

**Fortbildungsveranstaltung**

*im Rahmen des Programms  
„Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe“*

*der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.*

zum Thema

# ***Lern-und Gedächtnisprozesse – Plastizität des Gehirns***

**17. April 2007**

am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung  
Medizinische Fakultät der Universität Leipzig,  
Jahnallee 59 , 04109 Leipzig

# Neurophysiologische Grundlagen des Lernens

Professor Dr. Andreas Reichenbach

Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig

Es ist schon lange bekannt, daß besonders solche Ereignisse bzw. Sachverhalte dauerhaft im Gedächtnis bleiben (und damit unser zukünftiges Verhalten beeinflussen), die mit einer starken emotionalen Beteiligung einhergehen, während Gleichgültiges bald vergessen wird (Abb. 1, links). Andererseits können auch "langweilige" Fakten durch häufiges Üben in das Langzeitgedächtnis transportiert werden ("Wiederholung ist die Mutter des Studiums" s. Abb. 1, rechts).

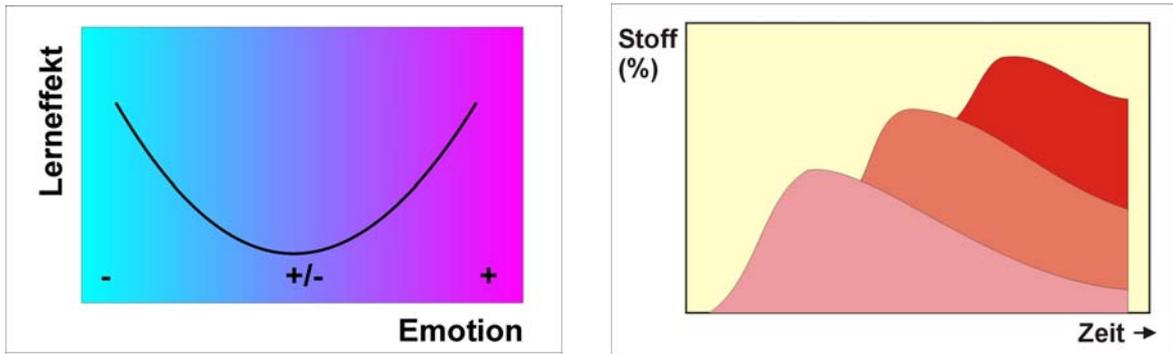


Abbildung 1: Abhängigkeit des Lerneffektes von der emotionalen Beteiligung des Lernenden (links) und von der Häufigkeit des Übens (rechts).

Die emotionale Beteiligung wird durch das sogenannte limbische System organisiert, verstärkt und in die Genese von Lernvorgängen eingebracht (Abb. 2; vergl. auch Lehrerweiterbildung 2006).

