

# Gamle hjerner får nye celler

Billedet er  
udeladt a.h.t.  
copyright

F.H. GAGE/SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES

Billedet er  
udeladt a.h.t.  
copyright

**Billedet viser de nye nerveceller (grønne), som en gammel mus har dannet, efter at den begyndte at få masser af motion i sit bur.**

**Mus løber hjernen i gang.** Når gamle mus får lov til at boltre sig i en trædemølle, danner hjernen mange nye nerveceller i hippocampus, der er center for indlæring og hukommelse.

SCANPIX

Billedet er  
udeladt a.h.t.  
copyright

*Det er velkendt, at fysisk aktive ældre har lettere ved at holde sig mentalt skarpe. Nu begynder forskerne at kunne gennemskue hvorfor.*

ANNE-MARIE WEBER/CORBIS/SCANPIX

# Billedet er udeladt a.h.t. copyright

## Kemoterapi giver hukommelsestab.

Kemoterapi angriber kræftceller, men har en række bivirkninger. En af disse er problemer med at huske, formentlig fordi behandlingen hæmmer neurogenesen i hjernen.

SAM OG DEN SP/FOCI

Laboratoriemusene var gamle, deres liv gråt og trist. Lige indtil hjerneforsker Jeffrey Macklis fra Harvard University i USA blæste en duft af chokolade og rosenvand ind i deres næsebor. Begærligt indsniffede dyrene de ukendte dufte, mens forskerne med avanceret udstyr fulgte med i, hvad der skete i de små gnaveres hjerner. Stor var deres overraskelse, da det viste sig, at musehjerne dannede helt nye nerveceller, som fra sideventriklerne vandrede ned i lugtekolben, der modtager og forarbejder duftindtryk. Mødet med de nye dufte aktiverede de nye nerveceller, som begyndte at danne forbindelser til andre nerveceller. Lugtekolbens gamle nerveceller reagerede derimod knap nok på de nye indtryk.

De nye nerveceller venter åbenbart kun på at blive aktiveret af nye impulser, konkluderer Macklis. Han og hans team har dermed for første gang bevist, at hjernen danner nye nerveceller, som har en anden funktion end de gamle. Og de nye celler har vist sig at have stor betydning, når musene skal huske eller lære noget nyt. Det samme gør sig efter alt at dømme også gældende for mennesker.

Netop den tanke vender helt op og ned på, hvad der indtil for få år siden var god lægelatin: at såkaldt "neurogenese" – dannelse af nye hjerneceller – i den voksne hjerne er en umulighed. I slutningen af 1990'erne opdagede svenske og amerikanske forskere så, at der hver dag dannes nye nerveceller i hjernevævet,

hvilket var en ægte sensation. Men hidtil har neurogenese været betragtet som et isoleret fænomen, der kun har marginal indflydelse på hjernens netværk.

### Nerveceller skal have gødning

"Vores syn på hjernen har ændret sig fundamentalt," siger en af verdens førende specialister i neurogenese, dr. Gerd Kempermann fra Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin i Berlin. For ganske vist virker antallet af nye hjerneceller, der dagligt dannes i hjernen, nærmest latterligt lille – nogle få tusind i forhold til de adskillige milliarder nerveceller, som hjernen rummer. Og ganske vist dannes der tilsyneladende kun nye celler to steder i hjernen, nemlig i en særlig del af forhjernen samt i centeret hippocampus. Men netop hippocampus betragtes som et af nøglecentre for indlæring og hukommelse. Og kigger man isoleret på dette område, er dannelsen af nye nerveceller ganske imponerende. Hos mus rummer hippocampus ca. 300.000 celler. Og ud fra sine forskningsresultater skønner Kempermann, at musenes hjerner når at danne ca. 30.000 nye celler, inden de dør – altså hele ti procent.

