Hirnentwicklung : genetische und exogene Faktoren

Autor(en): **Herschkowitz, N. / Rossi, E.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **32 (1976)**

PDF erstellt am: **28.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-308042

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 32, 47 - 53 (1976)

Medizinische Universitäts-Kinderklinik Bern

HIRNENTWICKLUNG: GENETISCHE UND EXOGENE FAKTOREN

N. HERSCHKOWITZ, E. ROSSI

Zusammenfassung

Störungen des Wachstums und Differenzierung der Hirnstrukturen können durch Mutationen oder exogene Noxen bewirkt werden. Die aktivste Periode der Hirnentwicklung ist zwischen der 10. SSW und dem 10. Lebensjahr. In dieser Periode ist das Gehirn besonders empfindlich für exogene Noxen.

Die Grundlagenforschung hat Mechanismen gezeigt, die verantwortlich sind für die normale Entwicklung, und gleichzeitig Faktoren zeigen können, bei denen diese Regulationen gestört sein können.

Störungen der Entwicklung des Gehirns können die Grundlage der minimalen organischen Hirnschädigung sein, doch bestehen dafür noch keine Beweise.

Es wird eine enge Zusammenarbeit zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung benötigen, um besseren Einblick in die Mechanismen der Gehirnentwicklung zu bekommen. Diese Kenntnisse sind eine der Voraussetzungen der Prophylaxe, Diagnose und Therapie der minimalen frühkindlichen organischen Hirnschädigung.

Summary

Growth disorders and differentiation of cerebral structures may be caused by mutations of exogenous noxae. The period of most active brain development is between the tenth week of pregnancy and the tenth year of life. In this period the brain is particularly sensitive to exogenous noxae.

Basic research has revealed mechanisms that are responsible for normal development, and at the same time has led to the discovery of factors which may be associated with disturbance of these regulatory processes.

Disorders of cerebral development may underlie minimal organic brain damage, though there is no proof of this as yet.
Closer cooperation between basic and clinical research will be necessary to provide greater insight into the mechanisms of cerebral development. The knowledge thus obtained is one of the preconditions for the prevention, diagnosis and treatment of infantile minimal organic brain damage.

Wachstum und Differenzierung des Gehirns sind prinzipiell genetisch reguliert. Exogene Faktoren beeinflussen jedoch ständig die Entwicklungsprozesse. Mutationen oder exogene Faktoren als Noxen könne die Entwicklung ungünstig beeinflussen und damit eventuell zu einem altersentsprechend abnormen Verhalten führen.
Das folgende Referat gliedert sich in zwei Abschnitte:

1. An Beispielen wird gezeigt, auf welchen Mechanismen Wachstum und Differenzierung der Gehirnstruktur basiert.
2. Am Beispiel von möglichen Noxen (Medikamente, Hypoxie, virale Infekte) werden pathogenetische Mechanismen diskutiert.

Gehirnentwicklung

Die strukturelle Entwicklung des Gehirns kann in 4 Perioden gegliedert werden (Tabelle 1). Proliferation der Zellen, Migration, Zell-zu-Zell-Kontakt und Zelldifferenzierung.
Perioden der Strukturbildung sind Perioden grosser metabolischer Aktivität und damit vulnerabel für exogene Noxen. Die in Tab. 1 aufgeführten Zahlen gelten für das ganze Gehirn. Regional bestehen grosse Unterschiede; z.B. ist die neonatale Proliferation im Cerebrum in der 15. SSW abgeschlossen, im Cerebellum hingegen wird neuronale Proliferation noch nach der Geburt gefunden. In Bezug auf diese Strukturbildung ist somit das Cerebellum in der perinatalen Periode vulnerabler als das Cerebrum, eine Tatsache, die von klinischer Bedeutung sein könnte.
Zellmigration und Zell-zu-Zell-Kontakte sind notwendige Voraussetzungen für die Zelldifferenzierung. Die neuronale Differenzierung resultiert in der Bildung von Axonen, Dendriten und Synapsen. Die Differenzierung der Oligodendrozyten im Zentralnervensystem führt zur Bildung der Myelin-Scheiden.
Experimente von DE LONG (1) haben gezeigt, dass für die Organisation der Zytoarchitektur spezifische, zeitlich eng limitierte Veränderungen an den Zelloberflächen (wahrscheinlich Glykoproteine) verantwortlich sind.