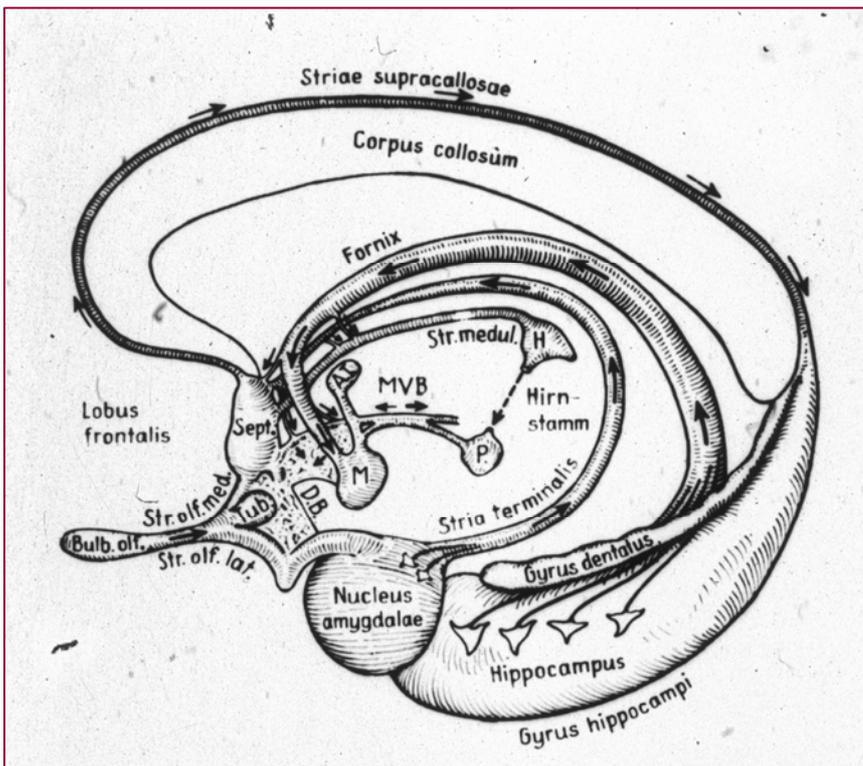


Abb. 2: Sub-Strukturen des limbischen Systems und ihre räumliche Anordnung.

Der Effekt zahlreicher Wiederholungen findet sein zelluläres Korrelat wohl in einem Phänomen, das als "Langzeitpotenzierung" bzw. "posttetanische Potenzierung" an einzelnen Synapsen (z.B. in Hirnschnittpräparaten) nachgewiesen werden kann: Hier steigt die Effektivität der Signalübertragung (meßbar als postsynaptische Spannungs- oder Stromamplitude oder als Menge des auf ein Einzelsignal hin freigesetzten Botenstoffs), wenn die Synapse wiederholt hochfrequent gereizt wurde (Abb. 3).

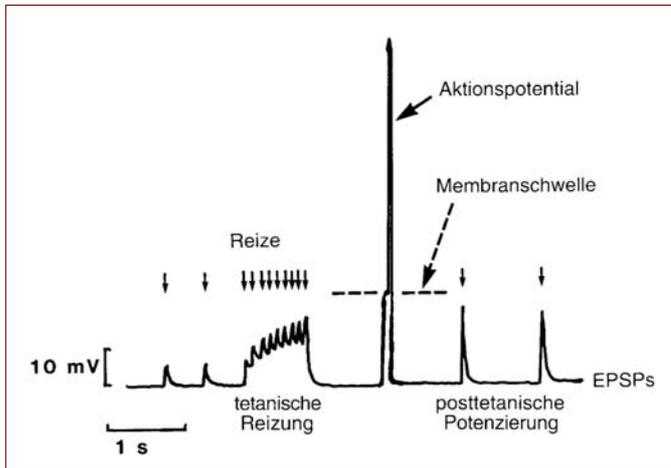


Abb. 3: Posttetanische Potenzierung an einer Synapse in einem Hirnschnittpräparat der Ratte (Hippocampus). Die erregenden postsynaptischen Potentiale (EPSPs) in Antwort auf einen Einzelreiz werden viel größer nach "Training" der Synapse.

Diese posttetanische Potenzierung kann über Stunden oder gar Tage anhalten und kann damit kurz- oder mittelfristige Lernvorgänge erklären. Für langfristige Lernvorgänge, die zum Eingang eines Sachverhalts in das Langzeitgedächtnis notwendig sind, werden nach heutiger Erkenntnis morphologisch nachweisbare Umbauvorgänge im Gehirn benötigt (Wachstum von Nervenzellfortsätzen, Bildung neuer Synapsen: s. Abb. 4).

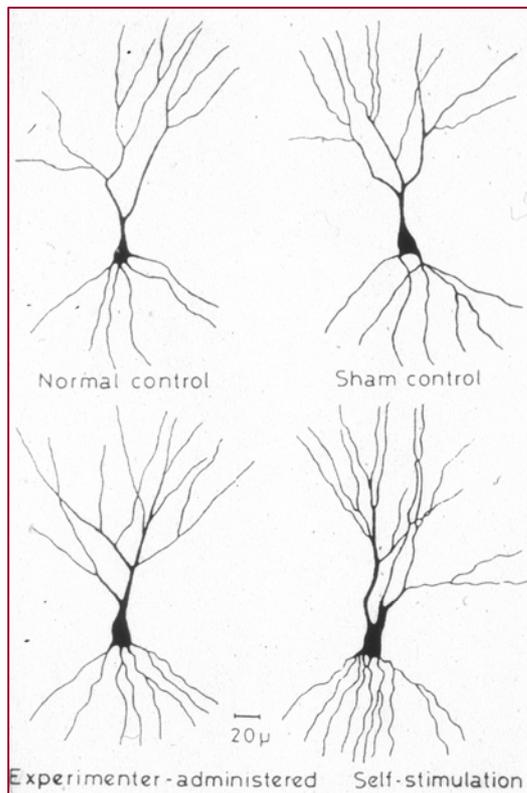


Abb. 4: Wenn eine Ratte im Verhaltensexperiment ("operante Konditionierung" in der sog. Skinner-Box) ein neues Verhalten erlernt hat, verändern sich die Nervenzellfortsätze im Hippocampus der Tiere (*rechts unten*, "Self-stimulation"). Das geschieht nicht, wenn der Experimentator die Tiere stimuliert (*links unten*).

