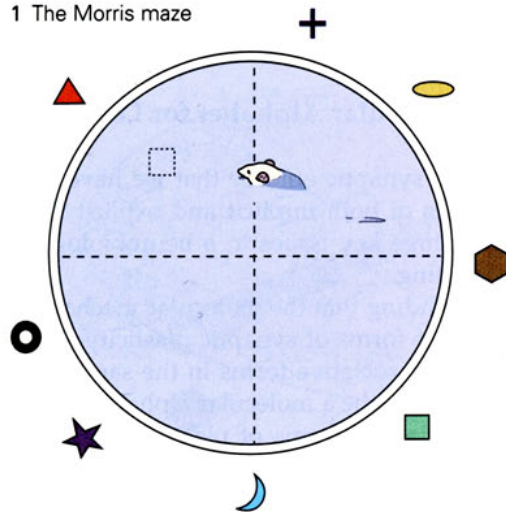
- Synapse:
- Gerichtete Signalweiterleitung – Erregende Potentiale sind klein
 - Assoziativität: Reizweiterleitung nur bei Summation von Gruppenaktivität
 - Plastizität: Stärke der Synapsen kann sich verändern

Synaptische Plastizität ist Voraussetzung für die Bildung von Gedächtnis



B Spatial memory defects

1 The Morris maze



=> Plastizität von Synapsen ist notwendig für räumliches Gedächtnis

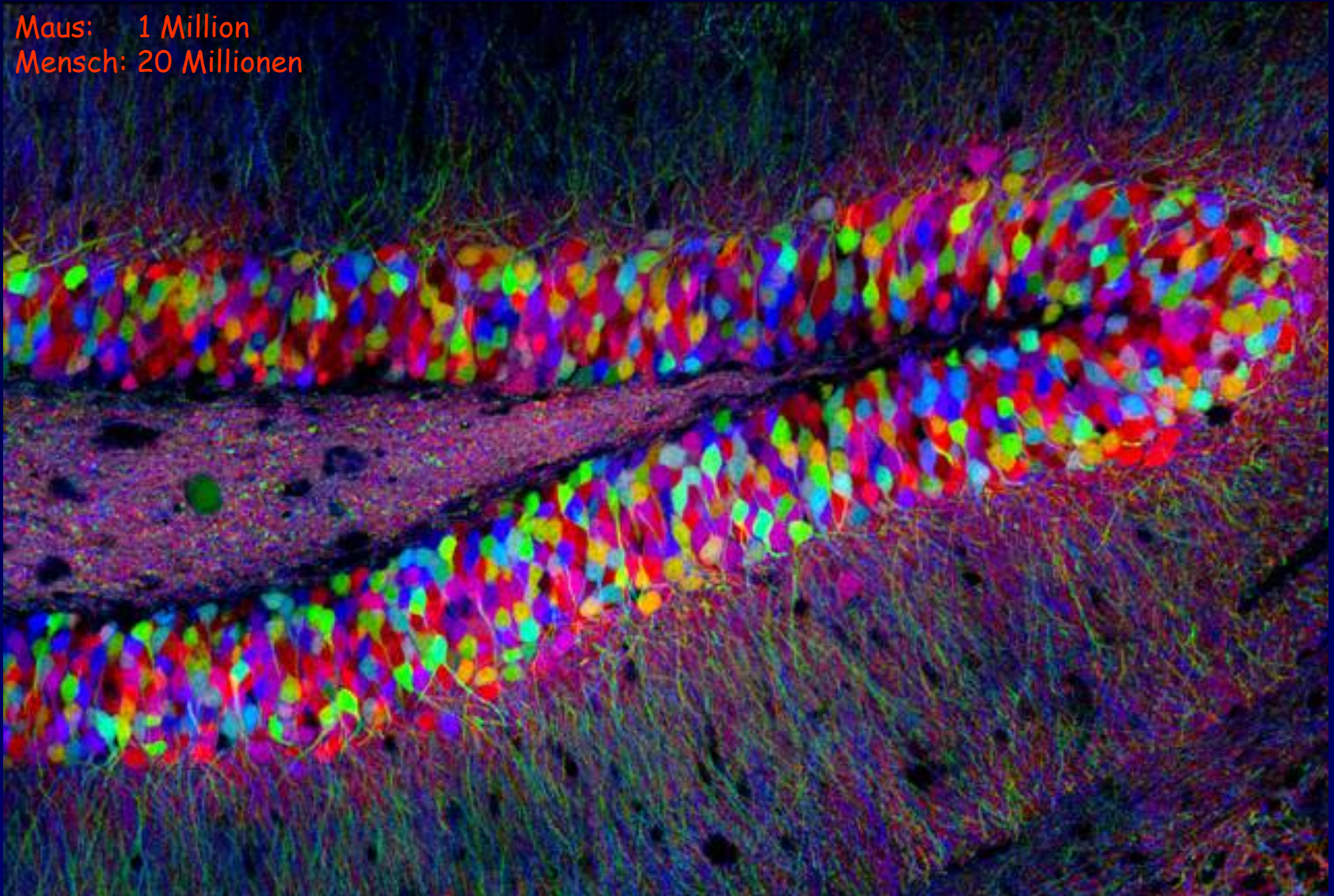
Synaptische Plastizität als zellulärer Lernprozeß

1. Neurone im Hippocampus kommunizieren über synaptische Verbindungen.
2. Die Stärke der synaptischen Verbindungen kann aktivitätsabhängig angepasst werden (Langzeitpotenzierung).
3. Intakte LTP im Hippocampus ist Voraussetzung für die Bildung von räumlichem Gedächtnis.

Wo werden neue Nervenzellen gebildet?

