

Nachwuchsförderung im Gehirn

Im erwachsenen Denkorgan entstehen keine neuen Nervenzellen – so glaubte man lange. Inzwischen ist bekannt, dass dieses Verdikt zumindest in zwei Hirnregionen nicht gilt.

Benedikt Berninger und **Magdalena Götz** wollen verstehen, was gerade dort die Neubildung von Neuronen ermöglicht. Dann könnten Forscher eines Tages auch andere Hirnareale zur Regeneration anregen – und damit Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson heilen.

VON BENEDIKT BERNINGER UND MAGDALENA GÖTZ

AUF EINEN BLICK

Die Geburt neuer Nervenzellen

1 Lange galt als ausgemacht, dass bei Säugtieren nach der Geburt keine Neurone mehr entstehen. Doch in den letzten Jahren entdeckten Forscher auch bei erwachsenen Säugern Nervenzellneubildung – im Riechkolben und im Gyrus dentatus des Hippocampus.

2 Die Stammzellen, aus denen Neurone entstehen, sind Astrozyten. Ein Großteil der neuen Zellen stirbt ab; nur jene überleben, die sich in die existierenden neuronalen Netzwerke integrieren können.

3 Forscher hoffen, bald auch andere Hirnareale zur Regeneration anregen zu können – etwa nach einem Schlaganfall oder bei Alzheimerpatienten.

»Die nervösen Schaltkreise sind etwas fixes, abgeschlossenes, unveränderbares. Alles kann sterben, nichts kann sich regenerieren.« So formulierte der berühmte Neurobiologe und Nobelpreisträger Santiago Ramón y Cajal (1852–1934), was bis vor etwa 15 Jahren als unverrückbares Dogma galt: Im erwachsenen Gehirn entstehen keine neuen Nervenzellen mehr. Sämtliche Neurone sind mit der Geburt ausgebildet; danach nimmt ihre Zahl bei allen Säugetieren einschließlich des Menschen kontinuierlich ab, da Zellen absterben, aber keine hinzukommen. Bemerkenswerterweise fügte Ramón y Cajal jedoch schon damals hinzu: »Es ist Aufgabe der Wissenschaft der Zukunft, sofern möglich, dieses grausame Dekret zu ändern.«