Processen starter med, at neurale stamceller deler sig og danner såkaldte forløberceller, der så i løbet af nogle uger kan udvikle sig til modne og aktive hjerneceller. Men det når aldrig at ske, hvis ikke cellerne bliver stimuleret. I så fald sygner de hen og dør. Det er derfor

helt afgørende, at dannelsen af nye celler bliver hjulpet på vej udefra.

Det kan bl.a. ske ved fysisk aktivitet. Adskillige undersøgelser har allerede afsløret, at sport virker som et vækkeur for de slumrende forløbere. En af pionererne på neurogenese-området, Fred Gage fra Salk Institute i La Jolla, Californien, tvang først en række gamle forsøgsmus til et fuldstændig inaktivt liv som "sofakartofler" i små bure med meget ringe bevægelsesfrihed. Derefter anbragte han en del af dem i større bure, der bl.a. var udstyret med en trædemølle.

Musene kastede sig straks ud i et frivilligt træningsprogram, der ikke kun fik benene, men også hjernen på gødning. De begyndte at danne nye hjerneceller – ca. halvt så mange og nøjagtig lige så vel-fungerende som hos unge mus. Forskerens konklusion er helt klar: Det er aldrig for sent at begynde at motionere.

Motionen kan tydeligvis bremse et begyndende aldersbetinget hukommelsestab. I en række forsøg har de aktive repræsentanter for museverdenens grå guld vist sig at score markant bedre end de forsøgsmus, der fortsat var tvunget til et liv i passivitet. Og jo tidligere de voksne mus kom i gang med at træne, jo skarpere kunne de holde deres hjerneceller. Fred Gage og hans team har samtidig opdaget, at de nye nerveceller kun overlever, hvis de danner forbindelser, de såkaldte synapser, til andre celler vha. et molekyle kaldet NMDA-receptor. Og disse synapser opstår normalt kun, hvis cellerne er blevet stimuleret udefra.

### Nye celler har antennerne ude

Gerd Kempermann har indrettet et rent slaraffenland for mus, udstyret med trædemøller, tunneler og forskelligt legetøj. Og de mus, der får lov til at leve her, udvikler langt flere nye nerveceller end dyr i almindelige laboratoriebure.

Resultatet er, at musene bliver mere nysgerrige og gode til at lære. Det tester forskerne bl.a. med den såkaldte "water maze escape test", hvor dyrene anbringes i et kar med vand, hvorfra en ikke for vanskelig labyrint fører til udgangen. Musene gør naturligvis, hvad de kan for at slippe væk fra vandet hurtigst muligt, og når de gentagne gange anbringes i et kar med den samme labyrint, lærer de efterhånden, hvordan de hurtigst kan slippe ud. For nogle – de mest lære- ▶

# Hjernen har to cellefabrikker

Neurogenese – dannelse af nye hjerneceller – synes hos voksne mennesker kun at ske i forhjernens sideventrikler og lugtekolben samt i hukommelsescenteret hippocampus.

## FORHJERNEN

**Det ved vi i dag:** Nye nerve-celler opstår i sideventriklerne, hvorfra de vandrer ned i lugtekolben, som modtager og forarbejder duftindtryk. Hvis hjernen ikke kender duftene i forvejen, bliver de nye celler aktive og danner forbindelser til andre nerveceller, så hjernen lærer de nye lugte at kende.