Wie wirken nun Emotionen und Üben zusammen? Bei der Stabilisierung von verhaltensrelevanten Erfahrungen im Gedächtnis ("Lernen") liefert das limbische System auf zellulärem Niveau (d.h. an der Synapse, an der Lernvorgänge ablaufen) den entscheidenden "zusätzlichen Input": Es werden hier - wenn eine Erregung der limbischen Verstärkerschaltkreise stattfindet - Neurotransmitter (Botenstoffe) wie z.B. Serotonin freigesetzt, die zur Etablierung neuer Synapseneigenschaften entscheidend beitragen (Abb. 5).

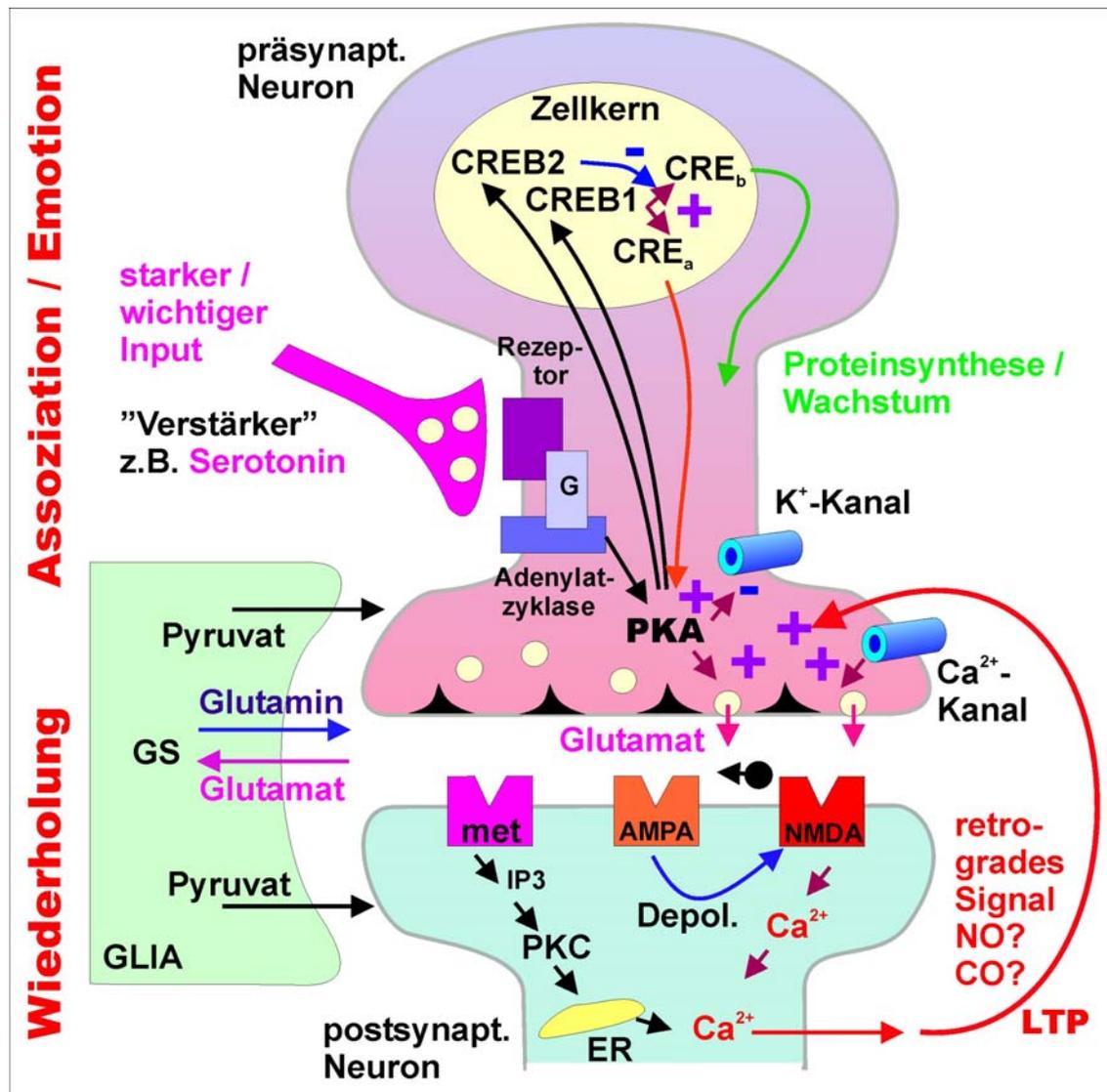


Abb. 5: Schematische Übersicht über die Mechanismen des Lernens auf Ebene einer Synapse. Der verstärkende "Zusatzgang" Emotion wird durch das limbische System vermittelt, die Wiederholung bewirkt rücklaufende Signale, die die Effektivität der Synapse erhöhen oder gar die Bildung neuer Synapsen stimulieren. Zusätzlich üben die benachbarten Gliazellen einen Effekt aus.

Übung bzw. Wiederholung bewirkt post-tetanische Potenzierung und stimuliert schließlich das Auswachsen neuer Fortsätze und Synapsen.

Damit können nunmehr alte pädagogische Erfahrungen auf eine moderne zellbiologische Basis gestellt werden, was u.a. die Entwicklung neuartiger Lernmethoden oder auch eine pharmakologische Beeinflussung von Lernvorgängen ermöglicht.

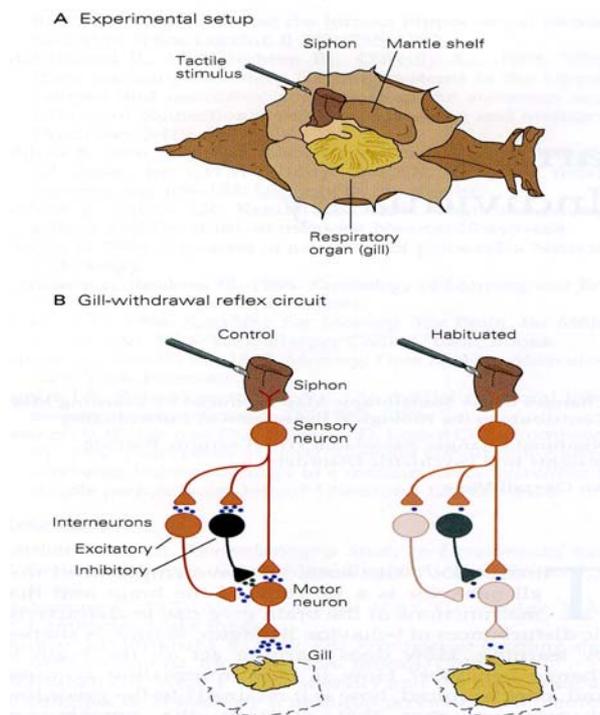
# Molekulare und zelluläre Aspekte der Plastizität des Gehirns

Dr. Johannes Hirrlinger