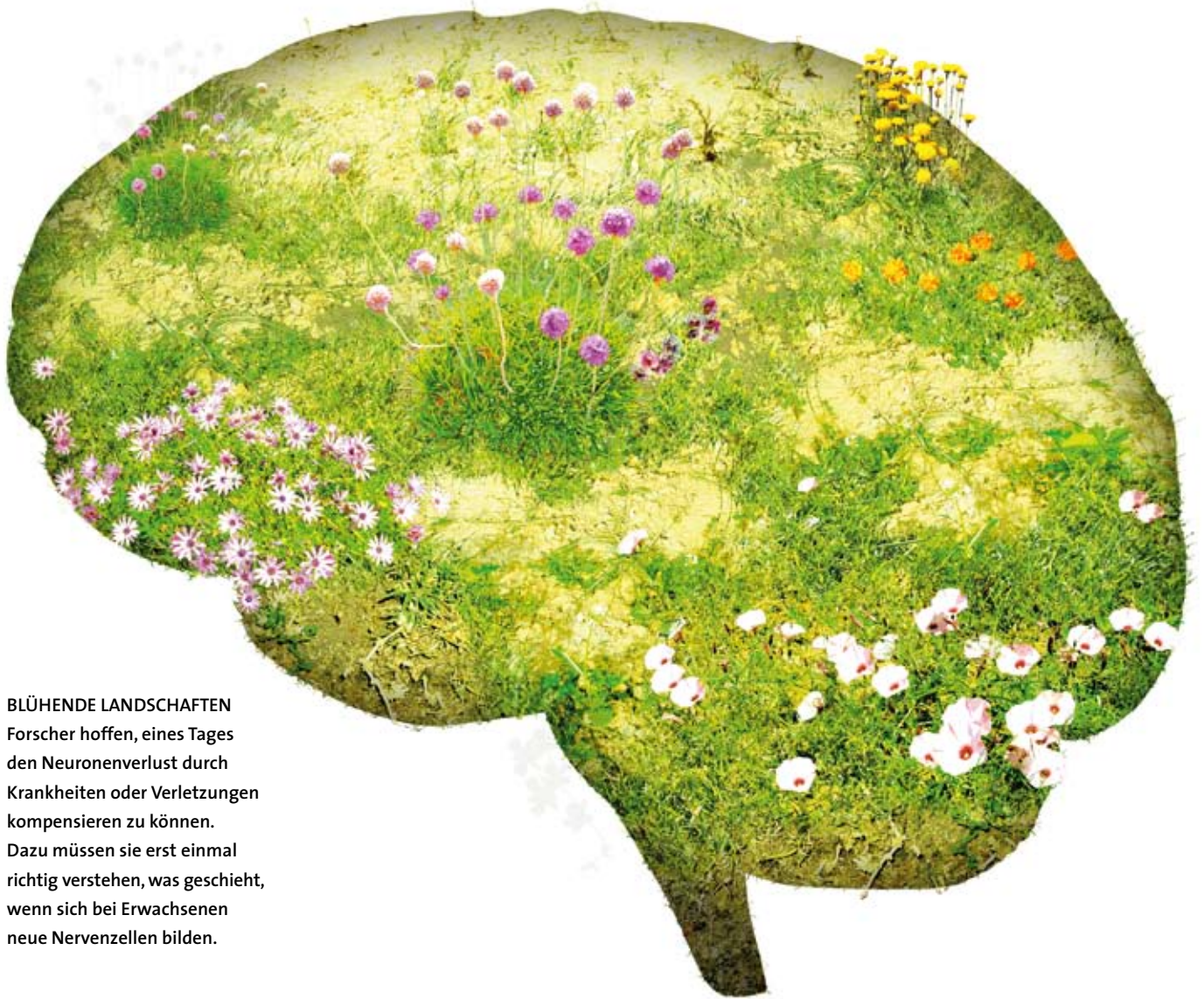
Dank der Pionierarbeiten von Joseph Altman am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (USA) Anfang der 1960er Jahre sowie aus neueren Studien wissen wir heute, dass zumindest zwei Regionen im erwachsenen Säugerhirn dem »grausamen Dekret« nicht unterworfen sind und dort zeitlebens neue Nervenzellen auftauchen: der für die Geruchswahrnehmung zuständige Riechkolben (Bulbus olfactorius) und der Gyrus dentatus, ein Teil des Hippocampus, der eine wichtige Rolle bei Lernen und Gedächtnis spielt (siehe G&G 3/2006, S. 28).

Das Entstehen von Nervenzellen im erwachsenen Gehirn, adulte Neurogenese genannt, lässt sich bei Tieren mit Hilfe so genannter Re-

troviren nachweisen. Deren Gene können nur während der Teilung von Zellen stabil in die Erbsubstanz der Wirtszelle eingebaut werden, da sonst die Membran des Zellkerns die DNA abschirmt. Enthält nun die retrovirale Erbsubstanz die Informationen für das grün fluoreszierende Protein (GFP), leuchten die Neuankömmlinge im Fluoreszenzmikroskop auf – genauso wie alle Zellen, die im weiteren Verlauf aus den ursprünglich markierten durch Teilung noch entstehen. Mit diesem Trick entdeckten Forscher, dass aus sich teilenden Vorläuferzellen im Riechkolben zwei verschiedene Typen von kleinen, hemmenden Neuronen hervorgehen, die sich in unterschiedlichen Zellschichten ansiedeln. Im Gyrus dentatus entsteht dagegen eine Klasse erregender Neurone.

Biologisches Ersatzteillager

Für Neurowissenschaftler ist die Zellneubildung im erwachsenen Gehirn aus zweierlei Gründen faszinierend: Erstens handelt es sich um einen Mechanismus, durch den sich neuronale Netzwerke immer wieder verändern. Er trägt somit zur Plastizität des Gehirns bei – zu dessen Fähigkeit, auf eine sich ändernde Umgebung zu reagieren und das Verhalten des Organismus anzupassen. Zweitens lässt sich hieran sehr gut studieren, wie man vielleicht auch in den übrigen Hirnregionen die Neubildung von Nervenzellen anregen könnte. Sollte dies eines Tages gelingen, ließen sich womöglich Neurone im Gehirn ersetzen, die auf Grund von Krankheiten wie



BLÜHENDE LANDSCHAFTEN
 Forscher hoffen, eines Tages den Neuronenverlust durch Krankheiten oder Verletzungen kompensieren zu können. Dazu müssen sie erst einmal richtig verstehen, was geschieht, wenn sich bei Erwachsenen neue Nervenzellen bilden.

etwa Schlaganfall und Alzheimerdemenz oder durch Kopfverletzungen abgestorben sind.