**Forskernes mål:** Umiddelbart giver opdagelsen ingen nye behandlingsmuligheder.

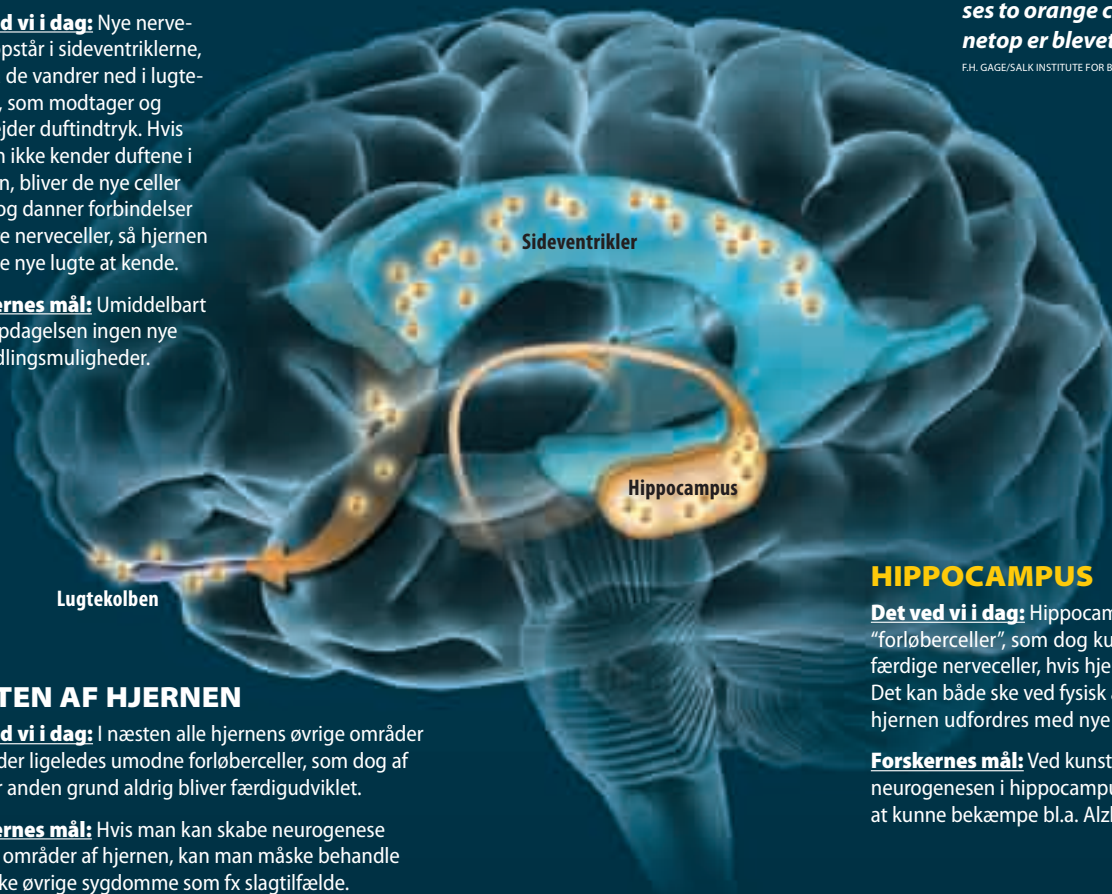
## RESTEN AF HJERNEN

**Det ved vi i dag:** I næsten alle hjernens øvrige områder findes der ligeledes umodne forløberceller, som dog af en eller anden grund aldrig bliver færdigudviklet.

**Forskernes mål:** Hvis man kan skabe neurogenese i andre områder af hjernen, kan man måske behandle en række øvrige sygdomme som fx slagtilfælde.

*Billedet viser et udsnit af hippocampus hos en mus, der har haft rig lejlighed til at motionere i sit bur. I de grønne bånd af nerveceller ses to orange celler, som netop er blevet dannet.*

