

Wie Erinnerungen haften bleiben

Manche Erlebnisse sind unvergesslich, während andere schnell aus dem Gedächtnis entschwinden. Diesem Effekt liegen ähnliche Mechanismen zu Grunde wie der Herausbildung funktioneller Neuronennetze im Gehirn von Ungeborenen.

Von R. Douglas Fields

Leonard, die Hauptfigur des Kinotrillers »Memento«, hat eine anterograde Amnesie. Sein Gedächtnis reicht nur bis zu dem Tag, an dem ein Einbrecher seine Frau ermordete und ihn selbst schwer am Kopf verletzte. Seither gilt: Wen er trifft und was geschieht, kann er sich immer nur kurz merken; danach ist die Erinnerung wie ausgelöscht. Sein Gehirn hat schlicht die Fähigkeit verloren, Erlebnisse in dauerhafte Gedächtnisinhalte umzuwandeln. Wie besessen sucht Leonard den Mörder seiner Frau, um ihren Tod zu rächen. Gefangen in der ewigen Gegenwart, bleibt ihm dabei nichts anderes übrig, als sich die Ergebnisse seiner Nachforschungen auf seinen Körper zu tätowieren.

Die Vorlage zu dieser unheimlichen Geschichte lieferte der reale Fall eines Patienten, der in der medizinischen Literatur unter dem Kürzel H. M. bekannt wurde. Dieser zog sich im Jahr 1935 bei

einem Fahrradunfall im Alter von neun Jahren eine Schädel-Hirn-Verletzung zu, die eine schwere Epilepsie zur Folge hatte. Da das Leiden damals medikamentös nicht zu beherrschen war, entschlossen sich die Ärzte zu dem verzweifelten Schritt, den Hippocampus und angrenzende Hirnregionen, von denen die Anfälle ausgingen, chirurgisch zu entfernen. Nach der Operation traten die Krämpfe tatsächlich seltener auf, allerdings hatten die Chirurgen unwissentlich auch die seinerzeit noch unbekannt Verbindung zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis gekappt. Das verursachte die in »Memento« so eindringlich dargestellte Amnesie.

Schleusen im Informationsfluss

Als Speicher für Erinnerungen an Menschen, Orte oder Ereignisse dient das deklarative oder explizite Gedächtnis. Die dafür bestimmten Informationen müssen allerdings den Hippocampus passieren, bevor sie in der Hirnrinde aufgezeichnet werden. Deshalb hatte H. M. die bereits abgespeicherten Erinnerun-

gen an länger zurückliegende Ereignisse bewahrt, während ihm alles neu Erlebte rasch wieder entfiel. Zum Beispiel glaubte er bei den monatlichen Arztbesuchen stets, er käme zum ersten Mal zur Untersuchung.

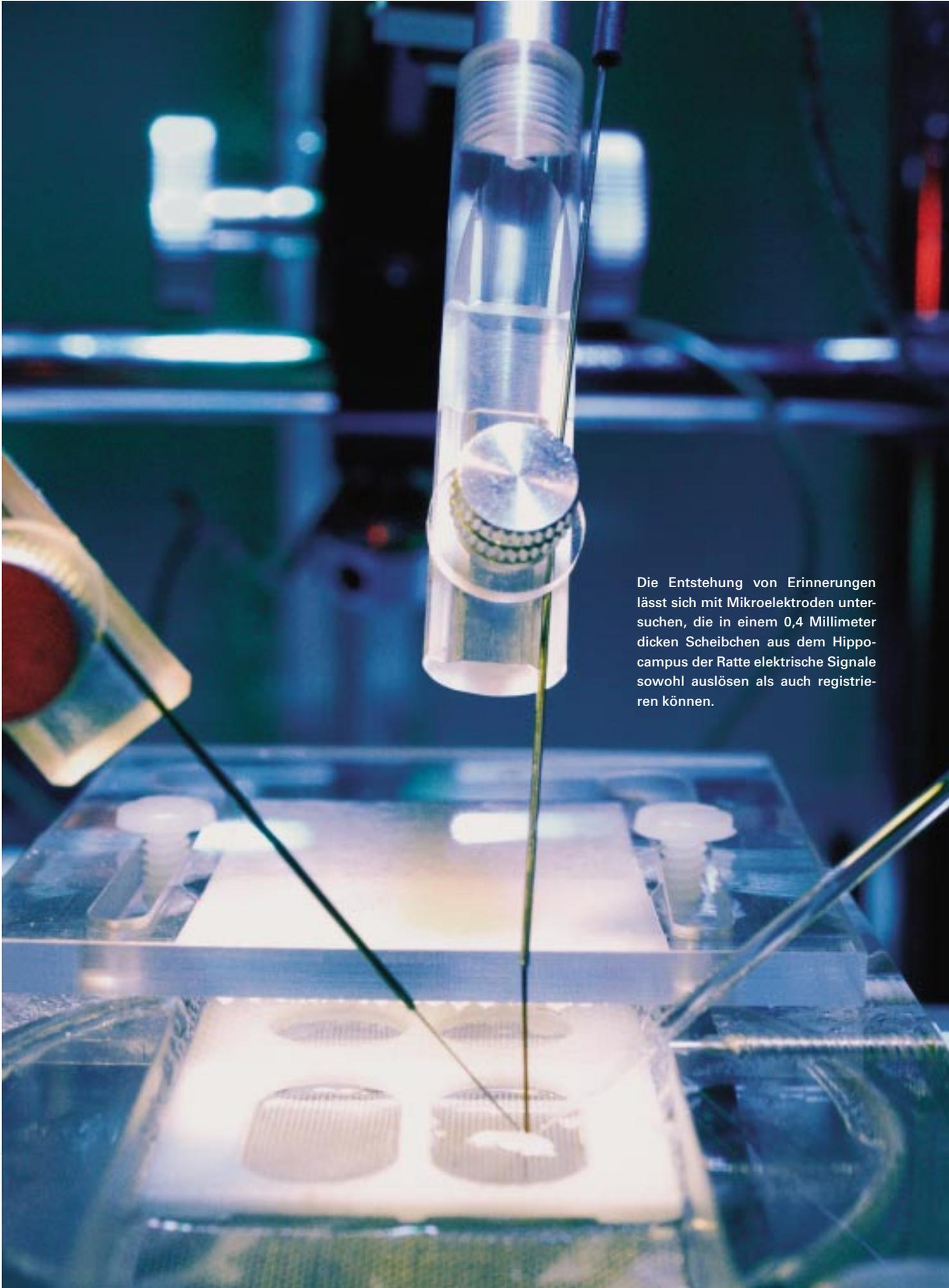
Die Umwandlung aktueller Erlebnisse in dauerhafte Gedächtnisinhalte fasziniert die Neurobiologen schon seit Langem. Der Name einer Person, der man zum ersten Mal begegnet, landet zunächst nur im Kurzzeitgedächtnis und kann innerhalb von Minuten wieder vergessen sein. Andere Informationen, die von Anfang an wichtig erscheinen, dringen dagegen ins Langzeitgedächtnis vor und bleiben im Idealfall ein Leben lang abrufbar.