Körnerzellen im Hippocampus

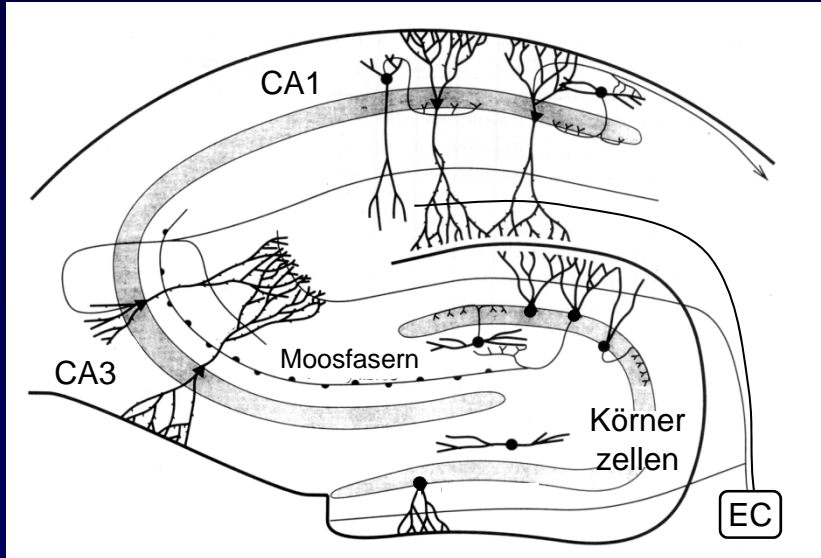
Maus: 1 Million
Mensch: 20 Millionen



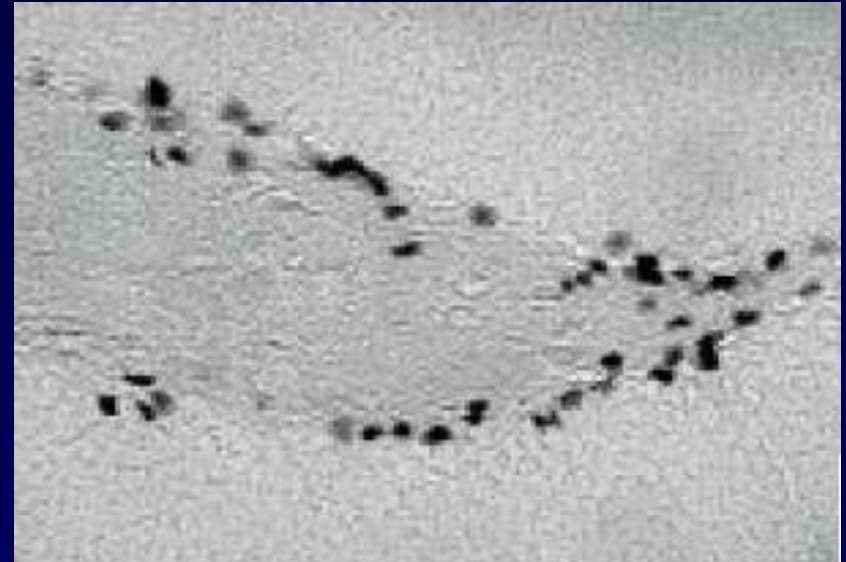
Kompetitives Netzwerk: Kontraste

Adulte Neurogenese im Hippocampus

A

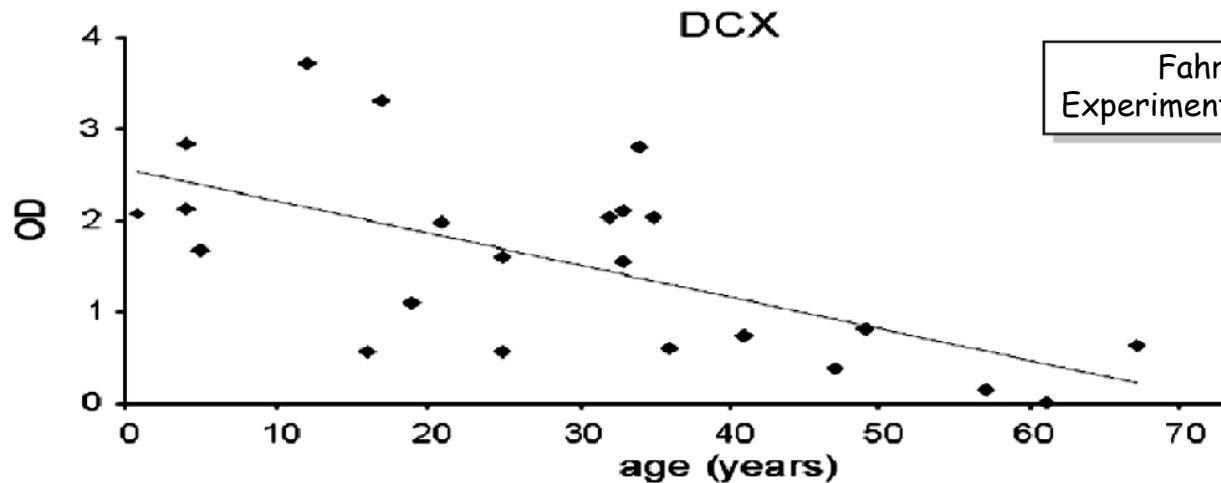
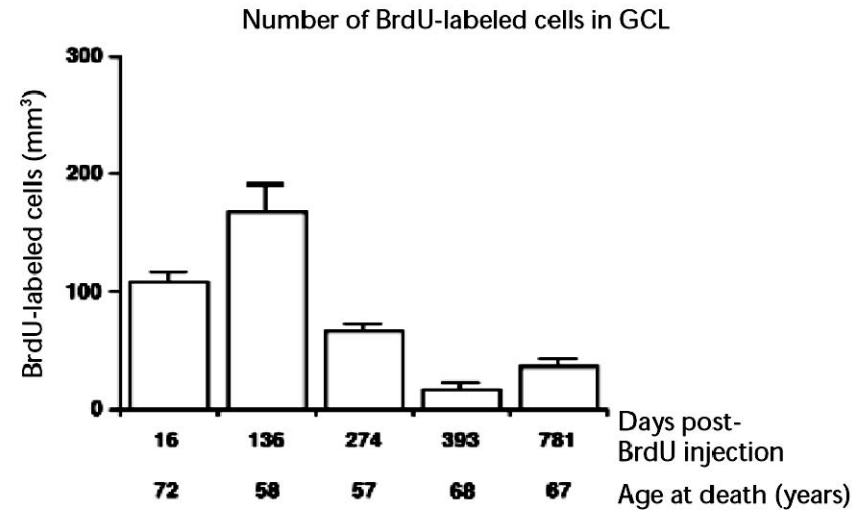
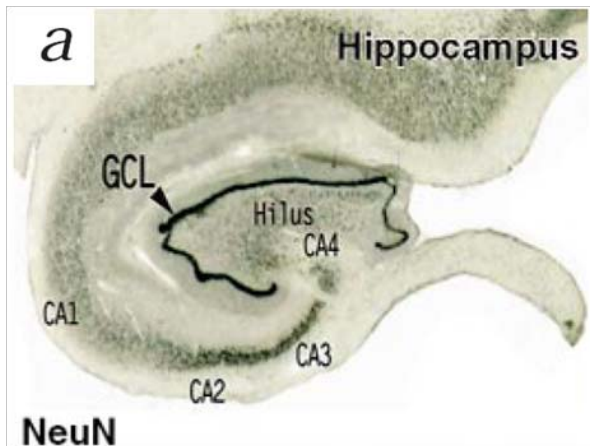