F.H. GAGE/SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES

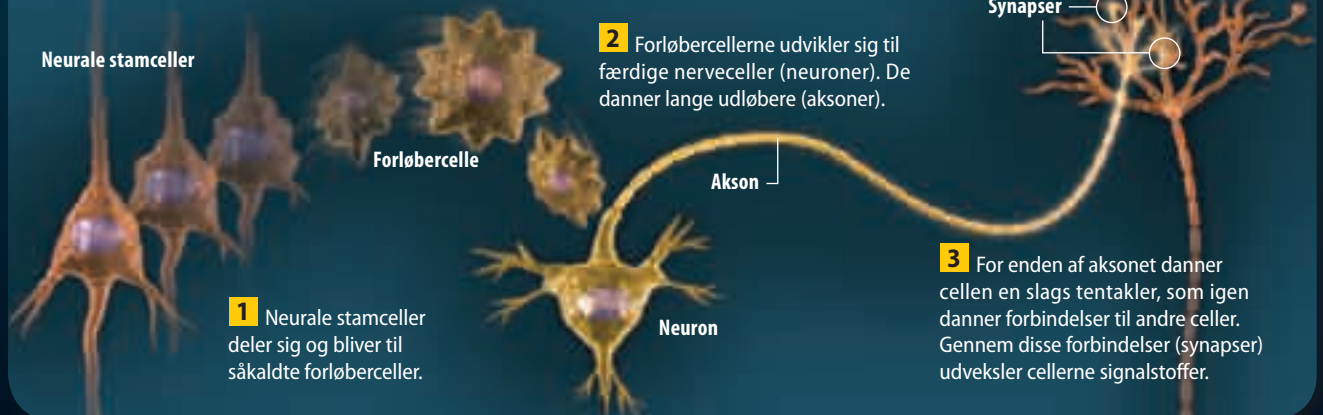


## HIPPOCAMPUS

**Det ved vi i dag:** Hippocampus danner nye "forløberceller", som dog kun modner til færdige nerveceller, hvis hjernen stimuleres. Det kan både ske ved fysisk aktivitet, og hvis hjernen udfordres med nye opgaver.

**Forskernes mål:** Ved kunstigt at stimulere neurogenesen i hippocampus håber lægerne at kunne bekæmpe bl.a. Alzheimers sygdom.

## Nye celler udvikler sig i tre trin



## Billedet er udeladt a.h.t. copyright

► nemme – går det imidlertid markant hurtigere end for andre.

Gerd Kempermann understreger, at hans forsøgsresultater ikke kan overføres direkte til mennesker, men der hersker næppe tvivl om, at et aktivt liv også stimulerer nervecelledannelsen hos os. Neuromedicinerne Christoph Schmidt-Hieber og Josef Bischofberger fra universitetet i Freiburg i Tyskland har i en række forsøg opdaget, at de nye nerveceller er lettere at stimulere end de gamle, fordi de kan danne nye forbindelser på flere forskellige måder, hvilket er afgørende for både indlæring og hukommelse.

Kempermann har udviklet en teori om, hvordan stimuleringen påvirker hjernen. Nydannelsen af hjerneceller er ifølge teorien forudsætningen for, at vi kan lære nyt uden at skulle slette, hvad vi allerede ved. Da de nye nerveceller skal bruge et par uger til at danne nye forbindelser, opbygger hjernen løbende et lager af nye celler, der er klar til at blive sat i sving. For ikke at bruge for meget tid på denne proces øger hjernen kun celleproduktionen, hvis der er gode chancer for, at de nye celler hurtigt vil blive stimuleret. Og det sker hos voksne og ældre mennesker kun, hvis de holder sig både fysisk og mentalt på toppen.

Denne teori kan også forklare, hvorfor så forholdsvis få nye celler i hippocampus kan påvirke hele hjernens netværk. Hippocampus selv lagrer ingen information, men filtrerer i stedet input som en slags port til hukommelsen. De nye celler kommer således til at virke som en slags forstærker for nye input.

Forsøg har da også vist, at mus bliver både tungnemme og glemsomme, hvis forskerne målrettet ødelægger de nye hjerneceller i hippocampus. Det kan også forklare et alvorligt problem hos mange kræftpatienter. Under kemoterapi, som forhindrer dannelsen af nye kræftceller ved at hæmme deres deling, klager patienterne hyppigt over problemer med

**Lykkepiller skaber nyt liv i hjernen.** Antidepressive midler som fx Prozac har vist sig at stimulere dannelsen af de neurale forløberceller.