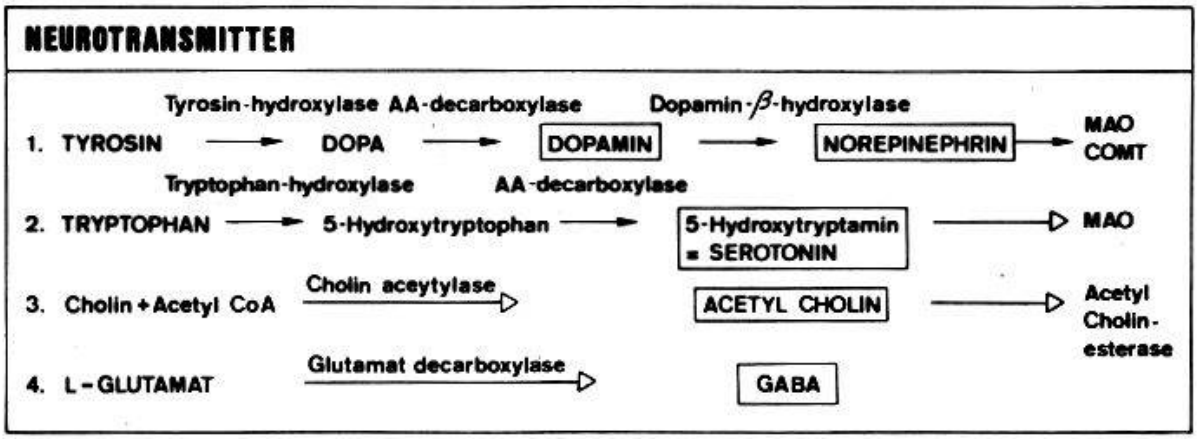
Tabelle 1.

GEHIRNENTWICKLUNG: MENSCH			
1. Zell-proliferation	:	Neuronen	10. - 15. SSW
		Glia	20. SSW - 2. Jahr
2. Zell-migration			
3. Zell-kontakte			
4. Zell-differenzierung	:	Neuronen	20. SSW - 5. Jahr
		Oligodendrozyten	24. SSW - 15. Jahr

Stadien der Gehirnentwicklung
SSW = Schwangerschaftswochen
Die Zahlen umfassen das ganze Cerebrum

Zellkontakte haben auch einen Effekt auf die Induktion spezifischer Enzyme in diesen Zellen und bewirken somit eine Differenzierung der Zellen (2).
Enzyme, die eine Rolle bei der Bildung der Myelinmembran spielen, können, wie SIEGRIST (3) zeigen konnte, durch Cholesterol aktiviert werden. Untersuchungen sind im Gange, um festzustellen, ob Steroidanaloge, insbesondere Steroidhormone, einen gleichen Effekt haben.
Für ein Enzym, das eine Schlüsselrolle in der Neurotransmittersynthese spielt, Tyrosin-hydroxylase, konnte THOENEN (4) zeigen, dass die Induktion via Synapse möglich ist und bei Unterbrechen der Synapse die Induktion ausbleibt.
Zellkontakte haben nicht nur einen Effekt bei direkter Berührung, sondern auch durch aus der Zelle sezernierte Produkte. MONNARD (5) konnte zeigen, dass Medium, in dem Glioblastomazellen wuchsen, einen differenzierten Effekt auf Neuroblastomazellen hat.
Eines der höchsten Differenzierungsprodukte des Neurons ist die Synapse, und die Arbeit von AKERT (6) zeigt deren Komplexität. Die Synapse ist der Ort der Wirkung der Neurotransmitter, deren Metabolismus in Tab. 2 angedeutet ist.
Es bestehen deutliche Indikationen, dass Neurotransmitterstoffwechsel einen Effekt auf das Verhalten haben kann. Berücksichtigt man die äusserste Komplexität der Prozesse, die zeitlich und örtlich genau zusammenwirken müssen, damit eine normale Hirnentwicklung ablau-

Tabelle 2.



Stoffwechsel einiger Neurotransmitter

fen kann, dann wird es verständlich, dass zahlreiche genetische und exogen bedingte Faktoren einen ungünstigen Effekt auf das resultierte Verhalten haben können.
Es besteht eine Hypothese, dass die minimale Hirnschädigung einhergeht mit Störungen der Neurotransmitterfunktion. Da das klinische Bild der minimalen organischen Hirnschädigung kein klar definiertes Krankheitsbild darstellt, ist eine ätiologische und pathogenetische Bearbeitung nicht möglich. Es besteht lediglich die Möglichkeit, gewisse potentielle Noxen oder Mutationen zu diskutieren, die für diese verschiedenen Krankheitsbilder verantwortlich sein könnten. Dazu kommt, dass heute keine Tiermodelle bekannt sind, die diesen Krankheitsbildern entsprechen. Trotzdem sollen einige Beispiele diskutiert werden, die Möglichkeiten und Grenzen der Grundlagenforschung in diesem Gebiet zeigen.