B

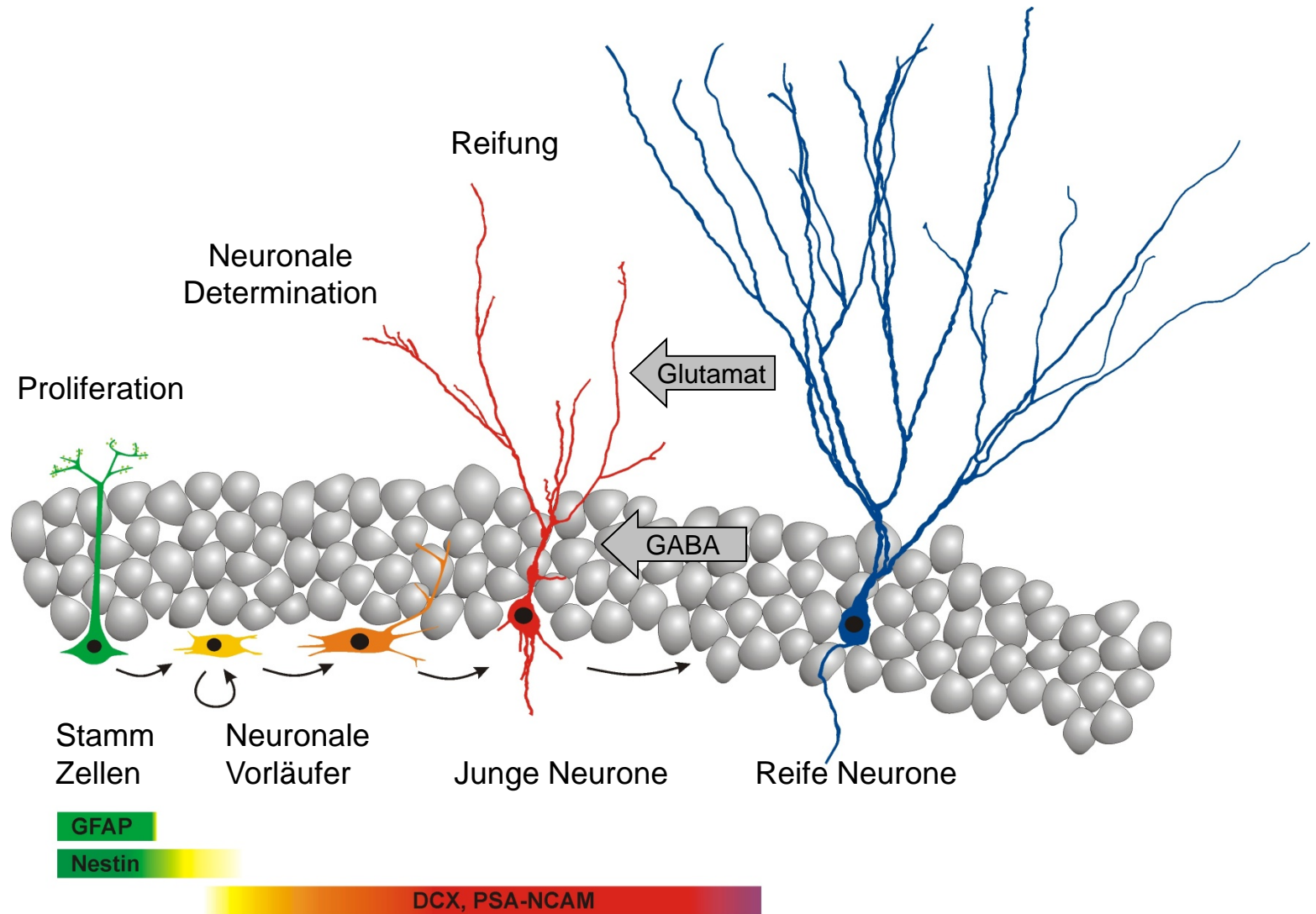


Neu generierte Körnerzellen beim Menschen

Eriksson et al. 1998 Nature Medicine 4:1313



Neu generierte Körnerzellen im Hippocampus



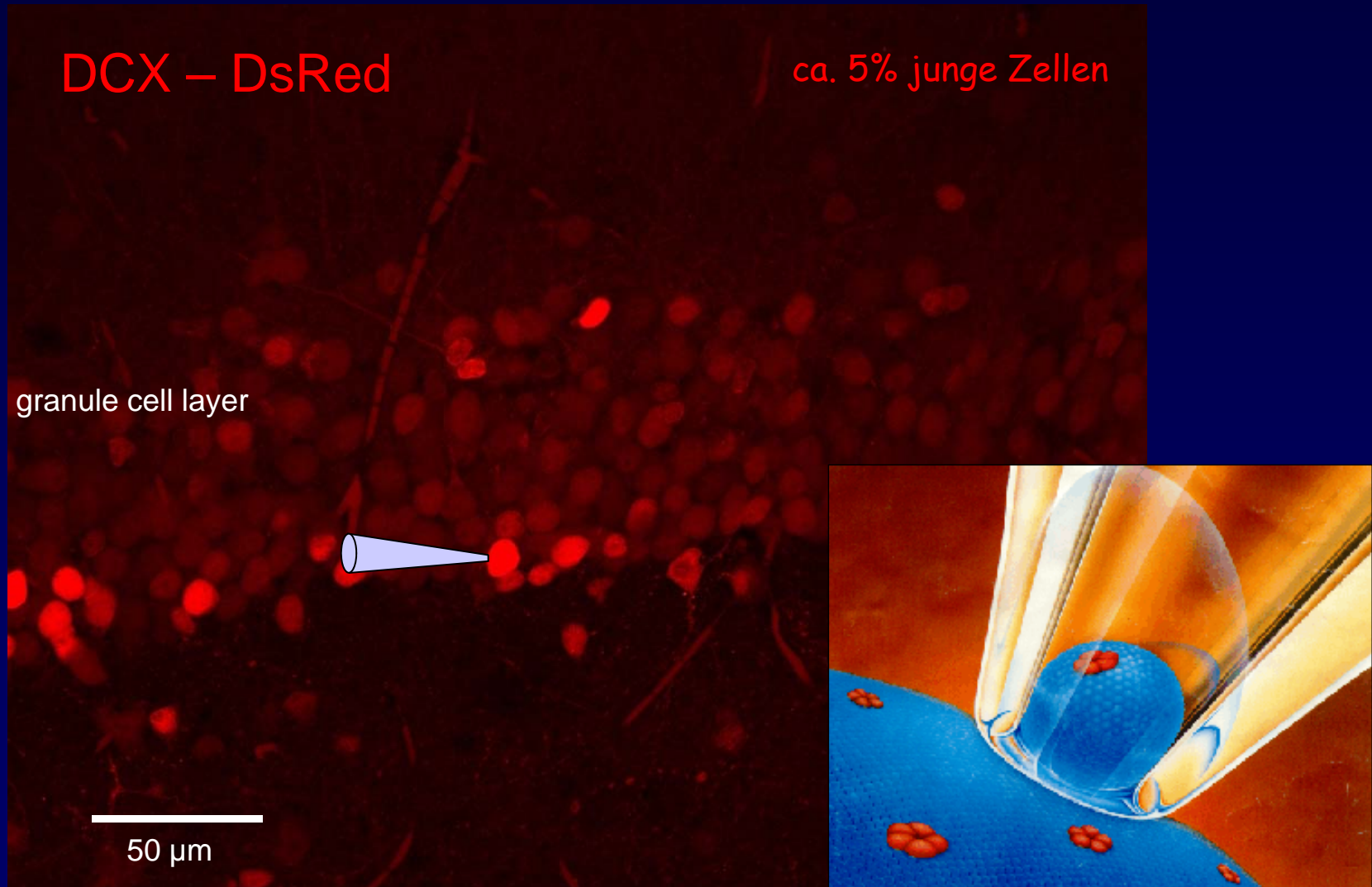
Eigenschaften junger und „alter“ Nervenzellen?