JOHN BREWSTER/FOLKI

hukommelsen. Dette skyldes formentlig, at behandlingen også indvirker på dannelsen af de nye hjerneceller og får neurogenesen til at gå i stå. Om det er muligt at forhindre denne alvorlige bivirkning, ved forskerne endnu ikke. Men til gengæld åbner den nye viden om neurogenese særdeles spændende behandlingsperspektiver for andre sygdomme.

### Abortmiddel styrker cellefødslen

Forskerne har bl.a. rettet blikket mod depressioner. Grigori Enikolopov ved Cold Spring Harbour Laboratory i New York har opdaget, at det antidepressive middel Prozac, populært kaldet lykkepiller, stimulerer de forløberceller, der udvikler sig til neuroner. Opdagelsen har medført, at forskere er gået på jagt efter antidepressive medikamenter, som kan skræddersys til at sætte gang i neurogenesen.

Et af de medikamenter, der nu er kommet i søgelyset, er RU486, et middel, der fremprovokerer abort, men desuden har den spændende bivirkning, at det modvirker stress og depressioner. Kun fire dages behandling med stoffet har nu vist sig at være nok til at sætte gang i

## Billedet er udeladt a.h.t. copyright

F.H. GAGE/SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES

**Motion går lige i blodet. Billedet viser, at de aktive forsøgsmus også fik udvidet blodkarrene i hippocampus (røde). Det vidner om øget blodgennemstrømning af hjernecenteret, hvilket formentlig sætter yderligere gang i neurogenesen.**

neurogenesen hos stærkt stressede forsøgsrotter, hvis symptomer på stress og depression samtidig bliver svækket.

Også et af kroppens egne signalstoffer, dopamin, har i forsøg udført af neurologen Günter Höglinger på Philipps-Universität Marburg i Tyskland vist sig at stimulere neurale stamceller til neurogenese. Den invaliderende Parkinsons sygdom ødelægger de celler i kroppen, der producerer dopamin. Ved at give patienterne et kunstigt dopamintilskud vil det derfor i princippet være muligt at stimulere dannelsen af nye celler og dermed måske bekæmpe sygdommen.

Også den frygtede demenssygdom Alzheimer er kommet i søgelyset, fordi der allerede i sygdommens tidlige forløb sker en kraftig ødelæggelse af nervecellerne i hippocampus. Den massive nervecelledød, der senere i sygdomsforløbet ses overalt i hjernebarken, skyldes måske, at dannelsen af nye nerveceller i hippocampus forinden er blevet forstyrret. I hvert fald synes de klumper af protein, som ødelægger Alzheimer-patienternes nerveceller, at hindre forløbercellerne i at modne. Derfor vil man måske kunne behandle sygdommen ved hjælp af medicin, der styrker neurogenesen.

### Nye celler giver førstehjælp

Også slagtilfælde-patienter vil måske kunne få glæde af de nye forskningsresultater. Ved et slagtilfælde prøver hjernen nemlig at give akut førstehjælp ved at erstatte det døde hjernevæv med nye celler, hvilket den dog normalt kun har ringe succes med. Men nu er der håb om, at ny medicin ved at sætte gang i neurogenesen vil kunne afhjælpe følgerne af i hvert fald lettere slagtilfælde.

Det vil imidlertid kræve, at lægerne også kan sætte gang i neurogenesen, hvor den ikke forekommer naturligt. Det store spørgsmål, der nu driller forskerne, er, hvorfor neurogenesen fra naturens hånd tilsyneladende er begrænset til forhjerne og hippocampus. For de neurale stamceller findes overalt i hjernemassen, så hvis lægerne en dag også kan bringe dette enorme reservelager i spil, er perspektiverne i sagens natur kolossale.

