



MEDIZIN DEPRESSION

SPRIESSENDES GLÜCK

Antidepressiva kurbeln die Produktion von Botenstoffen im Gehirn an, die für gute Stimmung sorgen können. Jetzt fanden amerikanische Forscher heraus, dass sie außerdem das Zeug zum Saatgut haben – für neue Nervenzellen.

VON HUBERTUS BREUER
UND ANNETTE LESSMÖLLMANN

Depressionen sind verbreitet: Rein statistisch trifft die krankhafte Melancholie jeden zehnten Menschen einmal im Leben. Oft ist eine glücklose Lebenssituation der Auslöser, gelegentlich eine schwere Krankheit; aber auch dauerhafter Stress kann die ausweglose Schwermut hervorrufen. Manchmal lässt sich keine äußere

Ursache erkennen, dann handelt es sich um eine endogene Depression. In den Gehirnen der Betroffenen mangelt es nach Erkenntnissen der Neurobiologie an bestimmten Botenstoffen, den Monoaminen: Dopamin, Noradrenalin und vor allem Serotonin sind Hormone, die unsere Gefühlslage regeln. Wenn dieser Transmitterhaushalt aus dem Lot gerät, können Antidepressiva wie Fluoxetin oder Sertralin steuernd eingreifen, was die Stimmung hebt.

Für einiges Rätselraten sorgte bislang aber die Frage, warum die medikamentöse Therapie meist erst nach drei bis sechs Wochen anschlägt. Vielleicht – so mutmaßen einige Hirnforscher schon länger – beruht die Wirkung von Antidepressiva noch auf anderen, längerfristigen Veränderungen in unserem Denkorgan. Denn Depressionen könnten bewirken, dass sich bestimmte Hirnregionen verkleinern. Erste Ergebnisse in diese Richtung lieferte eine Arbeitsgruppe um



SIGANIM / GEHIRN&GEIST

ZELLEN DANK PILLE Sorgen manche Psychopharmaka für Nachwuchs im Gehirn?

Eberhard Fuchs am Primatenzentrum in Göttingen mit einer Studie an dem posierlichen Spitzhörnchen, dem Baumbewohner Tupaia. Bei »depressiven« Tieren – die also antriebsarm und passiv waren und kaum fraßen – verringerte sich die Größe des Hippocampus, der »Schaltstelle« für Lern- und Gedächtnisvorgänge. Die Forscher konnten den Schrumpfungsprozess aufhalten, indem sie den Tieren Antidepressiva verabreichten.

Ähnliches wird neuerdings auch beim Menschen beobachtet: Die Psychiaterin Yvette Sheline von der Washington University in St. Louis untersuchte bei 38 Frauen mit chronischen Depressionen den Hippocampus, der auch bei menschlichen Primaten für Gedächtnisvorgänge zuständig ist. Die Forscherin entdeckte, dass bei Patientinnen, die schon längere Zeit Psychopharmaka gegen Depressionen einnahmen, diese Hirnregion deutlich weniger verkleinert war als bei jenen, die erst seit kurzem Pillen schluckten.

Alles deutet also auf einen Schutzmechanismus der Medikamente für das Nervengewebe im Gehirn hin. Doch lässt sich aus der Schrumpfung des Hippocampus schließen, dass auch einzelne Zellen durch eine Depression absterben? Und können Antidepressiva sogar die Neubildung von Zellen anregen – sind sie also in der Lage, die »Neurogenese« in Gang zu setzen (siehe Interview S. 66)?

Eine andere Arbeitsgruppe um Eberhard Fuchs zusammen mit Elizabeth Gould von der Princeton University konnte Ende der 1990er Jahre zeigen, dass Affen, die lang anhaltend unter psychosozialen Stress gesetzt werden, weniger einzelne Nervenzellen bilden. Fuchs und seine Mitarbeiter wiesen zudem kurz darauf bei Versuchen mit Tupaias nach: Bei den gestressten Tieren kurbelten die Medikamente tatsächlich die Neurogenerates an.