1. Elektrische Erregbarkeit
2. Synaptische Plastizität (LTP)

Genetische Markierung von Zellen mit Korallenfarbstoff

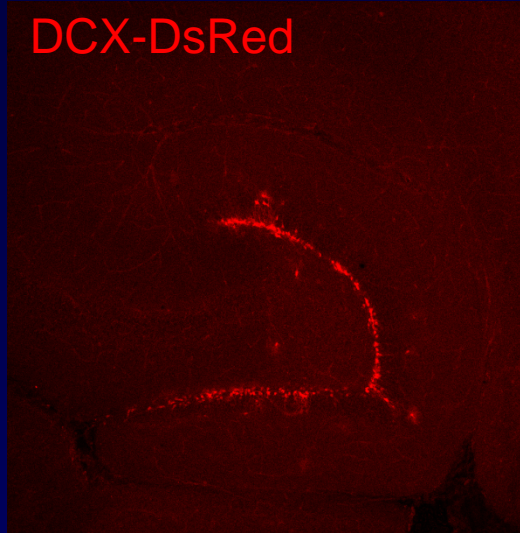


Neu generierte Körnerzellen im Hippocampus 2-Monate alter adulter Mäuse

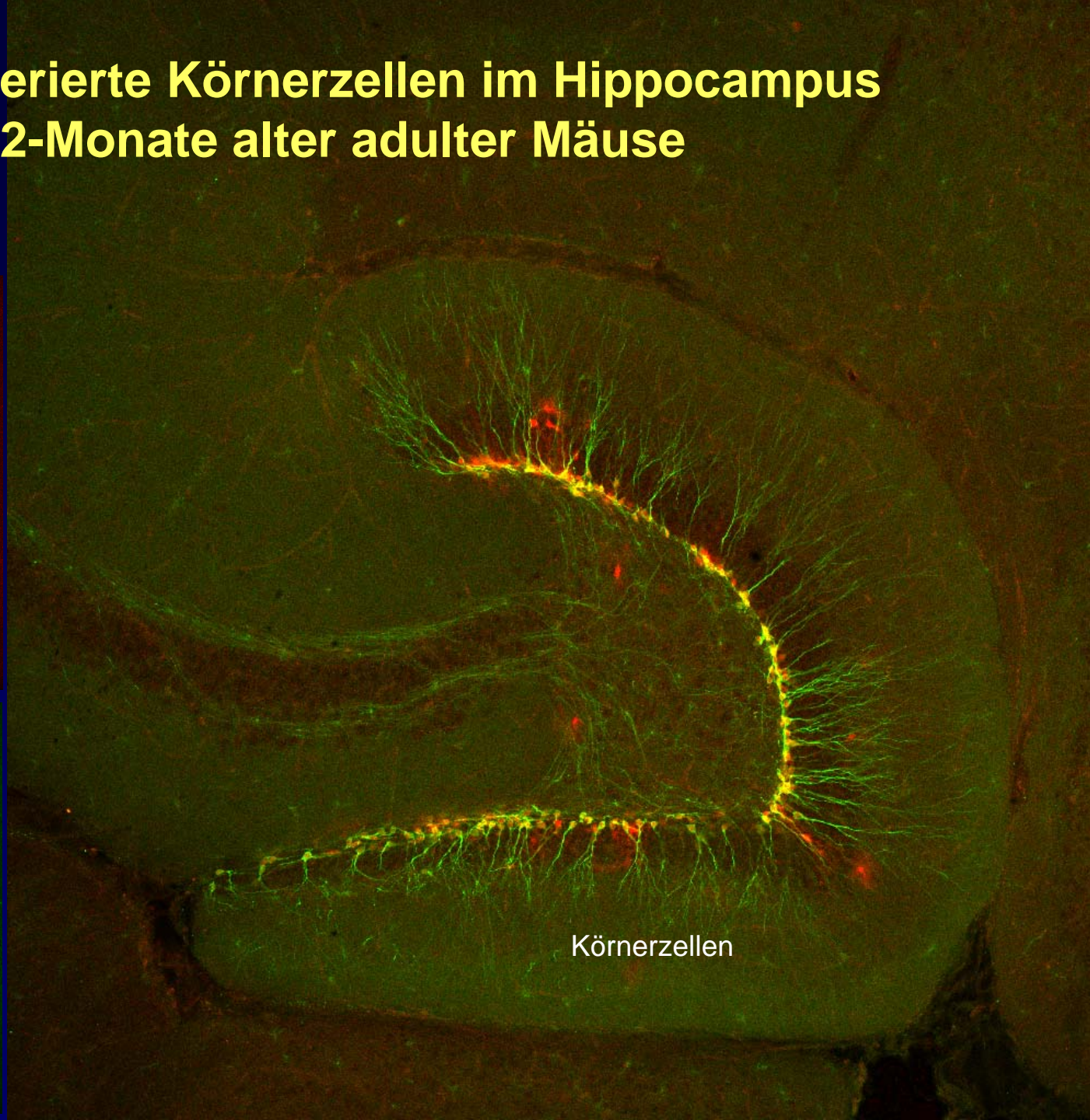
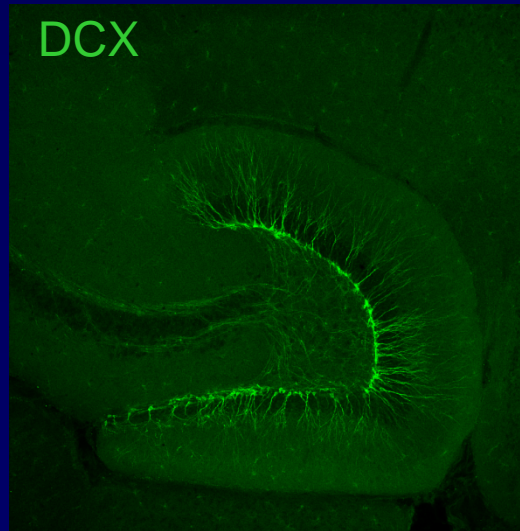


Neu generierte Körnerzellen im Hippocampus 2-Monate alter adulter Mäuse

DCX-DsRed

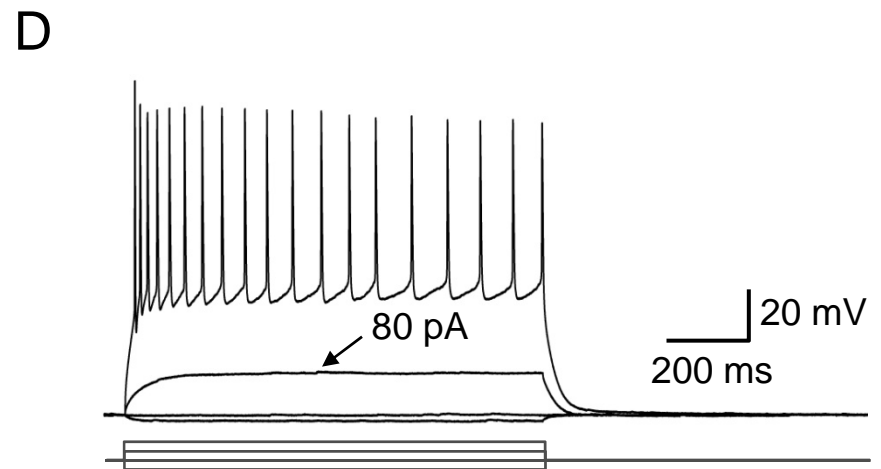
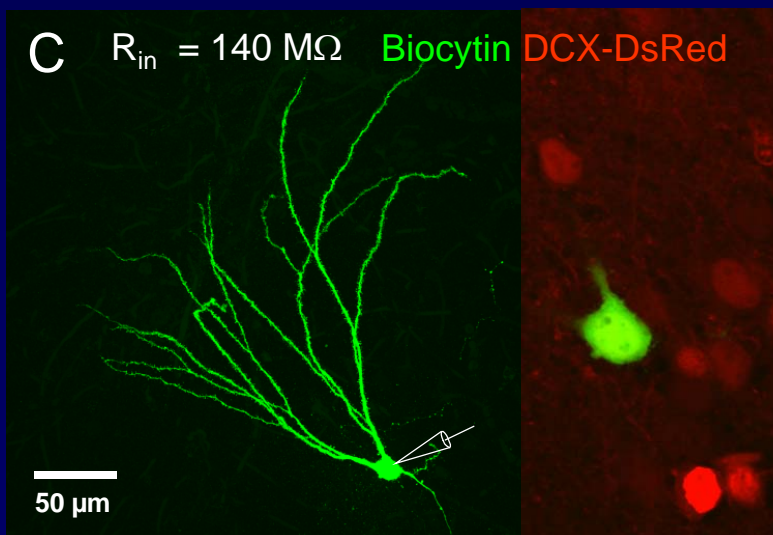
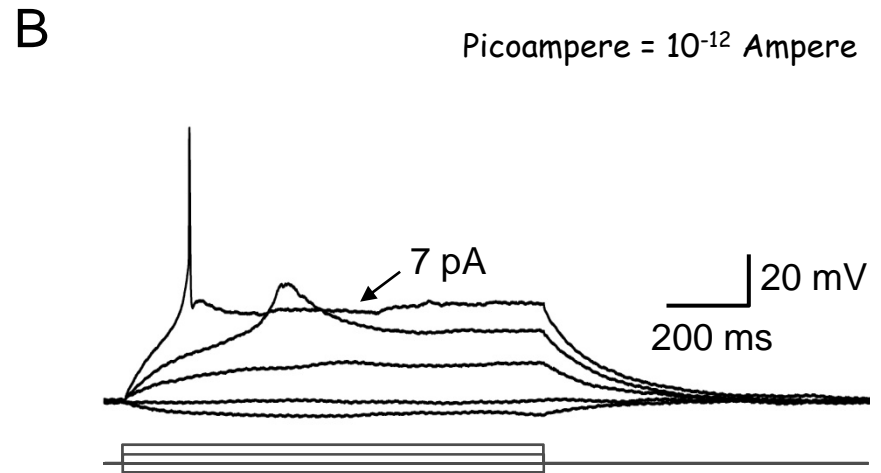
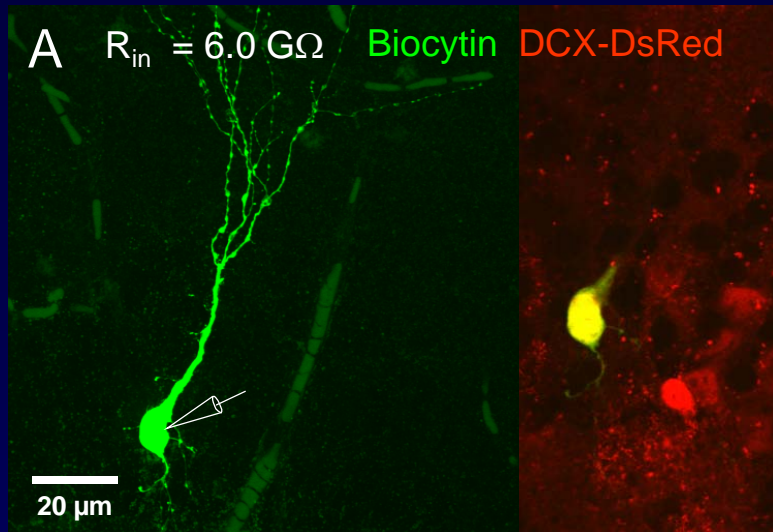