Um diesem großen Ziel näherzukommen, gilt es zunächst zu verstehen, warum sich neue Zellen ausgerechnet in diesen beiden Hirnregionen und sonst – soweit bekannt – nirgends bilden. Hierzu untersuchen Forscher im Detail, wie aus einer noch völlig undifferenzierten Stammzelle ein Neuron entsteht, das dann ganz spezifische Funktionen im neuronalen Netzwerk übernimmt (siehe Kasten S. 60). In den letzten Jahren stellte sich überraschenderweise heraus, dass sowohl während der Embryonalentwicklung als auch im erwachsenen Gehirn häufig Gliazellen als Vorläufer für Neurone fungieren. Gliazellen erfüllen normalerweise im Nervensystem unterschiedlichste Aufgaben:

Sie regulieren die Hirndurchblutung, umhüllen die Kontaktstellen zwischen Neuronen, formen die isolierenden Myelinscheiden um Nervenzellfortsätze und vieles mehr (siehe G&G 4/2004, S. 38). Dass sie auch den Ausgangspunkt bei der Entwicklung neuer Nervenzellen bilden können, war noch bis vor Kurzem unbekannt.

Im Jahr 2000 entdeckte jedoch unsere Arbeitsgruppe, damals noch am Max-Planck Institut für Neurobiologie in Martinsried, dass so genannte radiale Gliazellen nicht nur als simples Klettergerüst für wandernde Nervenzellen während der Hirnentwicklung dienen. Vielmehr stammt von ihnen der Großteil der wichtigen Pyramidenzellen in der Großhirnrinde ab.

Etwa zur selben Zeit identifizierte das Forscherteam um Fiona Doetsch und Arturo Al-

NEUE SERIE

Die 5 GRÖSSTEN RÄTSEL der Hirnforschung

Teil 1: Kultur (6/2009)

Teil 2: Neurogenese (7-8/2009)

Teil 3: Persönlichkeit (9/2009)

Teil 4: Empathie (10/2009)

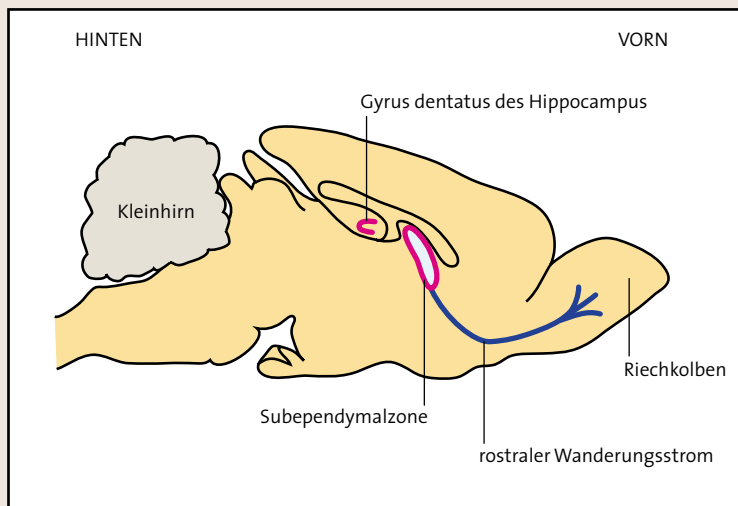
Teil 5: Bewusstsein (11/2009)

Wiege der Neurone

Die beiden Hälften des Vorderhirns von Säugetieren enthalten je einen flüssigkeitsgefüllten Hohlraum, den Seitenventrikel, der durch so genannte Ependymzellen vom eigentlichen Hirngewebe getrennt ist. Direkt neben diesen Zellen, in der »Subependymalzone«, liegt eine der beiden Wiegen für Nervenzellen (die andere ist im Gyrus dentatus des Hippocampus). Hier findet man so genannte neurale Stammzellen – Zellen, die sich relativ langsam teilen, bei Mäusen etwa nur alle zwei bis drei Wochen.

Teilt sich eine Stammzelle, bildet sie in der Regel eine neue Stammzelle und eine Vorläuferzelle. Letztere teilt sich wesentlich rascher als die Stammzelle und das gleich mehrmals hintereinander, so dass sich die Zahl der Nachkommen schnell vervielfacht. Nach etwa einer Woche werden die Vorläuferzellen zu so genannten Neuroblasten. Dies sind Zellen, die bereits die ersten Schritte auf dem Weg der Spezialisierung zum Neuron zurückgelegt haben, aber noch teilungsfähig sind. Später wandern die jungen Neurone im »rostralen Wanderungsstrom« zum Riechkolben.

