



„Wie heißen Sie?“ – „Auguste.“ „Familiename?“ – „Auguste.“ – „Wie heißt ihr Mann?“ – „Ich glaube Auguste.“ – „Ihr Mann?“ – „Ach so, mein Mann...“ – „Sind sie verheiratet?“ – „Zu Auguste.“ – „Frau Deter?“ – „Ja, zu Auguste Deter.“ Das Gespräch zwischen dem Psychiater Alois Alzheimer und seiner Patientin Auguste Deter schrieb Medizingeschichte. Mit ihm begann am 25. November 1901 die Erforschung einer bis heute unheilbaren Krankheit: der **Alzheimer Demenz**. Sie gilt als eine der größten Bedrohungen für die

Der Anstaltsleiter überließ Alzheimer, der inzwischen in München an der Königlichen Psychiatrischen Universitätsklinik tätig war, die Krankenakte und das Gehirn der Patientin. Es hatte, wie mit bloßem Auge zu erkennen war, eine deutlich geringere Masse als ein normales Gehirn und wies tiefe Furchen auf (**Abb. B**). Was Alzheimer in den Gehirnschnitten unter dem Mikroskop entdeckte, beschrieb er ein halbes Jahr nach Auguste Deters Tod in einem Vortrag auf der Versammlung der Süddeutschen Irrenärzte

Date an der Synapse – Forscher spüren unseren Erinnerungen nach

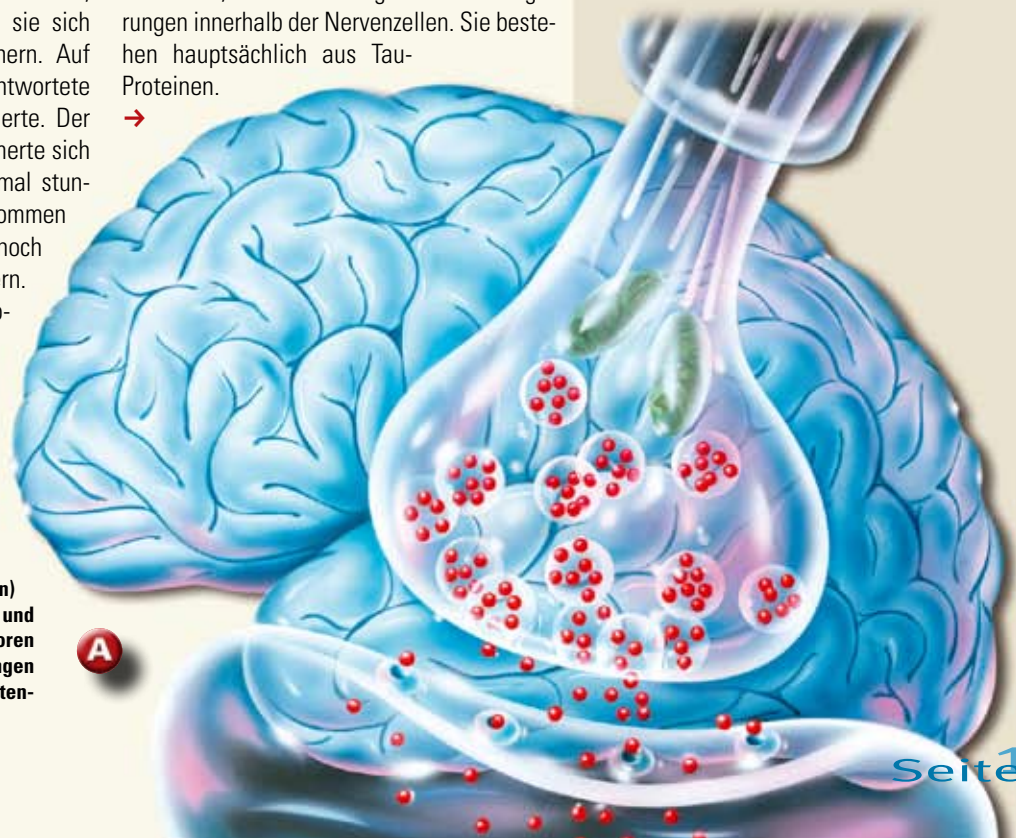
alternden Industrienationen. Schätzungen zufolge leiden allein in Deutschland mehr als eine Million Menschen an dieser Form der Demenzerkrankung, weltweit sind es zwischen 12 und 15 Millionen.