DCX



Körnerzellen

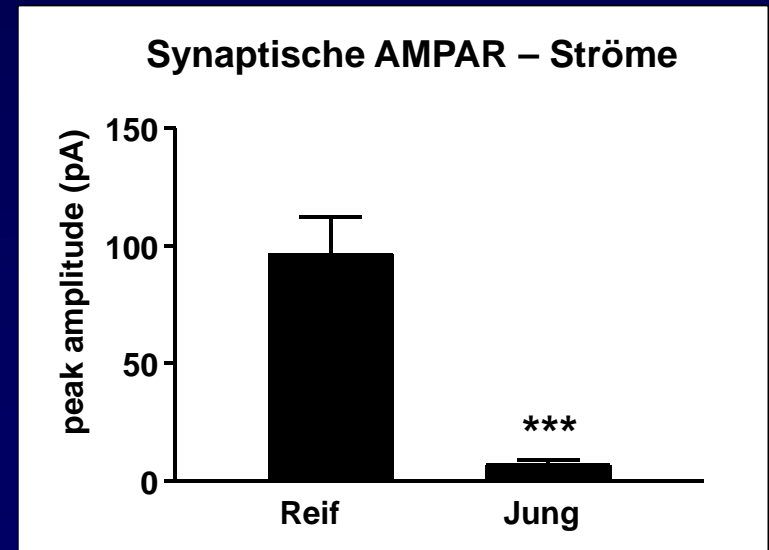
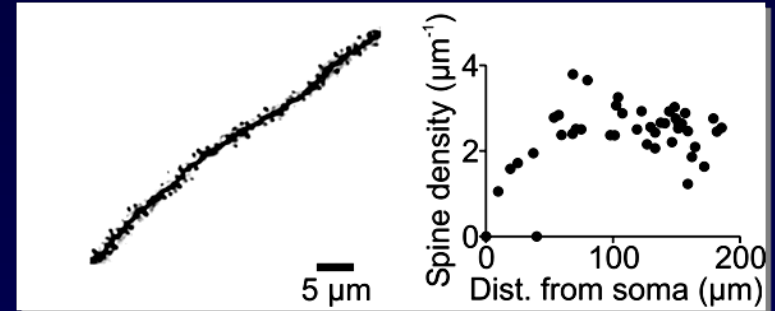
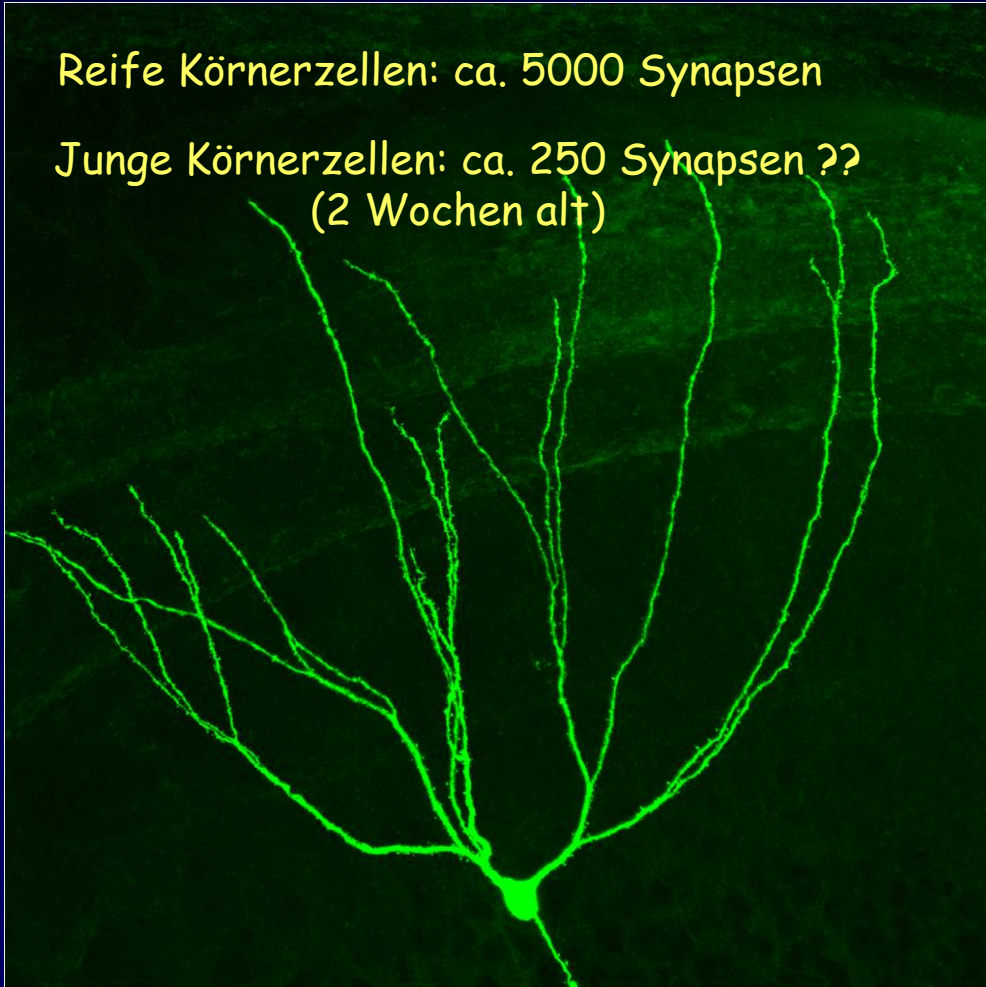
Sind junge Körnerzellen elektrisch erregbar ?



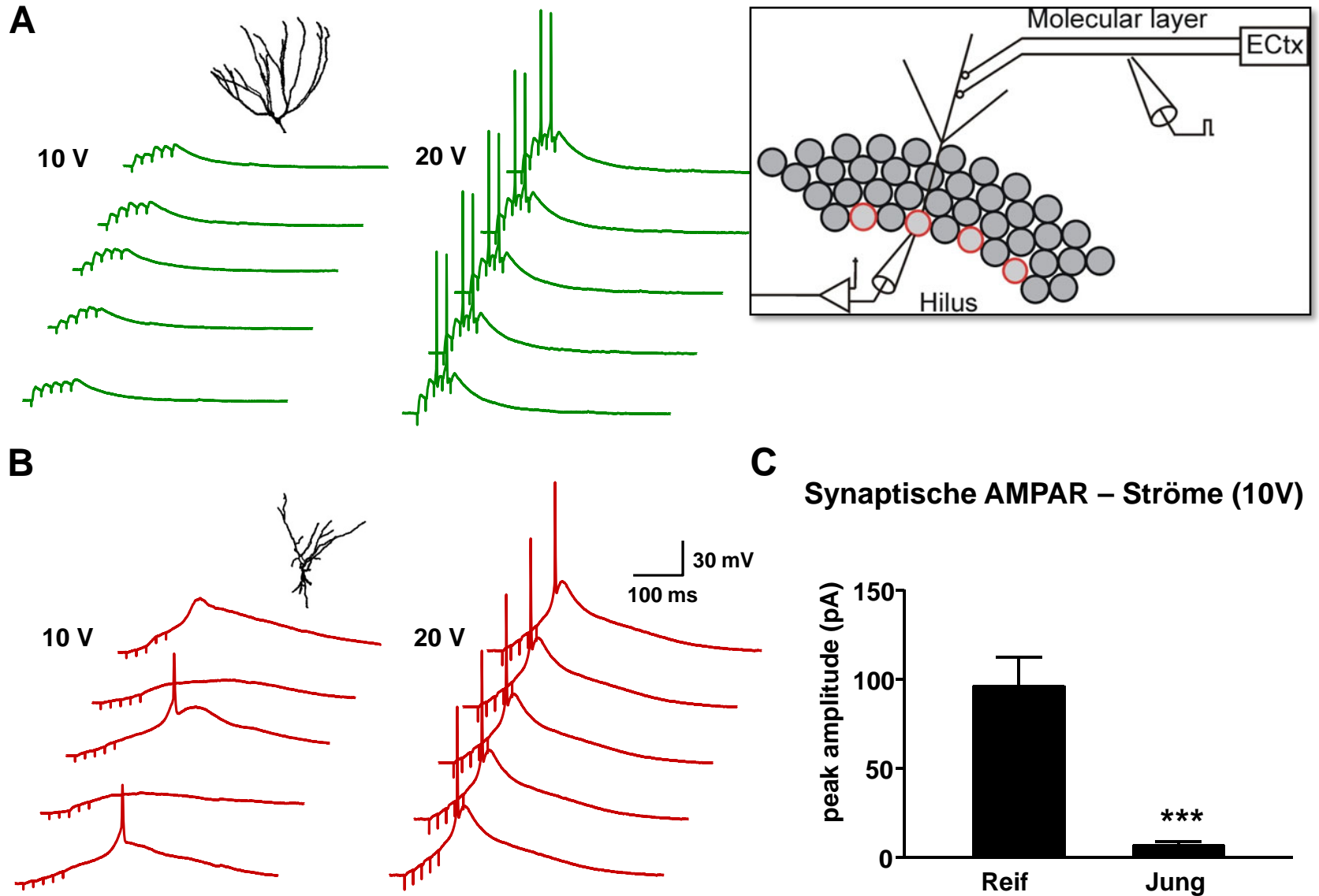
Wieviele erregende Synapsen bekommen Körnerzellen?