Måske er man allerede kommet det første lille stykke af vejen. Som led i neurogenese-processen udveksler cellerne kemiske signaler, bl.a. såkaldte Wnt-proteiner. Da Fred Gage blokerede disse

stoffer i mus, gik deres neurogenese i stå. Men så snart musene fik tilført nyt Wnt, steg antallet af nye nerveceller igen.

Jeffrey Macklis fra Harvard University har udført lignende forsøg. Nu er han gået i gang med at undersøge, hvilke molekyler der er på banen, når en forløbercelle bliver forvandlet til en moden nervecelle. To af disse molekyler har japanske forskere allerede testet som medikament mod virkningen af slagtilfælde. De blokerede blodtilførslen til dele af hjernen hos forsøgsmus og behandlede dem derefter med medikamentet. Og forsøget lykkedes: Nye nerveceller dukkede op og erstattede det døde væv, hvorefter musenes lammelser blev mildere.

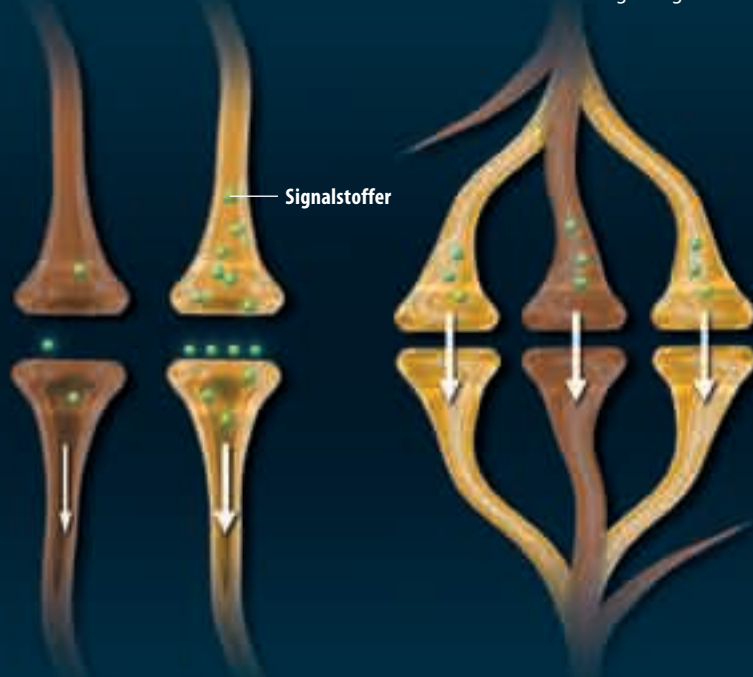
Det tyske biotekfirma Axaron er gået et skridt videre og har testet et nyt stof, AX200, på slagtilfælde-patienter. Stoffet viste sig ikke alene at bremse patienternes celledød, men også at få nye hjerne-celler til at vokse frem. Lægerne kan altså formentlig snart begynde at udnytte neurogenesens enorme perspektiver.

Find mere om emnet på [www.illvid.dk](http://www.illvid.dk)

## Hjernen lærer på tre måder

Impulser udefra **forstærker synapsen**. På denne måde lagres indtryk i **korttidshukommelsen**. Det sker i løbet af få sekunder.

Ved kraftige impulser udefra, fx ved indlæring, danner cellen **nye udløbere**, som igen danner nye synapser, så impulserne lagres i **langtidshukommelsen**. Processen tager nogle timer.



Billedet er udeladt a.h.t. copyright

*Hvis ældre jævnligt udfordrer sig selv med fx puslespil, ved hjernen, at den må danne nye celler for at følge med.*

GETTY IMAGES

I hippocampus samt hjernens lugtecentre dannes der løbende **nye nerveceller**. De modnes dog kun, hvis hjernen får tilstrækkeligt mange nye input. På den måde kan hjernen blive ved med at **lære nyt**. Processen kan tage op til flere dage.