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), Universität Leipzig

Allen Lern- und Gedächtnisprozessen liegen letztendlich Veränderungen der Signalübertragung zwischen Zellen des Zentralen Nervensystems zugrunde. Dabei spielen klassischer Weise die Nervenzellen (Neurone) die Hauptrolle, die über Synapsen miteinander kommunizieren. Donald Hebb formulierte 1949 das nach ihm benannte Hebb'sche Prinzip: (sinngemäß): „Eine synaptische Verbindung zweier Neurone wird effizienter, wenn deren Aktivität stark korreliert ist“. Bei Lernvorgängen können nun neue Synapsen gebildet oder bestehende verstärkt werden. Wichtig ist jedoch auch die Abschwächung oder gar Entfernung bestehender Synapsen. Die zur Modulation der Signalweiterleitung führenden Ereignisse können sich an allen beteiligten Elementen abspielen: 1) der Präsynapse (z.B. Erhöhung der Anzahl der Transmittervesikel, Erhöhung der Transmittermenge pro Vesikel); 2) der Postsynapse (z.B. vermehrter Einbau von Transmitterzeptoren in die Synapse); 3) in Kombination können neue Synapsen aufgebaut werden. Neben dieser „Orts-Vielfalt“ gibt es auch eine zeitliche Unterscheidung: Manche Prozesse laufen sehr schnell ab (z.B. die Veränderung der Empfindlichkeit der Transmitterzeptoren), andere brauchen längere Zeit (z.B. die Neubildung von Synapsen). Im Gegensatz zu den sehr schnellen kurzfristigen Veränderungen, gehen die langfristigen Prozesse immer mit einer veränderten Expression von Genen einher.