Arabinosid-C (Ara-C)

ADLARD (7) konnte zeigen, dass eine einzelne Dosis Ara-C 50 mg/kg, der schwangeren Ratte am 14. Tag der Gestation gegeben, einen Effekt auf den DNS-Gehalt des Gehirns der ungeborenen Ratten hat (zu diesem Zeitpunkt findet im Rattenfeten eine intensive Proliferation der Neuronen statt). Dies ist ein Hinweis auf eine verminderte Zahl von Neuronen. Nach der Geburt wuchsen diese Tiere, von nicht behandelten Müttern ernährt, normal auf. In der 14. postnatalen Woche wurden die Tiere im T-Labyrinth geprüft und es zeigten sich Unterschiede im Verhalten. Die Tiere von Müttern, die während der Schwangerschaft einmal Ara-C erhalten hatten, machten signifikant mehr Fehler im Labyrinth-Test als die Kontrollen. Es ist klar, dass vermehrte Fehler im T-Labyrinth kein optimales Modell für die minimale organische Hirnschädigung des Menschen sind und das Ergebnis aus dieser einmaligen

Applikation bei der Ratte nicht direkt auf den Menschen übertragen werden kann; trotzdem ist es ein interessanter Hinweis. Es sei daran erinnert, dass in der toxikologischen Prüfung von Medikamenten das Tierexperiment immer zu Hilfe gezogen wird.

Hypoxie

Die extrazelluläre Sauerstoffkonzentration im Gehirn hat einen regulierenden Effekt auf die Bildung von Kapillaren. Erhöhte extrazelluläre Sauerstoffkonzentration (z.B. in Hypothyreose) bewirkt eine verminderte Kapillarbildung; erniedrigte Sauerstoffkonzentration, wie in chronischer Hypoxie, bewirkt eine Vermehrung der Kapillaren. Diese neugebildeten Kapillaren haben extrem dünne Wände. Das Gehirn vor dem 2. Lebensjahr hat eine verminderte Zahl von Gliazellen, womit das "Lager", in dem die Kapillaren liegen, noch wenig Resistenz hat. Aus diesen beiden Gründen sind die Hirnkapillaren bei chronischer Hypoxie besonders brüchig und Mikro- sowie Makroblutungen können vermehrt auftreten.
Es wird von Bedeutung sein, die Zusammenhänge zwischen extrazellulärer Sauerstoffkonzentration und Neugefässbildung zu erforschen. Hypoxie führte, wie HOLOWACH (8) zeigte, in der Ratte rasch zur Verminderung des Glukosegehaltes im Gehirn. Dies war jedoch verbunden mit einem gleichzeitigen Anstieg der Glukose im Plasma. Ein Beispiel für viele andere, dass Plasmawerte nicht unbedingt korreliert werden können mit den entsprechenden Organkonzentrationen. Es ist dringend nötig, im Plasma bessere Indizes, als heute vorhanden, für gestörten Hirnstoffwechsel zu finden.

Virale Infekte

Wie FISHMAN (9) zeigen konnte, kann SV40 Virus direkt die Gangliosidsynthese hemmen und zu einem Bild einer Gangliosidose führen. Eine Störung der Gangliosidsynthese kann verbunden sein mit einer gestörten Synapsenbildung. Es soll damit speziell darauf hingewiesen werden, dass virale Infekte schlussendlich ihren klinisch relevanten Effekt mittels metabolischer Prozesse ausüben und dass das Studium von genetischen Stoffwechselstörungen mithelfen kann, die Pathogenese z.B. von Infekten besser zu verstehen.
Abschliessend soll an Hand einiger Beispiele erwähnt werden, welche Möglichkeiten eventuell eine bessere klinische Evaluation von Störungen des Hirnstoffwechsels bieten könnten. Diese Untersuchungen sind erst im experimentellen Stadium: Es besteht die Möglichkeit, den Serotoninstoffwechsel in Thrombozyten zu untersuchen, wobei jedoch noch nicht bewiesen ist, dass das Thrombozyten-Serotonin gleich reguliert wird wie Gehirn-Serotonin. Ebenfalls sind Untersuchungen im Gange um zu kontrollieren, ob Neurotransmitter oder deren Meta-

Tabelle 3.

DYSLEXIE		
Vorkommen in der Elementarschule	:	1 - 3 %
Bef. Eltern von Kindern mit Dyslexie	:	90 %
Konkordanz eineiige Zwillinge	:	100 %
Konkordanz zweieiige Zwillinge	:	33 %

→ Wahrscheinlich autosomal-dominante Vererbung

Brenton, Adv. Neurol. 1975

boliten im 24-Stunden-Urin oder im Liquor etwas über gestörten Neurotransmitter-Stoffwechsel im Gehirn aussagen können.