Wie funktioniert der Mechanismus, mit dem das Gehirn manche Momente festhält und andere dem Vergessen anheim gibt? Dieses Rätsel konnten Neurowissenschaftler in den letzten Jahren teilweise lösen. Doch zuvor mussten sie ein zellbiologisches Paradox aufklären.

Die neurophysiologische Basis von Lang- wie Kurzzeitgedächtnis sind die Synapsen. An ihnen nimmt das Axon eines Neurons – der lange, dünne Ausläufer, mit dem es Signale sendet – mit einem der zahlreichen Dendriten eines anderen Neurons – den kurzen, buschigen Fortsätzen, die Signale empfangen – Kontakt auf. Bei der Speicherung einer Information im Kurzzeitgedächtnis werden Synapsen vorübergehend für die ankommenden Botschaften sensibilisiert oder »potenziert«, wie die Neurologen sagen. Die Signalübertragung erfolgt dann leichter und schneller. Im Langzeitgedächtnis nimmt diese »Bahnung« schließlich permanenten Charakter an. ▷

IN KÜRZE

- ▶ Nervenzellen müssen entscheiden, welche Erinnerungen sie in Form **dauerhafter Verbindungen zu anderen Neuronen** bewahren und welche nicht. Auch das heranreifende Gehirn verstärkt nur bestimmte Kontakte zwischen Nervenzellen und macht daraus feste Verschaltungen, während es andere auflöst.
- ▶ Beide Prozesse erfordern, dass **elektrochemische Vorgänge** an den entlegenen Fortsätzen eines Neurons im Zellkern bestimmte Gene aktivieren, deren Proteinprodukte dann zu den Randbezirken zurückwandern.
- ▶ Diese **Aktivierung** findet nur statt, wenn die Nervenzelle wiederholt stark genug angeregt wurde, um zu feuern.
- ▶ In diesem Fall öffnen sich spannungsgesteuerte Kanäle, die Kalzium einströmen lassen. Dies löst eine **zeitgesteuerte Signalkaskade** aus, die zur Aktivierung der Gene führt.

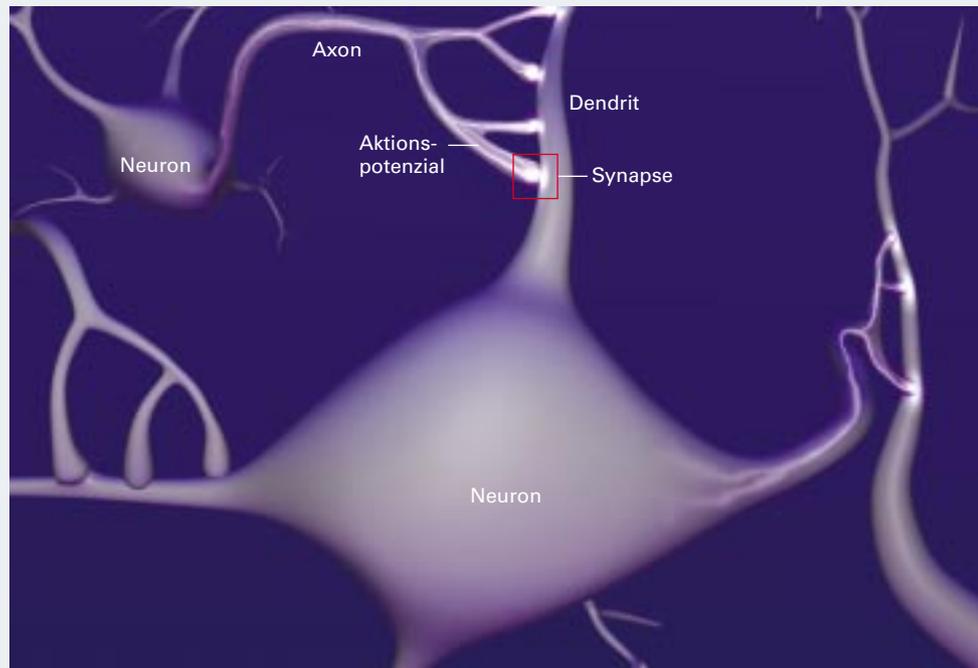


Die Entstehung von Erinnerungen lässt sich mit Mikroelektroden untersuchen, die in einem 0,4 Millimeter dicken Scheibchen aus dem Hippocampus der Ratte elektrische Signale sowohl auslösen als auch registrieren können.

Die Vorgänge an den Nervenzellkontakten

Wir merken uns etwas, wenn mehrere miteinander verschaltete Nervenzellen die Empfindlichkeit ihrer Kontaktstellen erhöhen, sodass Signale zwischen ihnen leichter übertragen werden. Im Fall des Kurzzeitgedächtnisses hält dieser Effekt, den die Neurologen Potenzierung nennen, nur für Minuten bis wenige Stunden an. Damit dauerhafte Gedächtnisinhalte entstehen, müssen die Kontaktstellen – fachsprachlich: Synapsen – permanent potenziert bleiben.

Eine solche dauerhafte Verstärkung findet nur statt, wenn ein Signal besonders stark oder mehrfach übertragen wird. Bei dieser Übertragung gelangt ein elektrochemischer Impuls vom Axon (»Transmitterkabel«) des sendenden Neurons über die Synapse zu einem Dendriten (»Sensorkabel«) der Empfängerzelle (rechts).



▷ Seit den 1960er Jahren ist bekannt, dass dazu Gene der Neuronen exprimiert, das heißt die darin verschlüsselten Proteine hergestellt werden müssen.

Gedächtnisforscher rätseln seit Langem, wie die Genexpression tief im Zellkern gezielt die Aktivität einzelner weit entfernter Synapsen beeinflussen kann und woher die wahllos im Zytoplasma synthetisierten Proteine »wissen«, welche der vielen tausend Kontaktstellen sie verstärken sollen und für wie lange.