Die spannende Frage lautet nun: Was genau sind die ursprünglichen Stammzellen? Laut Experimenten mit manipulierten Mäusen, zum Teil in unserem Labor, handelt es sich dabei um einen speziellen Typ von Astrogliazellen. Bei solchen Versuchen werden die neuronalen Stammzellen in den Tieren markiert, so dass sich die weitere Entwicklung verfolgen lässt.



varez-Buylla von der Rockefeller University in New York jene Stammzellen, aus denen im erwachsenen Gehirn die neuen Neurone des Riechkolbens entstehen: Es handelte sich offensichtlich um Astrozyten – sternförmige Gliazellen, die in ungeheurer Anzahl praktisch überall im Gehirn vorkommen.

Nur: Warum können diese Zellen im Riechkolben zeitlebens neue Nervenzellen hervorbringen, während sie in fast allen anderen Regionen des erwachsenen Gehirns nicht dazu in der Lage sind? Stammzellen sind »undifferenzierte« Zellen, die sich noch nicht auf eine bestimmte Aufgabe spezialisiert haben. Ihnen ste-

Weichenstellung – das Schicksal neuer Nervenzellen im Riechkolben

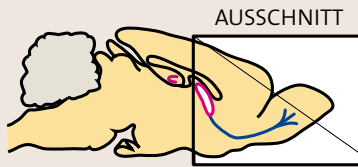
Bei der Neurogenese entstehen aus Stammzellen Vorläuferzellen, und diese bringen nach mehreren Teilungsschritten Neuroblasten hervor. In einigen Fällen entstehen stattdessen jedoch Oligodendrozyten – Gliazellen, welche die Myelinhüllen um die Nervenfasern bilden. Die Weichenstellung zwischen den beiden Entwicklungswegen geschieht beim Übergang von der Stammzelle zum Vorläufer, denn Letzterer stellt je nach dem späteren Zellschicksal unterschiedliche »Transkriptionsfaktoren« her: Proteine im Zellkern, die das Ablesen der Erbinformation steuern.

2008 fanden wir in unserem Labor heraus, dass ein Vorläufer immer dann Nervenzellen bildet, wenn er den Transkriptionsfaktor DLX2 produziert. Der Transkriptionsfaktor OLIG2 führt hingegen zur Entstehung von Oligodendrozyten. Warum nun in den meisten Fällen DLX2, in einigen aber OLIG2 produziert wird, wissen wir noch nicht. Diese zentrale Frage gilt es zu klären, wenn Forscher auch in anderen Hirnregionen Vorläuferzellen zur Neurogenese animieren wollen.

Einen Schritt in diese Richtung machte unsere Arbeitsgruppe 2008. Wir entdeckten, dass es nur in der Subependymalzone bestimmte Proteine (»BMPs«) gibt, welche die Produktion von OLIG2 unterdrücken. Dadurch gewinnt dort DLX2 die Oberhand – und der Weg zur Neurogenese wird frei.

Nach der Weichenstellung »Neuron oder Glia?« bestehen für die heranreifende Zelle weitere Entscheidungsmöglichkeiten – wiederum über die Produktion spezifischer Transkriptionsfaktoren. So entwickelt sich ein neu gebildetes Neuron im Riechkolben entweder zu einer Körnerzelle, die sich in der Körnerzellschicht ansiedelt, oder es wandert bis in die Glomerulärschicht und wird dort zu einem periglomerulären Neuron.