Am Beispiel des Kiemenrückzugsreflexes der Meeresschnecke *Aplysia* wurden grundsätzliche Mechanismen der plastischen Verschaltung von Neuronen untersucht. Berührt man den Siphon (Atemröhre) der Tiere, ziehen sie als Schutzreaktion schnell die Kiemen zurück (Abb. 1A). Dieses Verhalten zeigt das Phänomen der Habituation (Gewöhnung; Abb. 1B): Nach mehrfacher Stimulation des Siphons werden die Kiemen nicht mehr (oder nur weniger) zurückgezogen, da dieser Reiz weder mit positiven noch mit negativen Folgen verbunden ist. Diesem Effekt liegt ein einfacher neuronaler Schaltkreis zugrunde, bei dem die Aktivität des sensorischen Neurons nach mehrfacher Stimulation herunter reguliert wird (Abb. 1B).

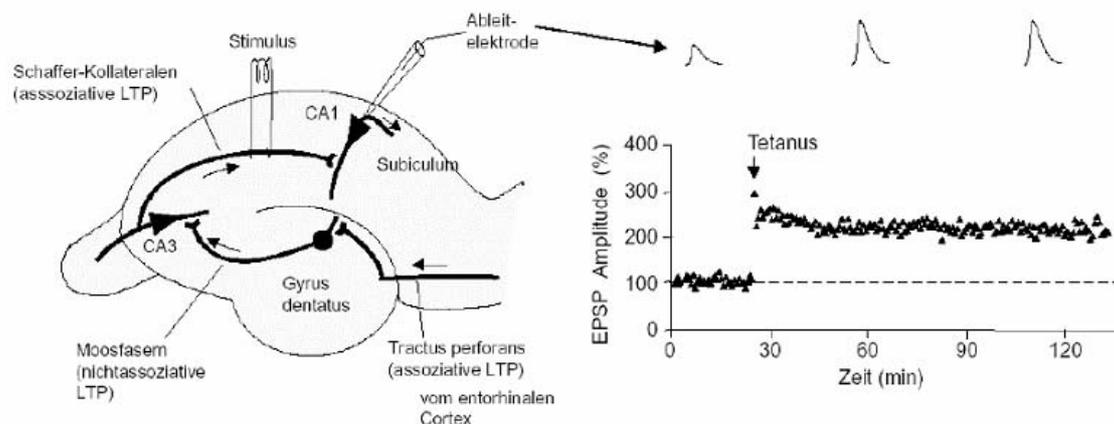


**Abb. 1:** Der Kiemenrückzugsreflex bei *Aplysia*. A: Die Dorsale Ansicht zeigt den Siphon sowie die Kiemen (gill). B: Vereinfachter Schaltkreis des Reflexes. Ein sensorisches Neuron kontaktiert das motorische Neuron sowie einige Interneurone. Nach Habituation schüttet das sensorische Neuron weniger Neurotransmitter aus. Aus Kandel et al., „Principles of Neural Science“.

Ebenfalls an *Aplysia* wurde die sogenannte Sensibilisierung (Bahnung) genau untersucht: Stimuliert man den Schwanz des Tieres mit einem schmerzhaftem Reiz und berührt dann den Siphon, wird der Kiemenrückzugsreflex massiv verstärkt. Hier spielen bahnende Interneurone eine wichtige Rolle, deren Aktivität zu einer verstärkten Signalweiterleitung des sensorischen Neurons führt.

Diese Veränderungen können über lange Zeit aufrecht erhalten werden, dazu ist eine veränderte Genregulation erforderlich. Diese erfolgt über eine Erhöhung der Konzentration des Botenstoffes cAMP, der im Zellkern an das Protein CREB (cAMP responsive element binding protein) bindet. Dieses Protein ist ein Transkriptionsfaktor, bindet an seine Erkennungssequenz auf der DNA (die sog. CRE-Sequenz (cAMP responsive element)) und aktiviert damit verschiedene Zielgene. Letztendlich führt dies auch zu einer Verringerung (Habituation) bzw. Erhöhung (Sensibilisierung) der Anzahl der Synapsen.