Reife Körnerzellen: ca. 5000 Synapsen

Junge Körnerzellen: ca. 250 Synapsen ??
(2 Wochen alt)



Wieviele Synapsen müssen aktiv sein um Körnerzellen zu erregen?



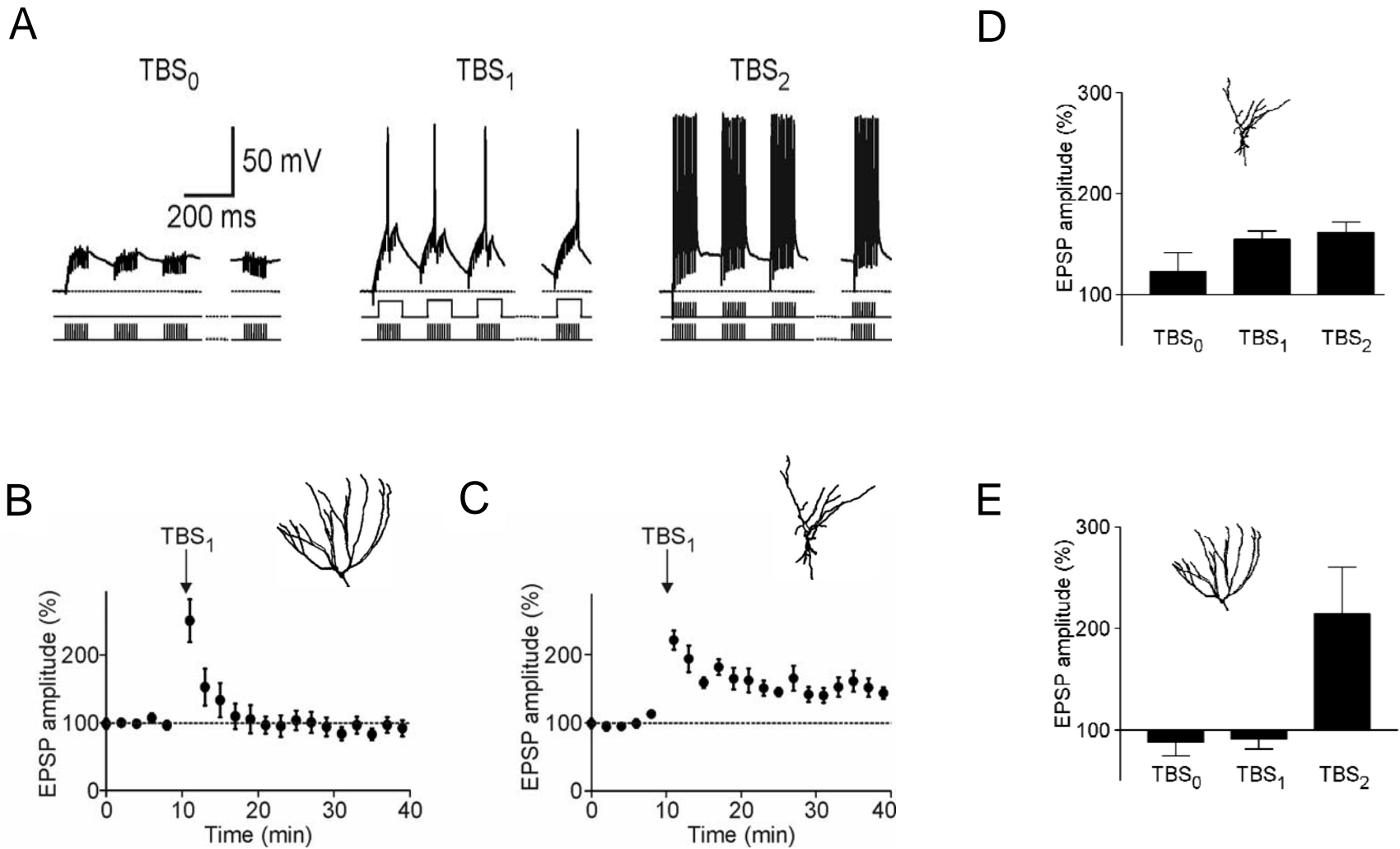
Worin unterscheiden sich junge von ‚alten‘ Nervenzellen?

1. Neu gebildete Nervenzellen sind sehr leicht elektrisch erregbar - extrem wenige Synapsen können APs auszulösen.
2. Reife Körnerzellen brauchen wesentlich größere Ströme und viele aktive Synapsen um Aktionspotentiale zu erzeugen.

Eigenschaften neuronaler Stammzellen, sowie junger und „alter“ Nervenzellen?

1. Elektrische Erregbarkeit ?
2. Synaptische Plastizität?

Langzeitpotenzierung in jungen Körnerzellen?