Es ist heute besonders notwendig, weitere Untersuchungsmöglichkeiten zu erhalten, die ein perinatales Risiko objektivieren lassen. In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von SAUGSTAD (10) von Interesse, bei denen Hypoxantin-Konzentration im Nabelschnurblut einen Hinweis auf eine eventuell abgelaufene Hypoxie geben kann. Untersuchungen von SKIBATA (11) haben gezeigt, dass bei Hirntrauma lysosomale Enzyme vermehrt von den Hirnzellen ausgeschieden werden. Es wäre interessant zu prüfen, ob solche Enzyme im Liquor in erhöhter Aktivität gemessen werden. Dabei wird es notwendig sein, solche lysosomalen Enzyme zu messen, die verschiedene Charakteristika haben entsprechend der Herkunft Gehirn oder Serum. Hirnspezifische Proteine (z.B. basische Myelin-Proteine oder Glykoproteine) können bei Hirnschädigung ev. im Liquor in vermehrter Konzentration gefunden werden. Einen neuen Aspekt haben die Untersuchungen gegeben, die zeigen, dass in Hirnschnitten unter Hypoxie Hirnphospholipide abgebaut wurden und langkettige Fettsäuren vom Typ C_{22} vermehrt ins Medium abgegeben wurden. Sollten sich diese Resultate bestätigen, könnte es von Interesse sein, bei fraglicher Hirnschädigung nach dem Vorkommen von langkettigen Fettsäuren im Serum zu achten.

Zur genetischen Komponente der minimalen Hirnschädigung besteht eine Untersuchung, die von BRENTON (12) kürzlich mitgeteilt wurde: Familienuntersuchungen bei Kindern mit Dyslexie (Tab. 3) lassen die Möglichkeit als wahrscheinlich erachten, dass dieses Syndrom

autosomal dominant vererbt wird. Dies ist eines der wenigen Beispiele, bei denen ein Symptom der minimalen Hirnschädigung mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine genetische Grundlage gestellt wurde.

1. De Long, R., and Sidman, R.: Alignment defect of reaggregating cells in cultures of developing brains of Reeler mutant mice. Develop. Biol. (1970) 22, 584-600.
2. Wiesmann, U.N., Hofmann, K., Burkhart, T., Herschkowitz, N.: Dissociated cultures of newborn mouse brains. Neurobiology, in press.
3. Siegrist, H.P., Burkhart, T., Steck, A.J., Wiesmann, U., Herschkowitz, N.: Influence of lipids on the activity of cerebroside-sulpho-transferase in mouse brain. J. Neurochem. (in press).
4. Thoenen, H., Müller, R.A. and Axelrod, J.: Increased tyrosine hydroxylase activity after drug-induced alteration of synaptic transmission. Nature (1969) 221, 1264.
5. Monnard, D., Solomon, F., Rentsch, M., Gysin, R.: Glia induced morphological differentiation in neuroblastoma cells. Proc.Nat. Acad. Sci. (1973) 70, 1894-1897.
6. Akert, K., Peper, K., Sandri, C.: Structural organisation of motor end plate and central synapses. In: Cholinergic Mechanisms (Ed.P.G. Waser) Raven Press, New York 1975.
7. Adlard, B.P.F., Dobbing, J., Sands, J.: A comparison of the effects of cytosine arabinoside and adenine arabinoside on some aspects of brain growth and development in the rat. Br.J. Pharmac. (1975) 54, 33-39.
8. Holowach-Thurston, J., Hanhard, R.E., Jones, E.M.: Anoxia in mice: Reduced glucose in brain with normal or elevated glucose in plasma and increased survival after glucose treatment. Ped.Res. (1974) 8, 238-243.
9. Mora, P.T., Fishman, P.H., Bassin, R.H., Brady, R.O., Mc Farland, U.U.: Transformation of Swiss 3T3 cells by murine sarcoma virus is followed by decrease in a glycolipid Glycosyltransferase. Nature, New Biology (1973) 245, 226-229.
10. Saugstad, O.D.: Hypoxanthine as a measurement of hypoxia. Ped.Res. (1975) 9, 158-161.
11. Skibata, I.: Changes of lysosomal enzyme activity in injured brain tissue. Abstracts.Int. Soc.Neurochem. (1975) 340.
12. Benton, A.L.: Developmental Dyslexia in Advances in Neurology, Vol. 7. Ed. Friedlander, W.J. 1975. Raven Press Publishers New York.

Adresse der Autoren: Prof. Dr. N. Herschkowitz und Prof. Dr. E. Rossi, Medizinische Universitäts-Kinderklinik, Inselspital, Freiburgstrasse 23, CH-3010 Bern