Aber es gab auch gegensätzliche Ergebnisse. Fritz Henn vom Biochemischen Labor am Mannheimer Zentralinstitut für seelische Gesundheit fand bei Untersuchungen mit Ratten heraus, dass überhaupt kein Zusammenhang zwischen der Neurogenerates im Gehirn und den Stimmungsveränderungen der Tiere besteht. Und auch Elizabeth Gould selbst hält beispielsweise die Neurogenese nur für eine Art Nebenwirkung der Pillen: So, als seien die neuen Nervenzellen nur Zaungäste des Heilungsgeschehens.

Kürzlich veröffentlichte aber das Forscherteam um René Hen und Luca Santarelli von der New Yorker Columbia University ein Ergebnis, das den Gefühlseffekt des Nervenzellenwachstums mehr als nahe legt.

Die Arbeitsgruppe setzte ihre Versuchsmäuse gezielt unter Stress. Die Tiere mussten ihr Futter unter einem grellen Strahler suchen, obwohl sie eigentlich helles Licht scheuen. Je ängstlicher sie von der Veranlagung her waren, desto länger brauchten sie für diese Aufgabe. Gleichzeitig erhielten die Tiere mehrere Wochen lang gängige Antidepressiva. Nach vier Wochen Pillenschlucken brauchten die Mäuse im Vergleich zu einer ebenso gestressten, aber unbehandelten Gruppe nur noch zwei Drittel der Zeit, um ihr Futter zu holen. Gleichzeitig wuchsen bei ihnen 60 Prozent mehr neue Nervenzellen.

Eine weitere Kontrollgruppe von gestressten Mäusen bekam die Medikamente nur fünf Tage lang. Bei ihnen zeigte sich keine Veränderung: weder im Verhalten noch in der Neurogenerates.

ZAUNGÄSTE ODER VERURSACHER?

Offenbar kommt es also darauf an, wie lange die Tiere behandelt werden. Das würde erklären, warum auch menschliche Patienten erst nach Wochen auf die Therapie ansprechen: Sollten Antidepressiva vor allem deshalb wirken, weil sie neue Nervenzellen sprießen lassen, dann wäre es nur logisch, dass der Effekt erst nach einiger Zeit eintritt. Denn funktionsfähige Nervenzellen reifen nicht von heute auf morgen. Sie bilden sich in mehreren Schritten aus Stammzellen, die als undifferenziertes Potenzial in manchen Hirnregionen vorliegen und aus denen sich bei Bedarf durch Zellteilung neue Neurone bilden.

Dies beweist freilich noch nicht, dass die neuen Nervenzellen die Gemütskrankheit ursächlich eindämmen. Um das zu zeigen, gingen die Forscher einen neuen Weg. Sie blockierten die Neurogenese, indem sie die Vorläuferzellen für neue Nervenzellen im Hippocampus der Mäuse durch Röntgenbestrahlung abtöteten. Dann setzten sie die Nager wieder unter Stress und fütterten sie mit Antidepressiva.

Und tatsächlich: Anders als bei Experiment Nummer eins verloren die Versuchstiere nun ihre Furcht vor dem Licht nicht mehr, sondern blieben selbst

▷ nach monatelanger Behandlung ängstlich. Dies werteten die Forscher als Nachweis, dass die Bildung neuer Hirnzellen tatsächlich für die Minderung depressiver Symptome verantwortlich ist. Denn ohne Neurogenese zeigten die Mittel keine Wirkung.

GEDÄCHTNISARBEIT FÜR DEN GEFÜHLSHAUSHALT

Nach Hen und seinen Kollegen verursacht der – durch die Medikamente erhöhte – Botenstoffspiegel die Neurogenese im Hippocampus. Allerdings: »Wie genau diese Stoffe das Zellwachstum im Detail bewirken, können wir noch nicht sagen.«

Die »Gedächtnisschaltstelle« Hippocampus scheint jedenfalls maßgeblich an der Gefühlsstörung der Tiere beteiligt zu sein. Denn als die Forscher die Neurogenese in einer anderen Hirnregion der Mäuse blockierten, schlugen die Antidepressiva wieder an. Offenbar ist der Hippocampus also nicht nur für Lernen und Gedächtnis zuständig, sondern übernimmt auch in Sachen Gefühlshaushalt eine wichtige Aufgabe. ◀

HUBERTUS BREUER ist promovierter Philosoph und freier Wissenschaftsjournalist in New York. **ANNETTE LESSMÖLLMANN** ist Redakteurin bei **Gehirn&Geist**.