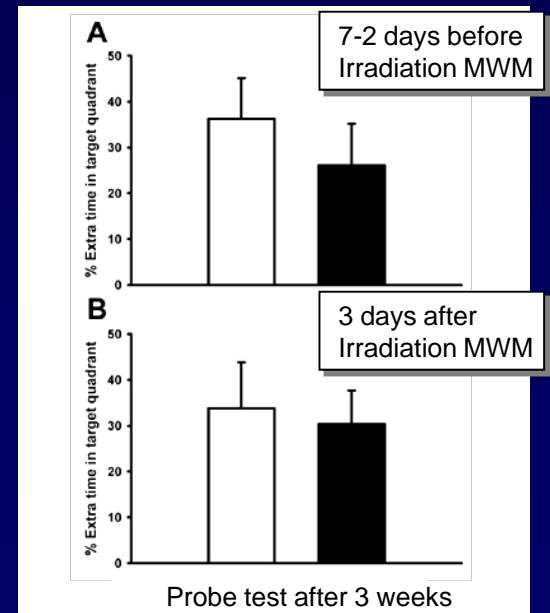
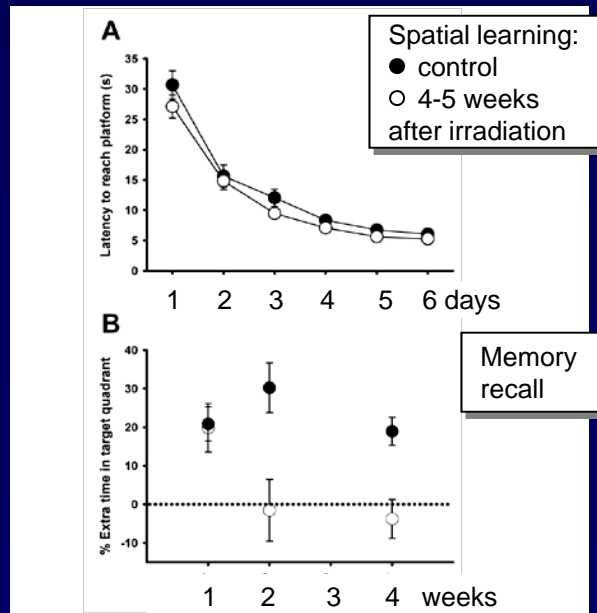
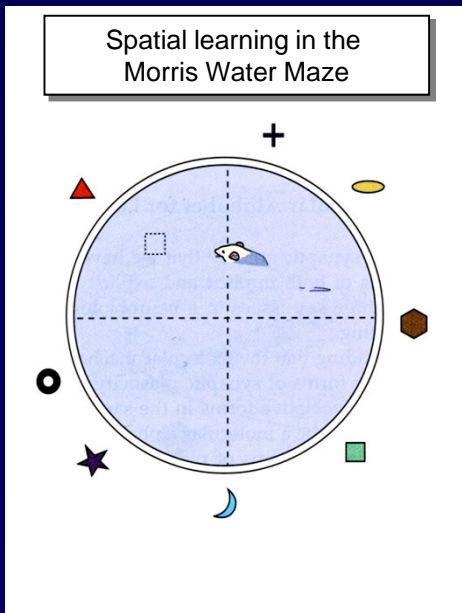
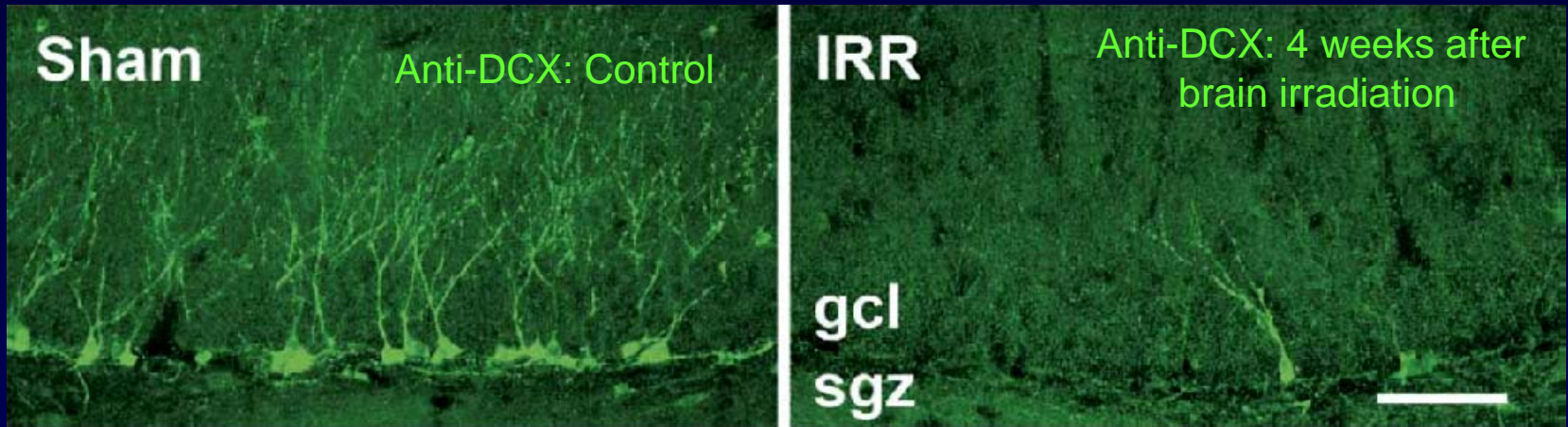


Junge Nervenzellen besitzen besonders flexible synaptische Kontakte

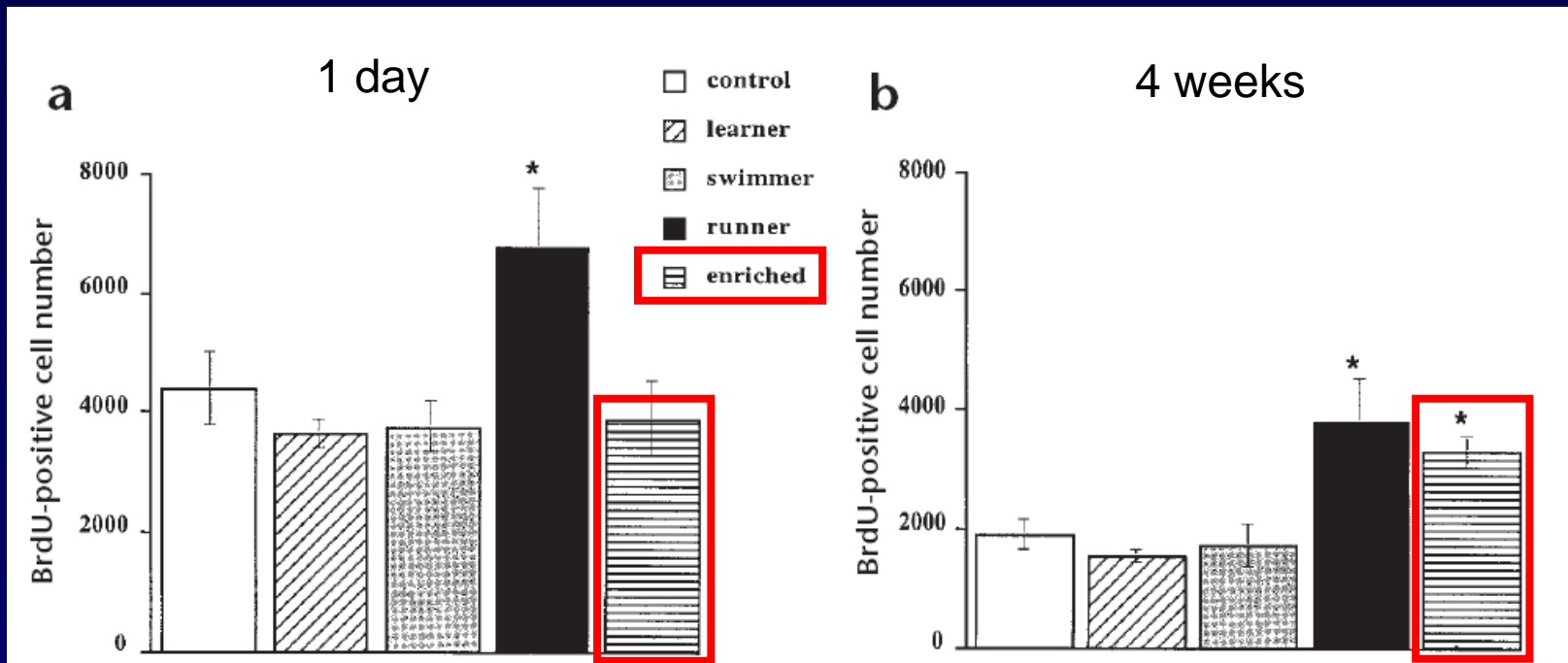
1. Die Stärke der synaptischen Verbindungen in jungen Körnerzellen kann leicht aktivitätsabhängig durch LTP angepasst werden
2. Die Induktionsparadigmen um Synapsen in ‚alten‘ Zellen zu verändern sind sehr viel stärker.
3. Junge Zellen: Leichte Anpassungsfähigkeit
Alte Zellen: Stabile Synapsen

Welche Rolle spielt leichte synaptische Plastizität in neu gebildete Nervenzellen für räumliches Gedächtnis?