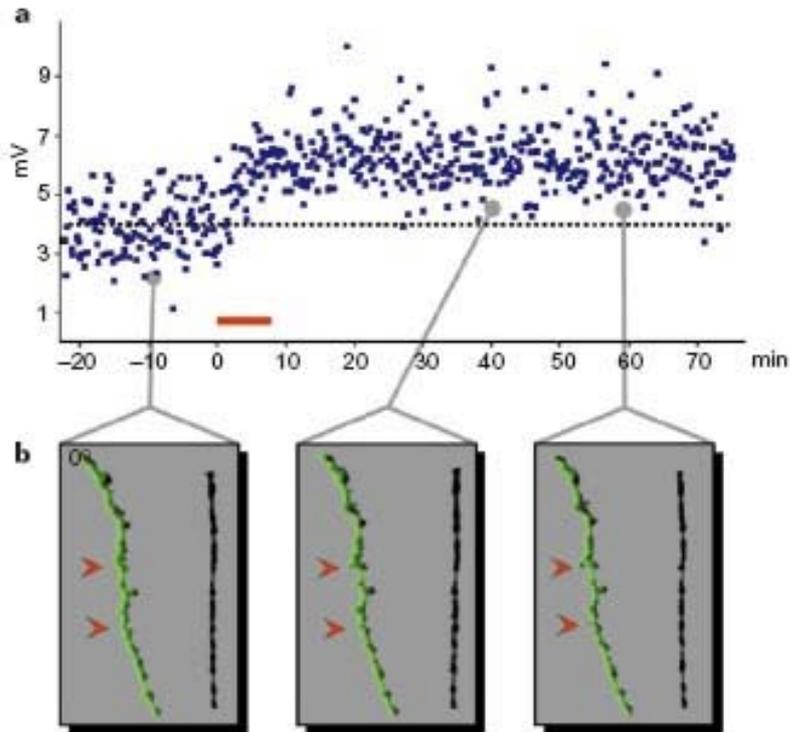
Eine gut untersuchte Form der synaptischen Plastizität im Säugetier ist die Langzeitpotenzierung (LTP; Abb. 2). Wird ein Axon stark aktiviert, wird anschliessend die Antwort des postsynaptischen Neurons verstärkt. Auch hier spielen präsynaptische sowie postsynaptische Mechanismen eine Rolle. Die Regulation der Genexpression erfolgt wie in *Aplysia* über den cAMP-CREB-CRE-Signalweg. Letztendlich werden auch im Säugetier neue Synapsen aufgebaut. Im entgegengesetzten Prozess der Langzeitdepression werden hingegen bestehende Synapsen entfernt.



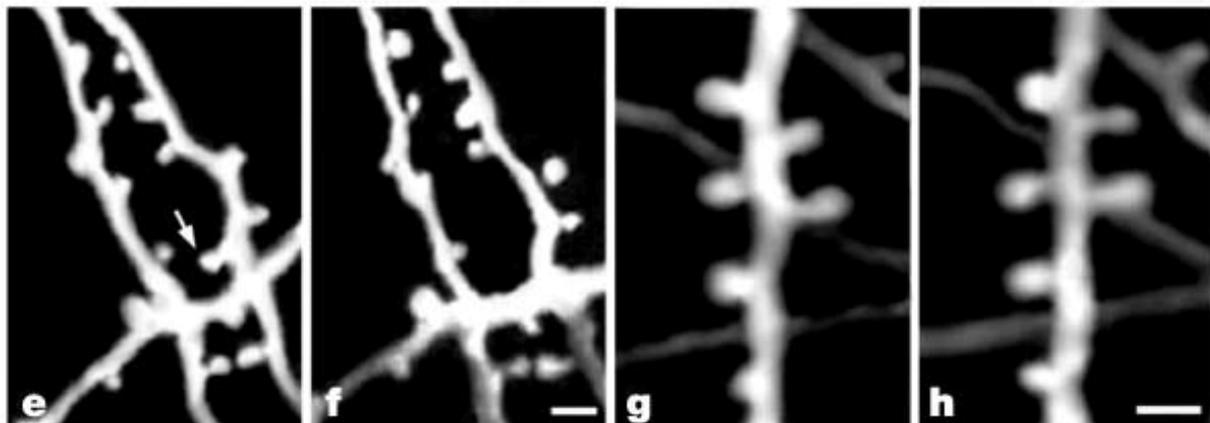
**Abb.: 2:** Schematische Darstellung der Langzeitpotenzierung im Hippocampus der Maus. Links: Schema der Verschaltung. Der Tractus perforans projiziert auf die Neurone des Gyrus dentatus. Deren Axone kontaktieren die Neurone in der CA3-Region, welche wiederum über die Schaffer-Kollateralen die Neurone der CA1-Region projizieren. Reizt man nun die Schaffer-Kollateralen (Stimulus), kann man die Antwort der CA1-Neurone mit Hilfe einer Ableitelektrode messen. Rechts: Stärke der Antwort vor starker Stimulation (Tetanus; kurze hochfrequente Stimulation) und danach. Nach starker Stimulation (Tetanus) wird die Amplitude der Antwort deutlich grösser. Aus: [www.epileptologie-bonn.de/upload/download/lehre/medpsych/lernen.pdf](http://www.epileptologie-bonn.de/upload/download/lehre/medpsych/lernen.pdf)