Literaturtipps

Santarelli, L., Hen, R. et al.: Requirement of Hippocampal Neurogenesis for the Behavioral Effects of Antidepressants. In: *Science* 301, 2003, S. 805–809.

Sheline, Y.: Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. In: *American Journal of Psychiatry* 160, 2003, S. 1516–1518.

Aktuelles Diskussionsforum zur Stammzelldebatte in der Psychiatrie: *Biological Psychiatry* 56(3), 2004.

Weblinks

Für Betroffene und Experten:

www.kompetenznetz-depression.de

EU-Projekt »European Alliance Against Depression«: www.eaad.net



Gerd Kempermann

INTERVIEW

GUTE ZELLEN – SCHLECHTE ZELLEN

Ohne den Stammzellforscher Gerd Kempermann würde das alte Dogma möglicherweise noch immer gelten – dass es im ausgewachsenen Gehirn nicht mehr zur Bildung neuer Zellen kommt. Als junger Gastwissenschaftler am renommierten Salk Institute in Kalifornien setzte er 1997 erwachsene Mäuse in einen Käfig voller Spielzeugen. Eine Kontrolltiergruppe musste hingegen mit leeren Räumen vorlieb nehmen. Ergebnis: Die Tiere in der reizreichen Umgebung hatten nicht nur mehr Spaß, sondern nach einigen Wochen auch viel mehr Neurone vorzuweisen als jene, die in kargen Behausungen schmachteten. Damit war der Beweis erbracht. Die »adulte Neurogenese« ist ein normaler Hirnprozess, der durch Umweltreize angeregt werden kann – wer lernt, bildet neue Hirnzellen.

Der heute 39-jährige Kempermann erforscht inzwischen an der Berliner Charité und am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, welche Rolle neu gebildete Nervenzellen für die Funktion des gesunden Gehirns spielen. Dabei untersucht er auch, ob neurodegenerative Krankheiten, wie Alzheimer dadurch hervorgerufen werden, dass die Neurogenese versagt.

Werden wir demnächst Medikamente schlucken, die das Hirnzellenwachstum anregen, um Alzheimer oder Parkinson zu kurieren?

Halt – nicht so schnell! Die Forschung steht noch ganz am Anfang. Wir wissen ja erst seit wenigen Jahren, dass ein erwachsenes Gehirn überhaupt neue Zellen erzeugen kann. Jetzt müssen wir erst einmal verstehen, wozu diese natürliche Neurogenese gut ist. Denn das ist noch keineswegs klar.

Wozu könnte die natürliche Neurogenese beim Menschen denn nütze sein?

Es spricht immer mehr dafür, dass sie für die normale Hirnfunktion unabdingbar ist. Der Hippocampus ist beispielsweise für Lernen und Gedächtnis zuständig. Hier scheint die Neurogenese dazu beizutragen, ihn an veränderte Erfordernisse über die Lebenszeit anzupassen. Dazu braucht man keine großen Mengen neuer Nervenzellen, sondern nur wenige, die aber an strategisch

wichtigen Punkten im neuronalen Netzwerk des Hippocampus sitzen. Die Neurogenese ist hier wahrscheinlich Teil eines subtilen Anpassungsvorgangs, der das ganze Leben lang fortbesteht.

Offenbar kann man die Neurogenese auch ohne Medikamente anregen.