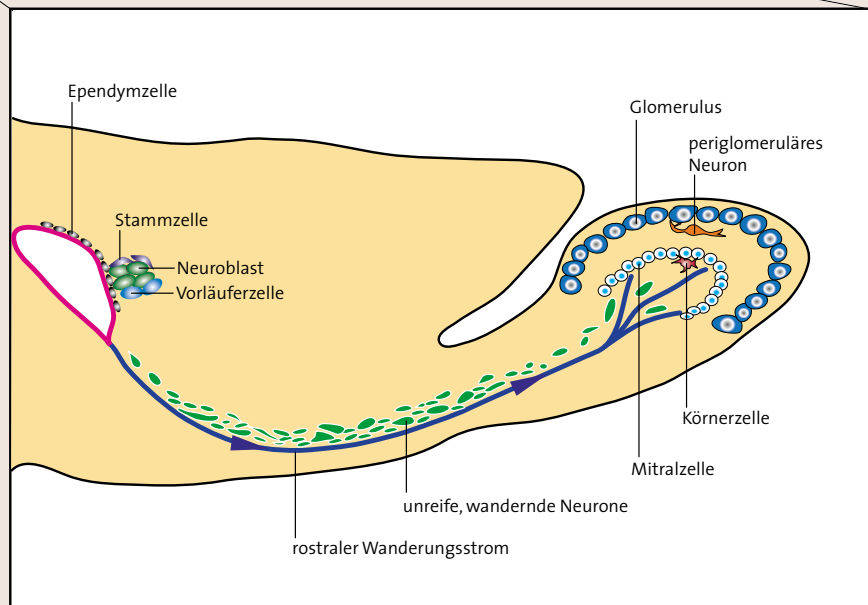
Darüber hinaus gibt es sowohl von den Körnerzellen als auch von den periglomerulären Neuronen verschiedene Subtypen.



Daher legen erst spezifische Kombinationen mehrerer gleichzeitig hergestellter Transkriptionsfaktoren eindeutig das Schicksal eines neu gebildeten Neurons fest. Diese Vorgänge laufen zum Teil noch in der Subependymalzone ab, zum Teil auch im »rostralen Wanderungsstrom«, in dem die jungen Neurone während einer rund einer Woche dauernden Reise zum Riechkolben gelangen. Manche der Zellen teilen sich noch auf dieser Etappe. Insgesamt treffen im Riechkolben einer Maus täglich rund 30 000 Zellen ein. Dort müssen die Neuankömmlinge an die richtigen Stellen gelangen, um dann erste Verbindungen zum neuronalen Netzwerk im Riechkolben auszubilden.

Jedes neue Neuron muss sich in ein bereits existierendes Netzwerk einfügen. Bei Menschen bedeutet dies, dass es sich unter Umständen mit anderen Nervenzellen verknüpfen muss, die bereits Jahrzehnte alt sind. Nur einem Bruchteil der Zellen gelingt diese Integration tatsächlich – jenen, die auch stabile Kontakte ausbilden. Die anderen sterben sehr schnell wieder ab, vermutlich über einen als programmierten Zelltod (Apoptose) bezeichneten Prozess.

Eine wichtige Rolle hierbei spielt der Input an sensorischer Information. Tests mit Mäusen zeigten: Je komplexer die Düfte, denen Versuchstiere ausgesetzt sind, umso mehr neu gebildete Neurone überleben. Blockiert man hingegen die Weiterleitung der Signale von den Geruchsrezeptoren der Nase in den Riechkolben, gehen überdurchschnittlich viele der heranwachsenden Neurone zu Grunde. Was die jungen Neurone am Leben hält, fanden in den



letzten Jahren Forscher um Pierre Marie Lledo vom Institut Pasteur in Paris heraus: Gerüche voneinander zu unterscheiden lernen.

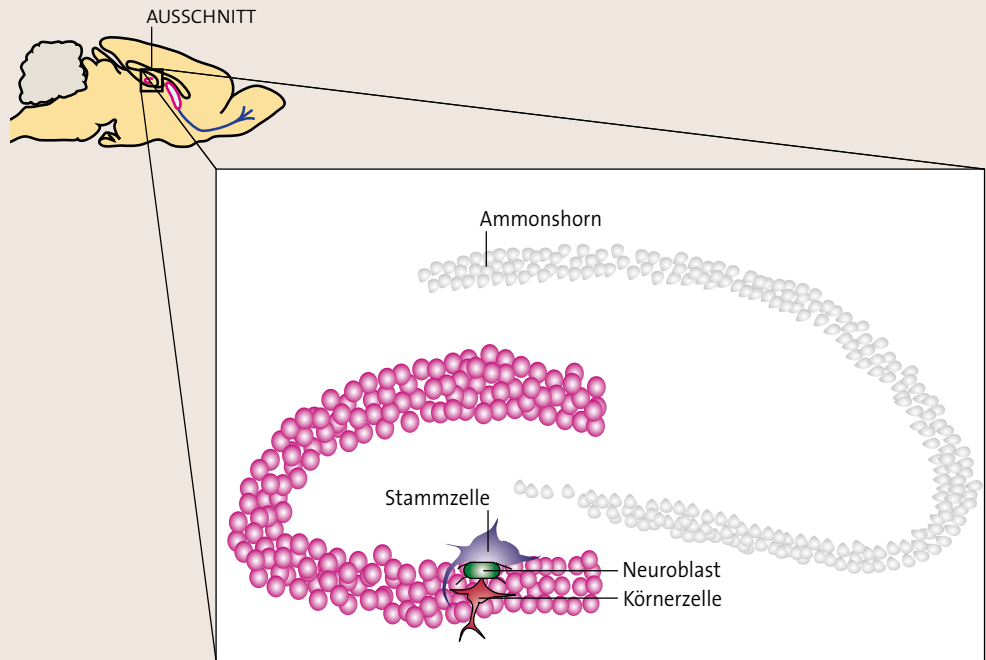
Das Prinzip dahinter ist folgendes: Die meisten neu gebildeten Neurone entwickeln sich zu Körnerzellen, die mit ihren Fortsätzen Kontakt zu so genannten Mitralzellen aufnehmen. Letztere erhalten erregende Signale vom Riechnerv, der Geruchsinformationen von der Nase herleitet, und senden ihrerseits Daten zur Weiterverarbeitung in die Großhirnrinde. Körnerzellen können mehrere Mitralzellen hemmen, die ihrerseits wiederum die Körnerzellen erregen. Das Ergebnis dieser Verschaltung ist die so genannte laterale Hemmung: Wird eine Mitralzelle erregt, aktiviert sie eine nahe gelegene Körnerzelle, die daraufhin andere benachbarte Mitralzellen hemmt. Dieser Trick erhöht die Trennschärfe beim Unterscheiden von Gerüchen und hilft, komplexe Duftmischungen zu analysieren.