Analoge Fragen stellen sich bei der Entwicklung des fetalen Gehirns. Die dort wachsenden Nervenzellen kontaktieren sich nämlich erst einmal blindlings und müssen nachträglich entscheiden, welche ihrer Myriaden von Synapsen erhalten bleiben und welche wieder aufgelöst werden sollen. Als wir diese Phänomene untersuchten, entdeckten wir die faszinierende Antwort auf eines der größten Rätsel der Gedächtnisforschung.

Schnellstraßen für Signale

Dass die Aktivierung bestimmter Gene eine zentrale Rolle bei der Verfestigung von Gedächtnisinhalten spielt, ist schon seit den 1960er Jahren bekannt. Wie sich in Tierexperimenten zeigte, müssen für das Erlernen einfacher Aufgaben im Gehirn innerhalb weniger Minuten nach dem Training Proteine synthetisiert wer-

den; sonst gehen die neu erworbenen Fertigkeiten wieder verloren.

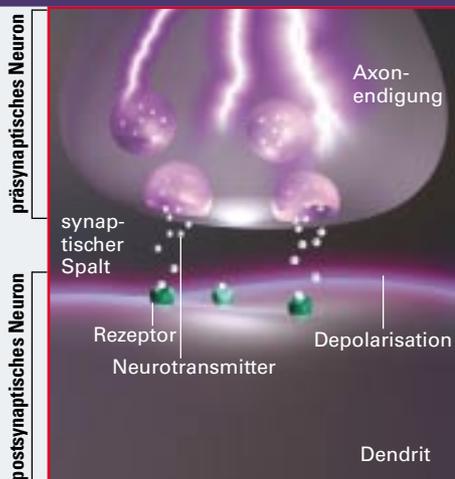
Zur Synthese eines Proteins erzeugen Enzyme von der DNA-Sequenz des entsprechenden Gens im Zellkern zunächst Abschriften in Form so genannter Boten- oder mRNAs (Transkription). Diese wandern in das Zytoplasma, wo sie als Baupläne für die Synthese der zugehörigen Proteine dienen (Translation). Die frühen Gedächtnisforscher hatten in ihren Experimenten diese beiden Vorgänge blockiert und die Auswirkung auf das Merkvermögen der Tiere untersucht. Wie sich zeigte, konnten sich bei unterbundener Transkription oder Translation keine Informationen dauerhaft im Gehirn verankern, während das Kurzzeitgedächtnis unbeeinflusst blieb.

Da jedes Neuron Zehntausende von synaptischen Kontakten bilden kann, für die nicht jeweils ein eigenes Gen existiert, stellte sich die Frage, wie die Zelle die selektive Potenzierung individueller Synapsen bewerkstelligt. Eine nahe liegende Hypothese besagte, dass die Kontaktstelle bei ausreichender Stimulation ein noch unbekanntes intrazelluläres Signalmolekül freisetzt. Es wandert in den Zellkern und kurbelt über die Aktivierung bestimmter Gene die Synthese von Proteinen an, die dann aus der temporären eine dauerhafte Potenzierung der Sy-

napse machen. Allerdings stellt sich die Frage, wie das Verstärkerprotein unter Tausenden von Kontaktstellen diejenige findet, die seine Synthese veranlasst hat.

Mitte der 1990er Jahre bot sich schon ein detaillierteres Bild. Mehrere Neurowissenschaftler hatten gezeigt, dass ein Transkriptionsfaktor namens Creb bei der Konsolidierung flüchtiger Gedächtnisinhalte eine wesentliche Rolle spielt – und das bei so unterschiedlichen Tieren wie Fliegen und Mäusen. Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die durch Bindung an spezielle DNA-Sequenzen Gene ein- und ausschalten können. Creb startet also in Neuronen die Synthese von »Gedächtnisproteinen«, indem es die entsprechenden Gene aktiviert.

In einer Serie eleganter Experimente konnten Uwe Frey vom Leibniz-Institut für Neurobiologie und Richard G.M. Morris von der Universität Edinburgh zeigen, dass diese – noch unbekannt – Proteine individuelle Synapsen nicht gezielt ansteuern müssen (Spektrum der Wissenschaft 10/1997, S. 16). Sie können sich in der gesamten Zelle ausbreiten; denn nur diejenigen synaptischen Verbindungen, die bereits temporär aktiviert sind, reagieren auf sie und werden dauerhaft gebahnt. Allerdings blieb immer noch viel zu klären – so die Frage, welches das hypothetische Signalmolekül

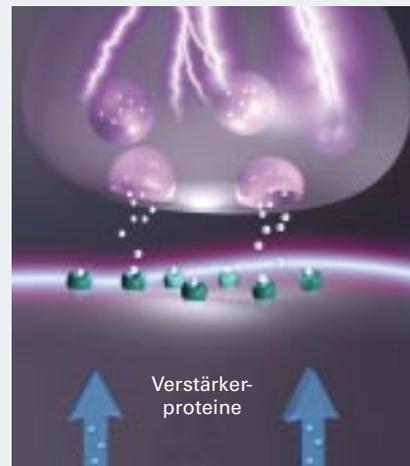


An der Axonendigung veranlasst der ankommende elektrische Impuls die Ausschüttung von Botenstoffen aus kleinen Speicherbläschen, den Vesikeln (oben). Diese so genannten Neurotransmitter durchqueren den synaptischen Spalt, der die Zellmembranen der beiden Nerven-

zellen trennt, und heften sich an Rezeptorproteine an der Oberfläche des Empfängerneurons. Dort lösen sie eine örtlich begrenzte Depolarisation der postsynaptischen Membran aus, was einer Spannungsänderung entspricht.

Nach mehrfacher Depolarisation der postsynaptischen Membran binnen kurzer Zeit ist die Empfindlichkeit der Synapse vorübergehend erhöht. Nachfolgende Signale erzeugen dann eine größere Spannungsänderung. Diese temporäre Potenzierung bildet die neurophysiologische Basis des Kurzzeitgedächtnisses. Damit sie permanent wird, müssen Verstärkerproteine im postsynaptischen Neuron synthetisiert werden (rechts). Deren genaue Wirkungsweise ist noch unklar. Vielleicht erhöhen sie, wie hier gezeigt, die Zahl der Rezeptoren oder verändern die postsynaptische Membran auf ande-

re Art. Möglicherweise beeinflussen sie aber auch das Verhalten des präsynaptischen Neurons, indem sie etwa die Wiederaufnahme der Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt hemmen oder für eine stärkere Ausschüttung sorgen.



GRAFIKEN DIESER DOPPELSEITE: ALFRED T. KAWAJIAN

ist, das von der Synapse zum Zellkern wandert und dort den Transkriptionsfaktor Creb veranlasst, die Synthese der Proteine für die Langzeitpotenzierung in Gang zu setzen.