Röntgenstrahlen reduzieren die Zahl der jungen Neurone und Gedächtnisleistungen



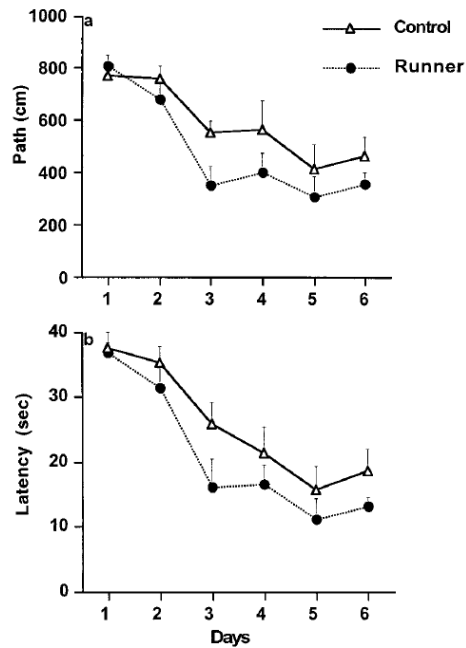
Interessante Umgebung und Laufräder fördern Neurogenese



Verstärkte Neurogenese durch Laufräder führt zu besseren Gedächtnisleistungen bei Mäusen

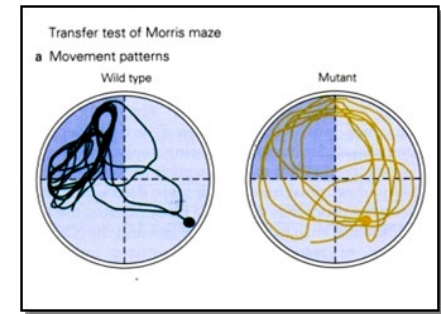
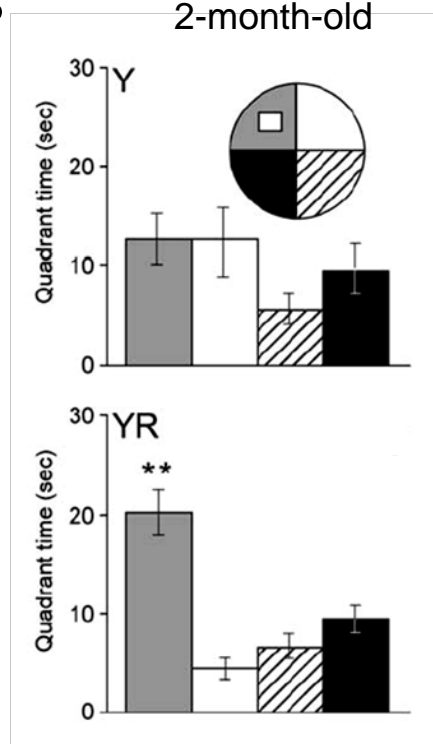


A



Transfer Test – ohne Plattform:

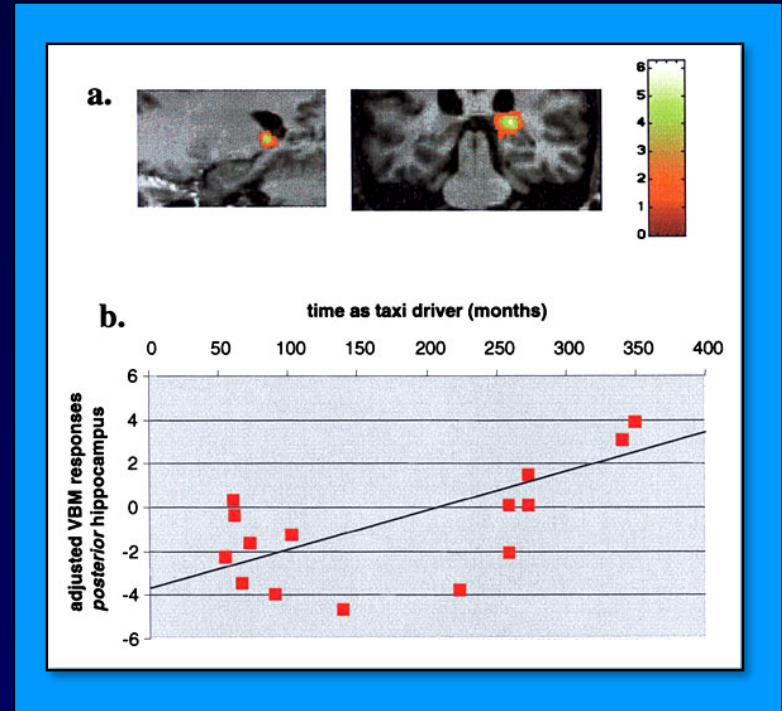
B



Adulte Neurogenese beim Menschen?



Londoner Taxifahrer haben größeren Hippocampus



Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers

Eleanor A. Maguire^{*†}, David G. Gadian[‡], Ingrid S. Johnsrude[†], Catriona D. Good[†], John Ashburner[†], Richard S. J. Frackowiak[†], and Christopher D. Frith[†]

^{*}Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, Queen Square, London WC1N 3BG, United Kingdom; and [†]Radiology and Physics Unit, Institute of Child Health, University College London, London WC1N 1EH, United Kingdom

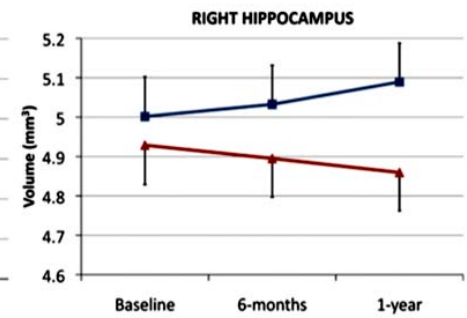
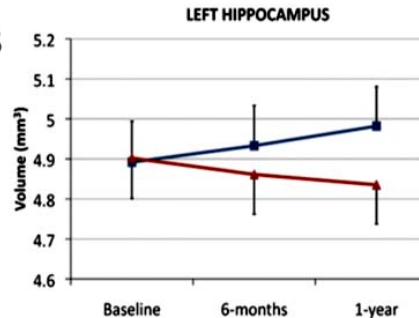
Communicated by Brenda Milner, McGill University, Montreal, Canada, January 28, 2000 (received for review November 10, 1999)

PNAS (2000) 97:4398-4403

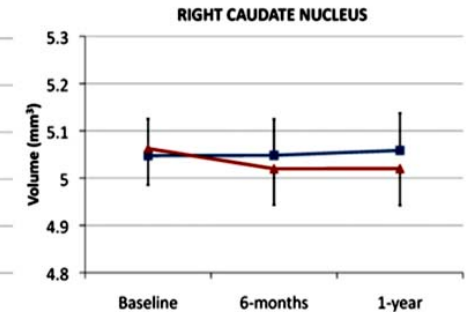
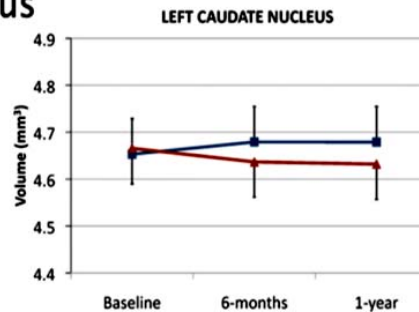
Ausdauertraining vergrößert Hippocampus und verbessert Gedächtnis



A Hippocampus



B Caudate Nucleus



— Stretching/Yoga
 — 3 Tage/Woche 40 min @ 60-75% HF_{max}

Exercise training increases size of hippocampus and improves memory

Kirk I. Erickson^a, Michelle W. Voss^{b,c}, Ruchika Shaurya Prakash^d, Chandramallika Basak^e, Amanda Szabo^f, Laura Chaddock^{b,c}, Jennifer S. Kim^b, Susie Heo^{b,c}, Heloisa Alves^{b,c}, Siobhan M. White^f, Thomas R. Wojcicki^f, Emily Mailey^f, Victoria J. Vieira^f, Stephen A. Martin^f, Brandt D. Pence^f, Jeffrey A. Woods^f, Edward McAuley^{b,f}, and Arthur F. Kramer^{b,c,1}

Adulte Neurogenese im Hippocampus:

1. Die jungen Neurone können viel leichter die Stärke der synaptischen Verbindungen anpassen, als die benachbarten reifen Zellen => Leichtes Erlernen
2. Die reifen Neurone besitzen dagegen sehr viel stabilere synaptische Verbindungen => Stabiles Gedächtnis
3. Adulte Neurogenese im Hippocampus wird aktivitätsabhängig reguliert durch Gedächtnistraining und körperliches Ausdauertraining.