Eine ähnliche Rolle spielen die übrigen Neuankömmlinge im Riechkolben. Sie

wandern als periglomeruläre Neurone bis zu den so genannten Glomeruli – Schaltknoten mit einem Gewirr von Nervenzellfortsätzen, in denen Fasern des Riechnervs und Mitralzellen sowie andere Neurone untereinander Kontakte ausbilden. Jeder Glomerulus verarbeitet dabei die Information einiger weniger Rezeptoren in der Nase und ist somit nur auf bestimmte Geruchsstoffe spezialisiert. Wie die Körnerzellen vermitteln auch die periglomerulären Neurone laterale Hemmung – hier zwischen benachbarten Glomeruli – und helfen so, ähnliche Gerüche auseinanderzuhalten.

Durch den Einbau immer neuer Zellen in den Riechkolben lässt sich die laterale Hemmung zwischen den vielen parallelen Informationsströmen vom Riechepithel zur Mitralzelle laufend exakt justieren, um selbst feinste Unterschiede zwischen Gerüchen zu registrieren. Wahrscheinlich integrieren sich auf Dauer vor allem solche Neurone, die zum Erlernen einer für das Verhalten wichtigen Geruchsunterscheidung beitragen.

Sein oder nicht sein im Hippocampus



Nicht vergesslich, aber depressiv?

Genmanipulierte Mäuse, bei denen die Neubildung von Nervenzellen im Hippocampus beeinträchtigt ist, zeigen überraschenderweise keine eindeutigen Lern- oder Gedächtnisdefizite. Dafür neigen diese Tiere zu einem depressionsähnlichen Zustand, wie Forscher der Columbia University in New York um René Hen im Jahr 2001 herausfanden – sie sind sichtbar gestresst und ängstlich. Das passt zu der Entdeckung, dass Antidepressiva wie Fluoxetin die Neurogenerationsrate im erwachsenen Gyrus dentatus erhöhen. Fluoxetin entfaltet seine volle antidepressive Wirkung erst nach einigen Wochen Behandlung, was vielleicht die Geschwindigkeit widerspiegelt, mit der die Reifung und Integration der neu gebildeten Zellen abläuft.

hen sozusagen noch alle Türen offen: Sie können sich prinzipiell zu sehr vielen verschiedenen Zelltypen weiterentwickeln. Gleichzeitig produzieren sie wiederum neue Stammzellen, so dass für Nachschub gesorgt ist. Fällt jedoch dieser zweite Prozess aus, wird der Vorrat an Stammzellen aufgebraucht, und damit kommt auch die Neurogenese früher oder später zum Erliegen.