Parallele zwischen Gedächtnis und Hirnentwicklung

Bei diesem Stand der Dinge erkannten meine Kollegen und ich, dass wir uns letztlich mit denselben Problemen herumschlugen wie die Gedächtnisforscher – nur betrachteten wir sie aus einer anderen Perspektive. In meinem Labor am National Institute of Child Health and Human Development in Bethesda (Maryland) untersuchten wir, auf welche Weise bei der Embryonalentwicklung das Gehirn verschaltet wird. Während sich also die Gedächtnisforscher fragten, wie sinnliche Erfahrungen die Genaktivität derart beeinflussen, dass sich bestimmte synaptische Verbindungen dauerhaft verstärken, wollten wir wissen, wie Gene dafür sorgen, dass sich das komplizierte Netz aus Milliarden solcher Verbindungen im heranreifenden Gehirn überhaupt erst bildet.

Wir und andere Neurowissenschaftler, die sich mit der Entwicklung des Nervensystems befassten, hatten bereits vermutet, dass Sinneseindrücke bei der Verschaltung der Hirnneuronen eine

wichtige Rolle spielen. Folglich würde das fetale Gehirn zunächst nach einem einfachen, genetisch vorgegebenen Plan verdrahtet. Während der anschließenden Reifung testet es anhand der eingehenden Stimuli dann alle Verbindungen auf Brauchbarkeit und behält nur die nützlichen, während die anderen eliminiert werden. Doch wie erkennt das Gehirn, welche Synapsen nützlich sind und bestehen bleiben sollen?

Schon 1949 formulierte der Psychologe Donald Hebb eine einfache Hypothese, wie Erfahrungen bestimmte neuronale Verschaltungen verstärken könnten. Inspiriert von Pawlows berühmtem Konditionierungsexperiment, postulierte er, dass Verbindungen zwischen zwei Neuronen dann potenziert werden, wenn beide Zellen gleichzeitig feuern. Bekanntlich gab der russische Forscher unmittelbar vor der Fütterung seines Hundes immer ein Glockenzeichen. Nach einer Weile genügte dieses Signal allein, den Speichelfluss des Tiers in Erwartung des Fressens anzuregen.

Vereinfacht ausgedrückt, müssten nach der Hebb'schen Regel also die Synapsen zwischen Neuronen im Hundehirn, die beim Glockenläuten feuern, und anderen, die beim Anblick von Futter Signale aussenden, verstärkt werden. So entstünde ein zellulärer Schaltkreis,

der die Erfahrung widerspiegelt, dass die beiden Ereignisse zusammenhängen.

Nicht jedes Signal, das eine Nervenzelle empfängt, ist stark genug, diese ihrerseits zum Feuern zu veranlassen. Insofern ähnelt ein Neuron einem Mikrochip. Über seine Dendriten empfängt es Tausende von Signalen und integriert laufend deren Stärke. Anders als Computerchips, die viele Ausgänge haben, verfügt ein Neuron aber lediglich über einen einzigen, das Axon. Es hat deshalb nur zwei Möglichkeiten, auf die eingehenden Impulse zu reagieren: Entweder sendet es seinerseits ein Signal an die nachgeschaltete Zelle oder es bleibt stumm.

Empfängt eine Nervenzelle einen Impuls, verschiebt sich das elektrische Potenzial an der Membran des entsprechenden Dendriten geringfügig in positiver Richtung. Diese lokal beschränkte Spannungsänderung (Depolarisation) allein reicht aber noch nicht aus, das Neuron zu erregen. Feuern allerdings zahlreiche seiner Synapsen gleichzeitig, können sie gemeinsam das elektrische Potenzial so weit verschieben, dass die Nervenzelle ein so genanntes Aktionspotenzial erzeugt und damit das eingegangene Signal über ihr Axon an das nächste Neuron weiterleitet.

Wenn nur die synaptischen Verbindungen zwischen Neuronen, die gleich-

▷ zeitig feuern, verstärkt werden und somit erhalten bleiben, entsteht ein Verbund aus synchronisierten Zellen: ein so genanntes neuronales Netz. Wie Orchestermusiker, die den Takt nicht halten, fallen Neuronen, die unkoordiniert dazwischenfunken, unangenehm auf und werden – durch Kappen der Verbindungen – aus dem Ensemble entfernt. Nach dieser Theorie organisiert sich das Gehirn also selbst, indem es seine Neuronen gemäß dem Informationsfluss verschaltet. Dadurch wird die ursprüngliche, sehr allgemeine Architektur seiner Schaltpläne immer weiter verfeinert.

Soweit Hebbs bestechende Hypothese. Allerdings lässt sie offen, wie die postulierten Vorgänge konkret realisiert sind. Auf der Suche nach dem genauen Mechanismus stößt man erneut auf das

Faktum, dass die Enzyme und Proteine, die synaptische Verbindungen verstärken oder löschen, nur dann synthetisiert werden, wenn die entsprechenden Gene aktiv sind. Welches Signal aber schaltet diese Gene an? Das herauszufinden nahmen wir uns seinerzeit vor.

Auf den Rhythmus kommt es an

Da Informationen im Gehirn in Form von Mustern neuronaler Aktivität repräsentiert sind, war meine Ausgangshypothese, dass eben solche Impulsmuster darüber entscheiden, ob die betreffenden Gene ein- oder ausgeschaltet werden. Um diese Vermutung zu testen, isolierte Kouichi Itoh, ein Postdoktorand in meinem Labor, Neuronen aus Mäusefeteten und transferierte sie in Kulturschalen, wo wir sie mit feinen Elektroden stimu-

lieren konnten. Wir erzeugten verschiedene Muster von Aktionspotenzialen und bestimmten jeweils die mRNA-Spiegel von Genen, die bekanntermaßen bei der Ausbildung neuronaler Schaltkreise und ihrer Anpassung an den sensorischen Input von Bedeutung sind.

Dabei fanden wir unsere Ausgangshypothese bestätigt: Wir konnten die betreffenden Gene anschalten, indem wir den Rhythmus der Elektrostimulation geeignet wählten – ähnlich wie man im Radio einen bestimmten Sender hereinbekommt, wenn man die entsprechende Frequenz einstellt.