Richtig. Wir haben in Experimenten festgestellt, dass Mäuse, die viel laufen, in ihrem Hippocampus neue Nervenzellen bilden. Im Englischen sagt man ja: Use it or lose it – entweder man benutzt seine grauen Zellen oder sie gehen ein. Wie wir gesehen haben, geht das noch weiter: Man verliert Zellen und bildet zudem auch keine neuen mehr. Warum dabei gerade körperliche Aktivität gut ist, wissen wir noch nicht. Fest steht, dass Menschen, die Sport treiben, statistisch gesehen seltener an Alzheimer erkranken.

Hen und seine Gruppe postulieren, es ließen sich mit einer Neurogenesetherapie irgendwann einmal Depressionen heilen.

»Es spricht immer mehr dafür, dass Neurogenese für die normale Hirnfunktion unabdingbar ist«

Wie schätzen Sie die Chancen ein?

Die Untersuchungen sind sehr eindrucksvoll, weil sie zeigen: Hirnplastizität und gestörtes Gefühlsleben korrelieren nicht nur, sondern hängen auch kausal zusammen. Trotzdem ist, wie bei jedem Tiermodell, Skepsis angebracht. Wir wissen einfach nicht, ob der unglückliche Gefühlszustand der Mäuse wirklich mit unserer menschlichen Depression zu vergleichen ist.

Wenn wir mit Medikamenten das Neuronenwachstum anregen – könnte das nicht auch gefährliche Nebenwirkungen haben?

Noch können wir nicht abschätzen, was an einer künstlich angeregten Neurogenese gut oder nicht gut ist. Theoretisch kann es passieren, dass die Medikamente Tumoren induzieren. Die sind ja nichts anderes als teilungsaktive Zellen, die aus dem Ruder laufen. Daher konzentriert sich meine Forschung auch auf die physiologischen Faktoren für die Neurogenese, die nur steuernd in körpereigene Regulationsmechanismen eingreifen, so wie es die Antidepressiva tun. Gerade die werden ja seit Jahrzehnten angewandt und führen gewiss nicht zu »Wildwuchs«.

Was ist mit anderen Hirnarealen, abgesehen vom Hippocampus?

Neurogenese findet nur in wenigen Hirnregionen statt, nämlich im Hippocampus und im Riechhirn. Für die Neubildung von Nervenzellen braucht es einerseits Stammzellen, die findet man im Gehirn überall. Andererseits ist eine besondere zelluläre Umgebung notwendig, die eine Neuentwicklung nicht nur erlaubt, sondern fördert oder

steuert. Und die findet sich in den meisten Hirnregionen nicht.

Warum könnte das beim Menschen so sein? Sogar Tausendfüßler haben doch in viel mehr Hirnbereichen als wir die Möglichkeit, neue Nervenzellen zu bilden.

Über Sinn und Unsinn in der Evolution können wir nur spekulieren. Aber einige Forscher haben sich tatsächlich gefragt, ob der Verlust der Fähigkeit zur adulten Neurogenese bei höheren Säugetieren nicht daher rührt, dass neue Nervenzellen destabilisierend wirken könnten. Denn jede frische Zelle muss richtig ins Netzwerk integriert und verdrahtet werden, sonst funktioniert die Kommunikation zwischen den Zellen nicht. Je mehr Nervenzellen beteiligt sind, desto eher kann bei dieser Integration etwas schief laufen. Folgt man dieser Argumentation, dann wäre die Unfähigkeit zur Neurogenese in den meisten Hirnregionen der evolutionäre Preis, den wir für unsere komplexe kognitive Leistungsfähigkeit zahlen mussten.

Gibt es für den Menschen auch Beispiele dafür, dass seine natürliche Neurogenese mehr schadet als nützt?

Vermutlich kommt es bei einer bestimmten Form der Epilepsie im Schläfenlappen zu einer fehlgesteuerten Neurogenese. Das ist eine interessante Hypothese, die noch viel Forschung erfordert. Aber hier könnte es sich in der Tat so verhalten, dass neue Zellen nicht das tun, was sie sollten, sondern falsche Verschaltungen bilden. ◀

Das Interview führten **HUBERTUS BREUER** und **ANNETTE LESSMÖLLMANN**.

ANZEIGE