Möglicherweise passiert genau das im Zuge der Entwicklung der meisten Hirnregionen. Nur in den beiden beschriebenen Regionen – so genannten Stammzellnischen – versiegt aus bislang unbekanntem Gründen der Nachschub nicht, und es entstehen daher fortlaufend zusätzliche Neurone. Für alle anderen scheint Cajals Feststellung »Nichts kann sich regenerieren« in der Tat zuzutreffen, darunter auch für den gesamten Neokortex, den Sitz unserer bewussten Wahrnehmungen und motorischen Leistungen. Sterben hier nach einer Schädigung, etwa in Folge eines Schlaganfalls, Nervenzellen ab, so werden sie nicht durch neue ersetzt. Doch setzen Mediziner inzwischen große Hoffnungen in Versuche, die Neurogenese auch hier künstlich wieder anzukurbeln.

Dafür müssten die Forscher Astrozyten in jenen Regionen so umprogrammieren, dass auch diese als Stammzellen dienen und neue Nervenzellen hervorbringen können. Derartig grundlegende Weichenstellungen in der Entwicklung

von Zellen steuern so genannte *master control genes*. In der Regel handelt es sich hierbei um Gene für Transkriptionsfaktoren – also Proteine, die wiederum die Produktion vieler anderer Proteine anwerfen können und auf diese Weise wie ein Schalter wirken. Aktiviert eine Stamm- oder Vorläuferzelle zum richtigen Zeitpunkt ihrer Entwicklung ein solches Schlüsselgen, wählt sie damit eines unter vielen möglichen Programmen aus – und besiegelt damit auch ihr weiteres Schicksal, denn alle anderen Alternativen fallen nun weg. 2008 entdeckten wir beispielsweise, dass sich in den Stammzellnischen vor allem jene Vorläuferzellen zu Neuronen weiterentwickeln, die den Transkriptionsfaktor DLX2 herstellen (siehe Kasten S. 60/61).

Den Schalter umlegen

Möglicherweise ließen sich demnach Astrozyten in Nervenzellen umprogrammieren, indem man sie dazu bringt, Schlüsselgene abzulesen, die üblicherweise den Weg von einer Stamm- oder Vorläuferzelle zu einem Neuron erzwingen. Aus der Entwicklungsneurobiologie der Großhirnrinde sind neben DLX2 bereits einige weitere dieser »Schalterproteine« bekannt, etwa der Transkriptionsfaktor Neurogenin2. Während DLX2 in der Regel zu hemmenden Neuronen führt, entstehen durch Neurogenin2 meist erregende Nervenzellen.

Neu entstandene Nervenzellen finden sich nicht nur im Riechkolben (Kasten S. 60/61), sondern auch im Gyrus dentatus – einem Teil des Hippocampus, der eine entscheidende Rolle beim Lernen und für die Gedächtnisbildung spielt. Studien an Nagern deuten darauf hin, dass die Aufgabe dieser Zellen darin besteht, ähnliche Muster zu unterscheiden, etwa wenn Tiere in eine neue Umgebung gesetzt werden, die jedoch der vorigen in einigen Details gleicht.

Paul W. Frankland von der University of Toronto (Kanada) und seine Kollegen fanden 2007 heraus, dass jene Neurone, die neu in die Schaltkreise des Hippocampus eingebaut werden, meist nur etwa vier bis sechs Wochen alt sind. In dieser Phase ihres Lebens sind frisch entstandene Neurone besonders anpassungsfähig und gehen leichter als ihre älteren Artgenossen Verknüpfungen mit anderen Nervenzellen ein.

Wie im Riechkolben droht einem Neuankömmling auch im Hippocampus der baldige Tod, sollte es ihm nicht gelingen, sich in das existierende Netzwerk zu integrieren. Tatsächlich schaffen das nur rund zehn Prozent der dort neu produzierten Zellen. So entdeckten Fred Gage und seine Mitarbeiter 2006 am Salk Institute im kalifornischen La Jolla, dass heranwachsende Neurone nur dann überleben, wenn auf ihnen bestimmte Antennenmoleküle für den Botenstoff Glutamat, so genannte NMDA-Rezeptoren, aktiviert werden. Als die Forscher diesen Rezeptortyp per genetischer Manipulation aus neu gebildeten Neuronen entfernten, starben diese ab. Blockierten sie allerdings generell die NMDA-Rezeptoren in heranwachsenden Neuronen, gingen nicht etwa alle Zellen zu Grunde – es überlebten auch jene, denen der NMDA-Rezeptor ganz fehlte. Die Entscheidung über Leben und Tod trifft also nicht jede Zelle autonom, sondern sie hängt von der Gesamtsituation aller frisch hinzugekommenen Neurone ab.