Nachdem wir also beobachtet hatten, dass bestimmte Gene in Nervenzellen tatsächlich über die neuronalen Impulsmuster reguliert werden, stellte sich uns eine wesentlich schwierigere Frage: Wie kön-

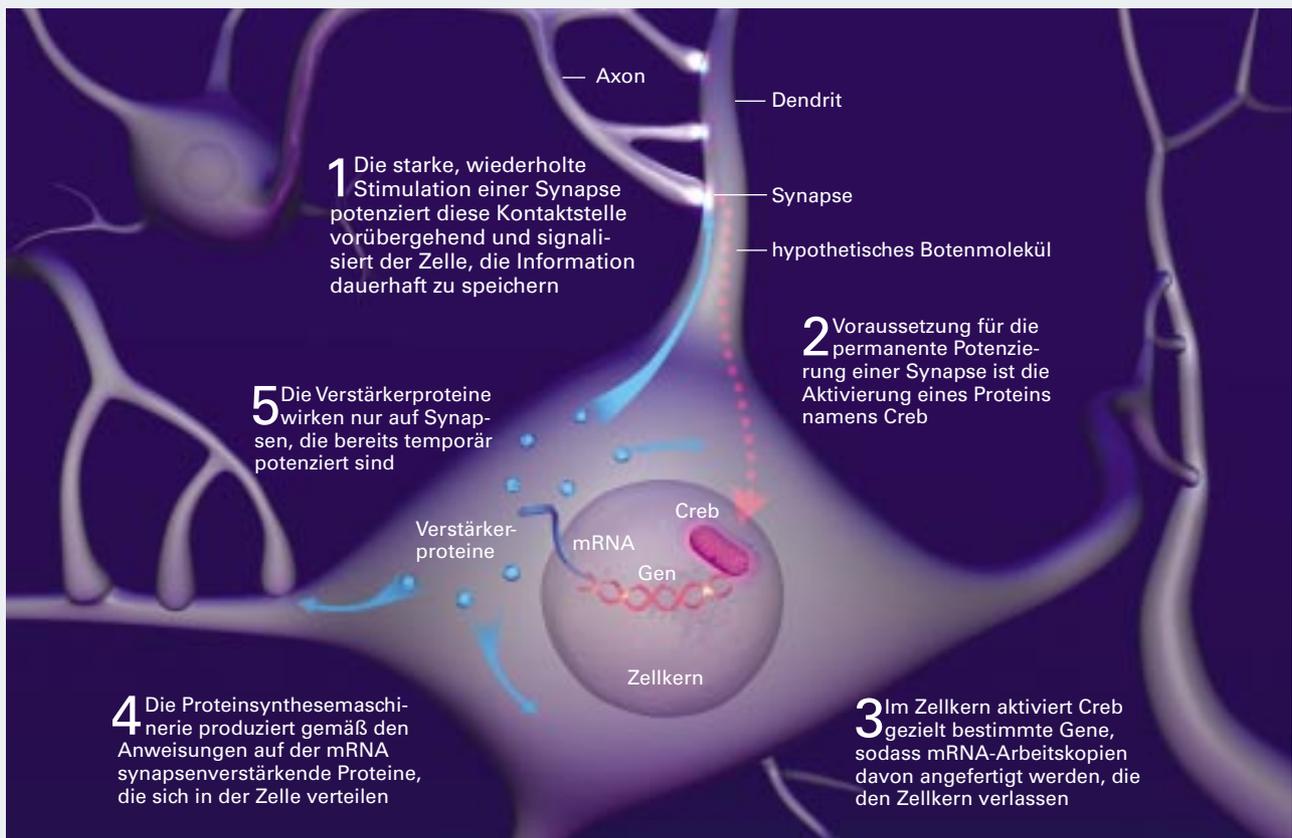
Gene und Langzeitgedächtnis

Dass zur Bildung permanenter Gedächtnisinhalte Gene aktiviert und Proteine synthetisiert werden müssen, ist schon seit den 1960er Jahren bekannt. Diese Erkenntnis warf jedoch Fragen auf, die jahrzehntelang unbeantwortet blieben.

Woher »weiß« ein Gen, wann es Proteine generieren soll, die bestimmte Synapsen verstärken, und wann es inaktiv bleiben muss, damit die kurzfristig gespeicherten Informationen

wieder gelöscht werden? Gibt es ein spezielles Signalmolekül zur Kommunikation zwischen Synapse und Zellkern, das diese Botschaft vermittelt? Und wer oder was sagt den Verstärkerproteinen, welche unter den Tausenden von Synapsen sie potenzieren sollen?

Die ersten Antworten ergaben sich Mitte der 1990er Jahre aus eleganten neurophysiologischen Experimenten.



ALFREDT KAMAJIAN

nen elektrochemische Vorgänge an der Außenmembran die Genexpression tief im Zellkern steuern? Auf der Suche nach der Antwort mussten wir das Zytoplasma unter die Lupe nehmen und nachsehen, auf welchem Weg die Information von der Membran zum Zellkern gelangt.

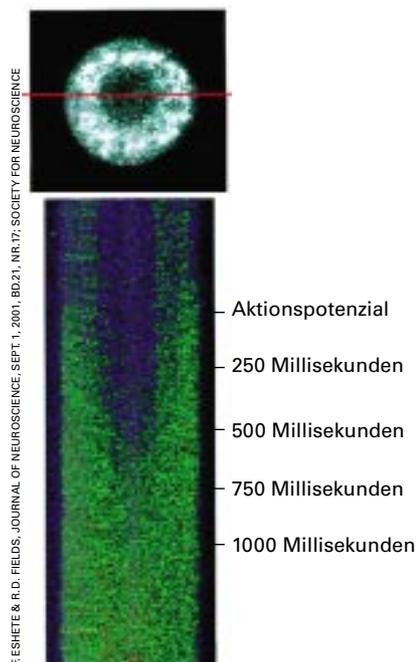
Was wir fanden, war keine einzelne Signalkette, sondern ein komplexes Netzwerk biochemischer Prozesse. Wie das Gewirr der Straßen, die letztlich alle nach Rom führen, gab es viele sich verzweigende, kreuzende und überschneidende Wege, auf denen das Signal von der Oberfläche in den Kern der Zelle gelangen konnte. Offenbar fand die über Impulsfrequenzen kodierte Information durch dieses Straßengewirr im Zytoplasma zu ihrem Bestimmungsort. Aber wie? Das war das große Geheimnis.

Der erste Schritt bei der Umsetzung des elektrischen Zustands der Membran in eine biochemische Reaktionskaskade ist der Einstrom von Kalziumionen durch spannungsgesteuerte Membrankanäle. Neuronen halten die Kalziumkonzentration in ihrem Innern extrem niedrig – sie beträgt dort nur etwa ein 20000stel derjenigen im extrazellulären Raum. Erreicht das Membranpotenzial eine kritische Schwelle, sodass die Zelle feuert, öffnen sich zugleich vorübergehend die Kalziumkanäle. Die Kopplung eines Aktionspotenzials mit einem kurzen Kalziumeinstrom übersetzt also den elektrischen Code in einen chemischen, der für die biochemische Maschinerie im Innern der Zelle verständlich ist.