Mit Hilfe moderner mikroskopischer Methoden wie der „konfokalen Laserscan-Mikroskopie“ konnte die Bildung neuer Synapsen-tragender neuronaler Strukturen (die sog. „Spines“) in Hirnschnitten sowie im lebenden Tier beobachtet werden. Induziert man LTP in Hirnschnitten werden neue Spines gebildet (Abb. 3). In der primären Sehrinde von Mäusen konnte eine erstaunliche Stabilität von Spines beobachtet werden (Abb. 4), die jedoch in der kritischen Periode der Sehentwicklung, in der Axone der visuellen Neurone verdrahtet werden, deutlich geringer ist. Der „Barrel cortex“ ist eine Hirnregion, in der die Informationen der Schnurrhaare der Maus verarbeitet werden. Dort besteht eine klare Zuordnung bestimmter

Bereiche zu einzelnen Schnurrhaaren. Werden einzelne Schnurrhaare entfernt, kommt es zu einer stark erhöhten Dynamik der in den entsprechenden Bereichen sitzenden Spines.



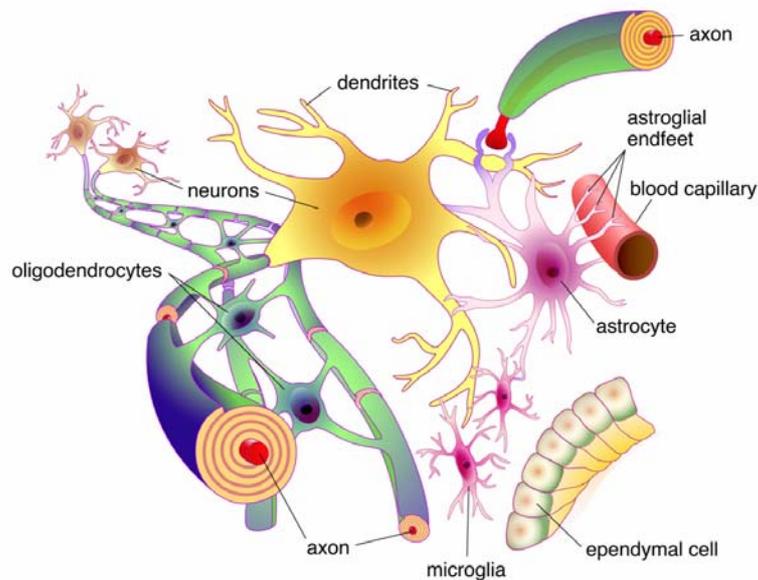
**Abb. 3:** Induktion von LTP führt zur Bildung neuer Spines (Strukturen, auf denen Synapsen sitzen). A: Elektrische Messung von LTP (vgl. Abb. 2). B: An den mit Pfeilen markierten Stellen entstehen während der Bildung und Stabilisierung von LTP neue kleine Fortsätze (Spines) an dem gezeigten Fortsatz eines CA1-Neurons. Aus: Engert und Bonhoeffer (1999) *Nature* 399, 66-70.