Kann man also eine Astrogliazelle in ein Neuron verwandeln, indem man sie DLX2 oder Neurogenin2 produzieren lässt? Um das zu untersuchen, haben wir Astrozyten aus der Großhirnrinde junger Mäuse eine Zeit lang in Petrischalen kultiviert und dann das Schlüsselselgen – in diesem Fall Neurogenin2 – in ihre Zellkerne eingeschleust. Tatsächlich begannen sich einige der Zellen im Verlauf von etwa vier bis sechs Tagen äußerlich zu verändern und typische Kennzeichen von Neuronen auszubilden (Bilder rechts).

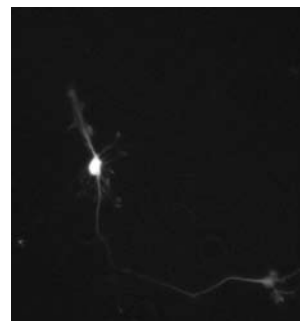
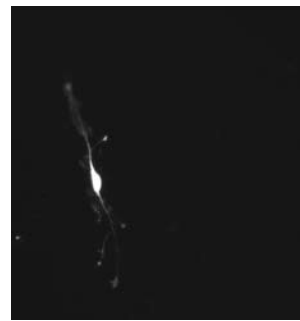
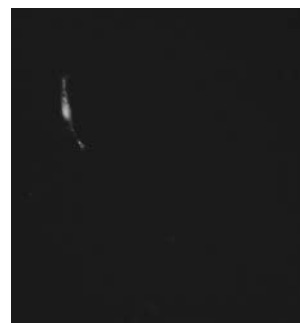
Daraufhin testeten wir ihre elektrische Erregbarkeit. Und siehe da: Im Unterschied zu Astrozyten produzierten die umgewandelten Zellen elektrische Aktionspotenziale – ein Beweis, dass es sich auch funktionell um echte Neurone handelt. Mittlerweise wissen wir sogar, dass diese Zellen Synapsen ausbilden können – also Kontaktstellen, über die sie miteinander kommunizieren. Zumindest in Kulturschalen lassen sie sich demnach in neuronale Netzwerke integrieren.

Jetzt gilt es herauszufinden, ob dieser Ansatz im intakten Organismus ebenfalls funktioniert. Tatsächlich gibt es erste Hinweise, dass sich auch bei Gliazellen in der Großhirnrinde lebender Tiere derartige Veränderungen auslösen lassen. Noch ist allerdings nicht nachgewiesen, dass sich dabei funktionstüchtige Nervenzellen bilden.

Um eines Tages neurodegenerative Erkrankungen oder Hirnschäden durch genetische Modifikation von Astrozyten behandeln zu können, müssen Forscher noch eine weitere große Frage beantworten: Werden sich diese umprogrammierten Zellen in das Netzwerk der bestehenden Nervenzellen richtig einfügen? Hierfür müssen wir jene Prozesse noch besser verstehen, die bei der Integration der natürlicherweise neu gebildeten Neurone im erwachsenen Gehirn ablaufen (siehe Kästen S. 60–63). Schließlich soll die Saat nicht gleich wieder durch programmierten Zelltod zu Grunde gehen.

Schon heute wissen wir, dass auf heranwachsende Neurone verschiedene Botenstoffe und Wachstumsfaktoren einwirken müssen, damit diese ausreifen und ihre jeweiligen Fortsätze für den Empfang von Signalen (Dendriten) sowie deren Senden (Axone) korrekt bilden. Erst dann können sich die neuen Nervenzellen auch in die komplizierten neuronalen Schaltkreise integrieren, deren Aktivitätsmuster unser Verhalten bestimmen. ∞

Benedikt Berninger ist promovierter Biologe und forscht am Institut für Physiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. *Magdalena Götz* hat dort den Lehrstuhl für Physiologische Genomik inne und leitet das Institut für Stammzellforschung am Helmholtz-Zentrum München.



NEURONALES SIMSALABIM
Wenn man eine Astrogliazelle (oben) dazu bringt, Neurogenin2 herzustellen, verwandelt sie sich innerhalb von einigen Tagen in ein waschechtes Neuron mit den typischen Fortsätzen (Mitte nach drei Tagen, unten nach vier Tagen).

LITERATURTIPP

Bischofberger, J., Schmidt-Hieber, C.: Adulte Neurogenese im Hippocampus. In: Neuroforum 3/2006, S. 212–221.

Quellen finden Sie im Internet unter: www.gehirn-und-geist.de/artikel/995550