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Art Dominoeffekt. Die einströmenden Kalziumionen aktivieren so genannte Proteinkinasen, die daraufhin Phosphatgruppen an andere Enzyme anhängen. Wie Staffelläufer, die nach Übergabe der Stafette losrennen, erwachen diese durch die Phosphorylierung aus ihrem Wartezustand und aktivieren ihrerseits Transkriptionsfaktoren wie Creb, indem sie die Phosphatgruppe an sie weiterreichen. Allerdings verfügt eine Zelle über Hunderte solcher Faktoren und etwa ebenso viele Kinasen. Wir wollten wissen, welche davon nach einer Serie von Aktionspotenzialen mit bestimmter Frequenz und den resultierenden Kalziumströmen am Staffellauf teilnehmen und schließlich genau die richtigen Gene anschalten.

Dazu brachten wir in die Neuronen Farbstoffe ein, die grün fluoreszieren,

Ein Farbstoff lässt Kalziumionen im Querschnitt eines Neurons grün leuchten; der Zellkern in der Mitte erscheint dunkel (oben). Mit einem konfokalen Lasermikroskop verfolgte der Autor den Einstrom des Erdalkalimetalls nach einer Serie von Aktionspotenzialen. Entlang einer Linie (rot oben) maß er in Abständen von zwei Millisekunden die Kalziumkonzentration und fügte diese Momentaufnahmen aneinander (unten). So ergab sich eine Art Zeitrafferbild, das zeigt, wie das Kalzium bis in den Zellkern vordringt.



wenn die Kalziumkonzentration im Zellinnern steigt. So konnten wir verfolgen, wie das Muster der Aktionspotenziale in dynamische Schwankungen des intrazellulären Kalziumspiegels übersetzt wird. Eine einfache Möglichkeit wäre, dass die Gesamtmenge an Kalzium in einem Neuron die Genexpression reguliert, indem verschiedene Gene auf unterschiedliche Kalziumspiegel ansprechen. Was wir herausfanden, war jedoch raffinierter: Nicht die Kalziumkonzentration an sich steuert die Genaktivität, sondern ihr Schwankungsmuster, das dem zeitlichen Verlauf der Aktionspotenziale folgt.

Der Zeitfaktor entscheidet

Feleke Eshete, ein weiterer Postdoktorand in meinem Labor, untersuchte die Weiterleitung dieser Kalziumsignale zu den davon aktivierten Kinasen und zu den Transkriptionsfaktoren, die wiederum von diesen Enzymen reguliert werden. Und so begannen wir schließlich zu verstehen, wie die Information der neuronalen Impulsmuster über verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden zielgerichtet zu bestimmten Genen gelangen könnte. Der entscheidende Faktor ist demnach die Zeit.

Nach unseren Erkenntnissen lässt sich der Informationsfluss von der Zellmembran zur DNA nicht als einfache Abfolge chemischer Reaktionen auffassen. Auf jeder Stufe, angefangen beim Einstrom von Kalzium durch die Membran, verzweigt sich die Signalkette zu einem komplexen Netzwerk miteinander verknüpfter Pfade. Jeder davon unterliegt engen Begrenzungen bei der Reaktionsgeschwindigkeit, die bestimmen,

wie gut er auf unterschiedliche Impulsfolgen anspricht. Dadurch wird festgelegt, auf welchem Weg ein Signal, das aus einer Serie von Aktionspotenzialen einer bestimmten Frequenz resultiert, zum Zellkern gelangt.

Manche Signalkaskaden reagieren schnell und kehren ebenso rasch in ihren Ausgangszustand zurück. Dadurch können sie einerseits hochfrequenten Impulsmustern folgen, andererseits ihre Aktivierung aber nicht lange genug aufrechterhalten, um auch auf Salven von Aktionspotenzialen anzusprechen, die in großen zeitlichen Abständen auftreten. Andere Signalkaskaden wiederum verhalten sich ausgesprochen schwerfällig, sodass sie auf hochfrequente Impulsfolgen nicht rasch genug reagieren können. Dank ihrer Trägheit aber bleiben sie nach einem Aktionspotenzial auch dann noch bis zum nächsten Impuls aktiv, wenn dieser erst nach einer Weile auftritt. Gene, die über solche Pfade reguliert werden, sollten demnach auf Stimuli ansprechen, die regelmäßig, aber in größerem zeitlichem Abstand auftreten. Das gilt zum Beispiel für wiederholtes Training zum Erlernen motorischer Fertigkeiten wie Fahrradfahren.

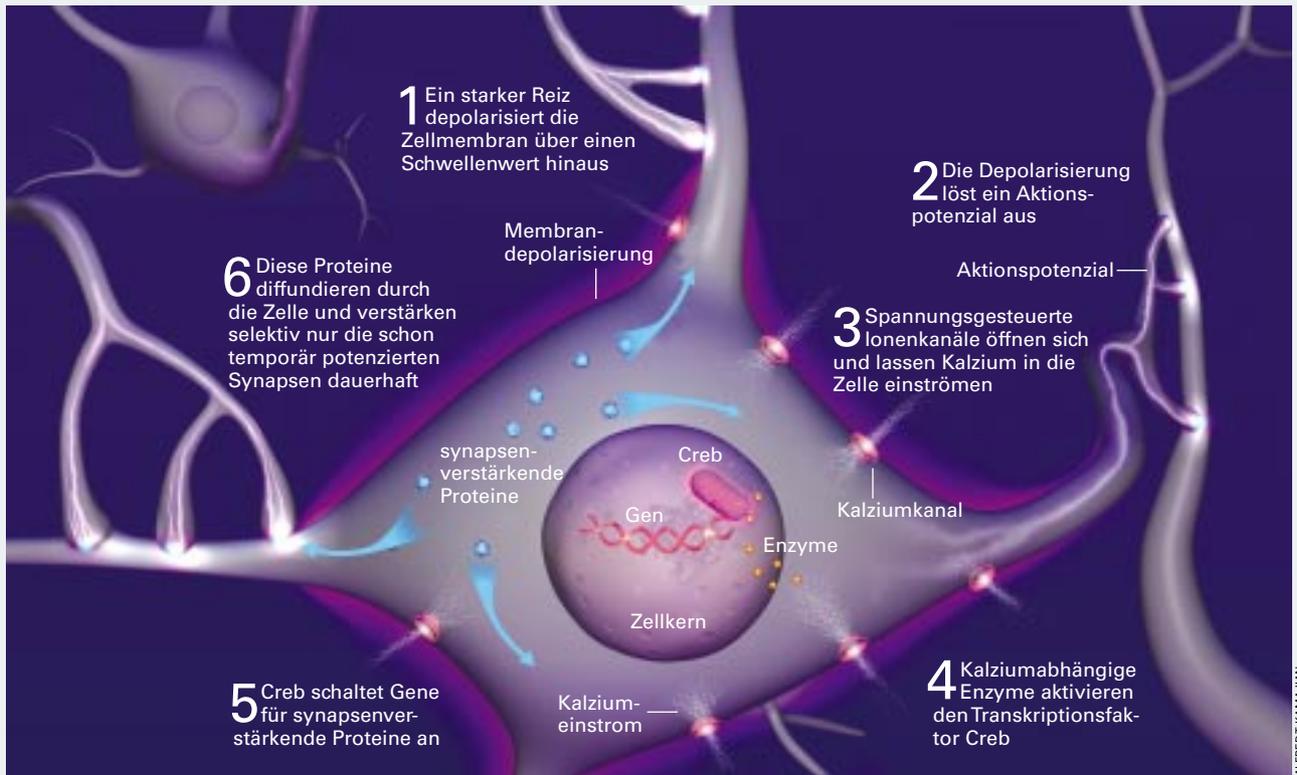
Anders gesagt stellten wir fest, dass sich Signale mit verschiedenen zeitlichen Mustern ausschließlich über solche Pfade fortpflanzen, deren Reaktionsverhalten auf das betreffende Muster abgestimmt ist. Am Ende werden so nur bestimmte Transkriptionsfaktoren und mithin Gene aktiviert. Unsere Messungen ergaben zum Beispiel, dass Creb schnell auf Salven von Aktionspotenzialen anspricht, aber nach dem Ende der Stimulation nur