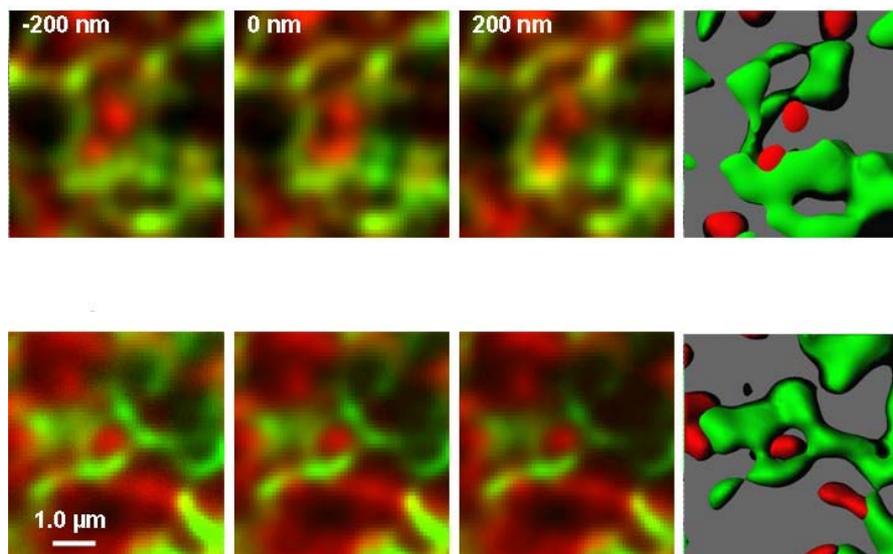
**Abb. 4:** Stabilität von Spines in der primären Sehrinde der Maus. In der primären Sehrinde wurden neuronale Strukturen im Alter von 4 Monaten (e, g) sowie 6 Monaten (f, h) dargestellt. Die meisten Strukturen sind unverändert (vgl. e mit f, sowie g mit h), jedoch einige wenige Spines wurden eliminiert (Pfeil in e). Aus Grutzendler et al. (2002) *Nature* 420, 812-816.

Neben Neuronen gibt es sogenannte Gliazellen im Gehirn (Abb. 5; beim Menschen sind nur ca. 10% der Zellen Neurone, der Rest verschiedene Arten von Gliazellen). Man unterscheidet

Oligodendrozyten (myelinisieren die Axone), Mikrogliazellen (Immunzellen des Gehirns), Ependymzellen (kleiden die Hirnventrikel aus) sowie Astrozyten (besitzen vielfältige Funktionen). Neue Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass Astrozyten eine wichtige Funktion in der Signalverarbeitung des Gehirns haben. Ihre Fortsätze sitzen sehr dicht an Synapsen (Abb. 6) und zeigen eine hohe strukturelle Dynamik. Am Beispiel der Oxytozin-produzierenden Neurone konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die Dynamik der Astrozyten entscheidenden Einfluss auf die Signalübertragung der Neurone besitzt.



**Abb. 5:** Schematische Darstellung der verschiedenen Typen von Gehirnzellen und Ihrer Hauptfunktionen



**Abb. 6:** Fortsätze von Astrozyten sind in direkter Nachbarschaft zu Synapsen. Astrozyten (grün) und Synapsen (rot) wurden mit Hilfe von Laserscan-Mikroskopie aufgenommen und 3-dimensional rekonstruiert (ganz rechts). Die linken 3 Spalten zeigen einzelne Ebenen, die jeweils 200 nm voneinander entfernt sind. Aus: Hirrlinger et al. (2004) Eur. J. Neurosci. 20, 2235-2239.

## **Bildgebende Verfahren am menschlichen Hirn – Nachweis neuronaler Plastizität**

*Dr. J. Lepsien*

*Max-Planck-Institut für Kognitions-und Neurowissenschaften in Leipzig*

In diesem Vortrag werden zunächst die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) im Allgemeinen, und deren funktionelle Variante (fMRT) im speziellen exemplarisch als bildgebende Verfahren vorgestellt. Besonderer Augenmerk liegt dabei auf deren Möglichkeiten und Grenzen, sowie deren Bedeutung für die (kognitive) Forschung.

Im Anschluß wird der Beitrag der f(MRT) für den Nachweis neuronaler Plastizität diskutiert, und überblicksartig verschiedene aktuelle Studien aus Literatur vorgestellt, welche lernrelatierte Veränderung in menschlichen Gehirn untersuchen. Dabei werden sowohl morphometrische als auch Veränderungen in neuronaler Aktivität zur Sprache kommen, sowie das Zusammenspiel verschiedener Hirnareale .