Woher wissen Gene, wann eine Synapse zu verstärken ist?

Experimente des Autors zeigen, dass für das Langzeitgedächtnis kein Botenstoff nötig ist, der Informationen von den Synapsen zum Zellkern überträgt. Bei starker Stimulation – durch wiederholte Reizung einer einzelnen oder gleichzeitige Polarisation mehrerer Synapsen – löst das Neuron ein Aktionspotential aus, das über spannungsgesteuerte Ionenkanäle Kalzium einströmen lässt. Letzteres veranlasst Enzyme, den Transkriptionsfaktor Creb zu aktivieren. Der wiederum schaltet Gene an,

auf denen die Bauanleitung für synapsenverstärkende Proteine verschlüsselt ist.

Der Zellkern »hört« also nicht auf die an den Synapsen eintreffenden Nervensignale selbst, sondern nur darauf, ob das Neuron als Reaktion darauf seinerseits feuert. Erst in diesem Fall wird er aktiv und produziert Proteine zur dauerhaften Verstärkung von temporär potenzierten Synapsen, wodurch eine kurzfristige Erinnerung in das Langzeitgedächtnis gelangt.



ALFRED KAMAJIAN

▷ langsam wieder in der Ruhezustand zurückkehrt. Stattdessen bleibt es über mindestens dreißig Minuten aktiv, also lange genug, um Intervalle zwischen Übungseinheiten zu überbrücken, in denen wir neue Fertigkeiten oder Fakten lernen.

Kalziumeinstrom als Signal

Nun war ja schon länger bekannt, dass Creb bei der Festigung synaptischer Verbindungen, das heißt bei der Übertragung von Informationen aus dem Kurz- in den Langzeitspeicher, eine wichtige Rolle spielt. Deshalb fragten wir uns, ob der Mechanismus zur Signalübertragung zwischen Zellmembran und -kern, den wir im Rahmen der Hirnentwicklung aufgedeckt hatten, nicht auch für das Gedächtnis von Bedeutung sein könnte. Wir beschlossen, dieser Vermutung nachzugehen.

Präpariert man aus dem Gehirn einer Maus das Areal, das dem bei H.M. entfernten entspricht, und hält es in einem Nährmedium am Leben, kann man mit Mikroelektroden und elektronischen Verstärkern die elektrischen Potentiale individueller Synapsen auf einzelnen Nervenzellen ableiten. Wenn man eine solche Kontaktstelle mit einer schnellen Folge von Impulsen stimuliert, wird sie verstärkt. Dies bedeutet, dass sie auf nachfolgende Reize mit etwa doppelt so hohen Potentialen reagiert wie auf die ursprüngliche Anregung.

Dieses als Langzeitpotenzierung (LTP) bezeichnete Phänomen kann ungeachtet seines Namens recht kurzlebig sein. Verabreicht man der Synapse nach der Hochfrequenzanregung in größeren Abständen einzelne Testimpulse, nimmt die Höhe der Aktionspotentiale mit der Zeit ab

und kehrt innerhalb weniger Stunden auf das ursprüngliche Niveau zurück. Diese vorübergehende Verstärkung der synaptischen Antwort – Neurologen sprechen von früher LTP – ist ein zelluläres Modell für das Kurzzeitgedächtnis.

Wenn man dagegen die ursprüngliche Hochfrequenzanregung mehrfach (in unserem Fall dreimal) wiederholt, wird die Synapse dauerhaft potenziert. Dieser Effekt heißt späte LTP. Allerdings tritt er nur auf, wenn die Intervalle zwischen den Anregungen nicht zu kurz sind (in unseren Experimenten mindestens zehn Minuten). Auch wenn man Hemmstoffe der mRNA- oder Proteinsynthese in das Nährmedium gibt, verschwindet die Potenzierung trotz mehrfacher Hochfrequenzanregung innerhalb weniger Stunden. Wie beim intakten Tier funktioniert das Kurzzeitgedächtnis im zellulären Mo-

dell also unabhängig vom Zellkern, während das Langzeitgedächtnis nicht ohne Proteinsynthese auskommt.

Mit der gleichen Methode hatten schon Frey und Morris gezeigt, dass Proteine, die eine späte LTP bewirken, jede bereits temporär gebahnte Synapse eines Neurons permanent verstärken können. Sie stimulierten dazu zunächst eine einzelne Kontaktstelle, um eine kurzfristige Potenzierung auszulösen, die normalerweise nur einige Stunden anhält. Dann reizten sie eine zweite Synapse desselben Neurons mit einem Impulsmuster, das eine späte LTP induziert – drei hochfrequenten Stimuli im Abstand von je zehn Minuten. Das Ergebnis: Nicht nur diese Kontaktstelle wurde permanent potenziert, sondern auch die andere. Der intensive zweite Reiz sandte offenbar ein Signal zum Zellkern und veranlasste dort die Synthese von Verstärkerproteinen, die dann auf alle vorgeprägten Synapsen wirkten.

Vor dem Hintergrund unserer Arbeiten zum Zusammenhang zwischen Impulsmustern und Genaktivierung und eingedenk der Hebb'schen Hypothese, wonach das Feuern eines Neurons bestimmt, welche seiner synaptischen Verbindungen verstärkt werden, stellten wir uns die Frage, ob zur langfristigen Speicherung von Informationen tatsächlich ein Signalmolekül von der dendritischen Membran zum Zellkern wandern muss. Wenn nämlich die Spannungsänderungen an einer oder mehreren gleichzeitig erregten Synapsen stark genug sind, um ein Aktionspotenzial am Axon auszulösen, strömen Kalziumionen durch spannungsgesteuerte Kanäle am Zellkörper selbst ein und könnten von dort aus zum Beispiel über Creb die Genexpression im Kern aktivieren.

Um diese Hypothese zu testen, injizierten die Postdoktorandin Serena Dudek und ich in einen Hirnschnitt einen Stoff, der die Signalübertragung an Synapsen blockiert. Dann regten wir die Neuronen zum Feuern an, indem wir ihren Zellkörper und ihr Axon direkt elektrisch reizten. Die Nervenzellen produzierten also Aktionspotenziale, während ihre Synapsen stumm blieben. Falls Letztere mit dem Zellkern kommunizieren müssten, um eine dauerhafte Potenzierung hervorzurufen, dürfte eine permanente Verstärkung bei unserem Versuch nicht möglich sein. Wären es jedoch die Aktionspotenziale selbst, die eine Genex-

pression im Zellkern in Gang setzen, wie wir es bei unseren Studien zur Entwicklung des Gehirns beobachtet hatten, sollte die Blockade der Synapsen keinen negativen Einfluss haben.

Was von beidem traf zu? Um die Antwort zu finden, untersuchten wir das Hirngewebe auf Aktivierung von Creb. Das Ergebnis war eindeutig: In dem kleinen Areal, in dem wir ohne jegliche Synapsenstimulation Aktionspotenziale ausgelöst hatten, lag der Transkriptionsfaktor durchweg im phosphorylierten, also aktivierten Zustand vor. Außerdem prüften wir das Gen *zif268*, dessen Expression gleichfalls mit der späten LTP und der Aufnahme von Informationen ins Langzeitgedächtnis zusammenhängt. Wie wir feststellten, wurde es wie Creb ohne synaptische Stimulation durch Aktionspotenziale in Hippocampusneuronen aktiviert.

Wie das Gehirn merkwürdige Informationen erkennt

Wir machten auch die Gegenprobe und führten das gleiche Experiment in Gegenwart einer Substanz durch, die spannungsgesteuerte Kalziumkanäle blockiert – die wir als die eigentliche Quelle des Signals zum Zellkern identifiziert hatten. Tatsächlich wurde Creb in diesem Fall ebensowenig phosphoryliert wie die Proteinkinase MAPK, die ebenfalls mit der späten LTP in Verbindung steht. Auch das Gen *zif268* blieb ausgeschaltet.

Diese Ergebnisse zeigten klipp und klar, dass auch bei der Gedächtnisbildung kein Botenstoff von der Synapse zum Kern wandern muss. Wie wir schon in unseren entwicklungsbiologischen Experimenten beobachtet hatten, öffnet das Aktionspotenzial Kalziumkanäle in der Zellmembran der Neuronen und aktiviert damit Signalketten, die eine Expression der erforderlichen Gene induzieren.

Diese Parallele zwischen Gedächtnis und Hirnreifung erscheint durchaus plausibel. In beiden Fällen geht es ja um die Verstärkung von Synapsen. Dabei reagiert die Transkriptionsmaschinerie im Zellkern nicht auf die Botschaften jeder einzelnen solchen Kontaktstelle, sondern beginnt nur auf das integrierte Ausgangssignal des Neurons hin mit der Synthese von Proteinen, die eine späte LTP bewirken.

Zwar können wir nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, dass bei der Festigung einer Gedächtnisspur bisher unbekannte Moleküle als Botschafter zwi-

schen Synapsen und Zellkern fungieren. Unseren Experimenten nach werden sie aber nicht benötigt. Wie von Hebb postuliert, sind die Aktionspotenziale, die aus der Integration aller synaptischen Eingangssignale resultieren, entscheidend für die langfristige Speicherung von Gedächtnisinhalten.

All diese Befunde können sehr gut erklären, wie unser Gedächtnis im Alltag funktioniert. Meist wissen wir zunächst nicht, welche Ereignisse permanent gespeichert werden sollten und welche nicht. Um mit dem Hier und Jetzt zurechtzukommen, müssen wir kurzfristig vielerlei Informationen aufnehmen, die wir schon bald wieder vergessen können. Dafür genügt die vorübergehende Potenzierung einzelner Synapsen. Gewinnt ein Erlebnis jedoch durch seine Intensität oder stetige Wiederholung an Bedeutung, führt es zur synchronen Depolarisierung zahlreicher Synapsen und löst so wiederholt Aktionspotenziale aus. Diese zeigen an, dass das betreffende Ereignis aufgezeichnet zu werden verdient. Die entsprechenden Gene springen an und Verstärkerproteine etablieren eine Langzeitpotenzierung an eben den Synapsen, die an der kurzfristigen Speicherung beteiligt waren: Die zunächst noch flüchtige Gedächtnisspur wird für alle Zeiten ins Gehirn eingebrannt. ◀



R. Douglas Fields leitet die Abteilung für Entwicklung und Plastizität des Nervensystems am National Institute for Child Health and Human Development in Bethesda (Maryland). Zudem ist er Professor für Neuro- und Kognitionswissenschaften an der Universität von Maryland in Baltimore. Kürzlich beschrieb er in Spektrum die »unbekannte Seite des Gehirns« (9/2004, S. 46).

Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. Von Larry R. Squire in: *Neurobiology of Learning and Memory*, Bd. 82, S. 171, November 2004

Somatic action potentials are sufficient for late-phase LTP-related cell signaling. Von Serena M. Dudek und R. Douglas Fields in: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Bd. 99, S. 3962, 19. 3. 2002

Synaptic tagging and long-term potentiation. Von Uwe Frey und Richard Morris in: *Nature*, Bd. 385, S. 533, 6. 2. 1997

Regulation of the neural cell adhesion molecule L1 by specific patterns of neural impulses. Von K. Itoh et al. in: *Science*, Bd. 270, S. 1369, 1995

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.