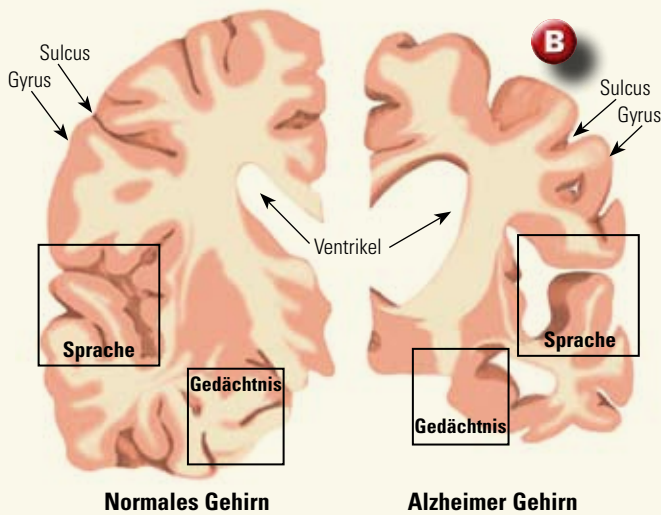
Dem jungen Mediziner Alois Alzheimer war der Gedächtnisverlust der noch relativ jungen Frau – Auguste Deter war bei ihrer Einlieferung in die Frankfurter Irrenanstalt 51 Jahre alt – ein Rätsel. Schon im Dezember, kaum einen Monat später, konnte sie sich nicht mehr an ihren Namen erinnern. Auf die Frage „Wie heißen Sie?“, antwortete sie mit „Mai“, wie Alzheimer notierte. Der Zustand seiner Patientin verschlimmerte sich zusehends: Die Frau schrie manchmal stundenlang, dann wieder war sie vollkommen apathisch. Sie konnte sich kaum noch an Einzelheiten ihres Lebens erinnern. In einem der wenigen klareren Momente fasste Auguste Deter ihre Hilflosigkeit in erstaunlich präzise Worte: „Ich habe mich sozusagen verloren.“ Am 8. April 1906 starb sie an einer Blutvergiftung.

► Die Kontaktstelle zwischen zwei Nervenzellen wird als **Synapse** bezeichnet. Botenstoffmoleküle (rote Kugeln) durchqueren den synaptischen Spalt und binden an die entsprechenden Rezeptoren auf postsynaptischer Seite (als Öffnungen dargestellt). Im Hintergrund eine Seitenansicht des Gehirns

in Tübingen: „Über die ganze (Hirn-) Rinde verstreut findet man miliare Herdchen, und es zeigen sich sehr merkwürdige Veränderungen der Neurofibrillen.“

Damit hatte er die beiden morphologischen Hauptcharakteristika der Krankheit entdeckt: körnige Eiweißablagerungen, die sogenannten Plaques, die durch Verklumpen kurzer Proteinstücke (dem Peptid beta-Amyloid) entstehen, sowie faserige Eiweißablagerungen innerhalb der Nervenzellen. Sie bestehen hauptsächlich aus Tau-Proteinen.





◀ **Querschnitt durch das Gehirn eines gesunden Menschen (links) und eines Alzheimerkranken.**

neuronale Aktivität verändern? Wie registrieren Nervenzellen mehr oder minder dauerhafte Veränderungen aufgrund von Erfahrung? Der berühmte spanische Neuroanatom Ramón y Cajal war einer der ersten, der schon Ende

des 19. Jahrhunderts erkannte,

dass Veränderungen, die mit der Speicherung von Information im Gehirn einhergehen müssen, aller Wahrscheinlichkeit nach an den Kontaktstellen der Nervenzellen, den Synapsen, stattfinden.

Was genau sind Synapsen? Als Wissenschaftler in den fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts erstmals das menschliche Gehirn im Elektronenmikroskop betrachteten, stellten sie fest, dass die Nervenzellen in der Regel durch einen schmalen, etwa 20 Nanometer großen Zwischenraum (ein Nanometer ist ein Millionstel Millimeter), den sogenannten synaptischen Spalt, voneinander getrennt sind. Die Membranregionen der beiden Zellen, die an einen synaptischen Spalt stoßen – die prä- und die postsynaptische Membran – bilden zusammen mit dem Spalt die Synapse (**Abb. A**). Tausend Billionen Synapsen, die insgesamt etwa eine Billion Nervenzellen miteinander verbinden, enthält das Gehirn eines erwachsenen Menschen. Dendriten (griech. für „Baum“), die feinen Verästelungen einer Nervenzelle, können eine Synapse mit anderen Dendriten ausbilden, Axone mit anderen Axonen oder auch mit dem Zellkörper einer anderen Nervenzelle; die häufigste synaptische Verbindung ist jedoch die zwischen Axon und Dendrit (**Abb. C**).

▶ **Mit zwei verschiedenen Fluoreszenzmarkern haben Forscher die größeren Dendriten (blau) und sämtliche Synapsen (rot) einer einzigen Nervenzelle aus dem Großhirn einer Maus sichtbar gemacht.**

Für die Signalweiterleitung ergibt sich nun aber ein Problem: Um mit ihren Nachbarzellen zu kommunizieren, erzeugen Nervenzellen elektrische Signale, sogenannte **Aktionspotenziale**. Diese wandern die ganze Länge des Axons entlang und treffen schließlich an seinem Ende auf den synaptischen Spalt. Die präsynaptische Endigung ist jetzt erregt; das **Membranpotenzial** ist kurzfristig positiver als in Ruhe (man bezeichnet das als **Depolarisation**). Aber wohin soll die Erregungswelle weiterwandern? Wie kann sie als Signal für die nachgeschaltete Empfängerzelle dienen, wenn sie durch eine solche – zugegebenermaßen winzige – Lücke aufgehalten wird? Das ist in etwa so, wie wenn wir mit einem Auto unterwegs sind und plötzlich auf einen Fluss stoßen. Weit und breit ist keine Brücke in Sicht. Aber es eröffnet sich uns die Möglichkeit, das Fahrzeug zu wechseln und in ein Boot umzusteigen, um den Fluss zu überqueren. Auf die Nervenzelle übertragen heißt das, wir brauchen eine Methode, um das elektrische Signal in eines zu verwandeln, das den synaptischen Spalt überqueren kann.

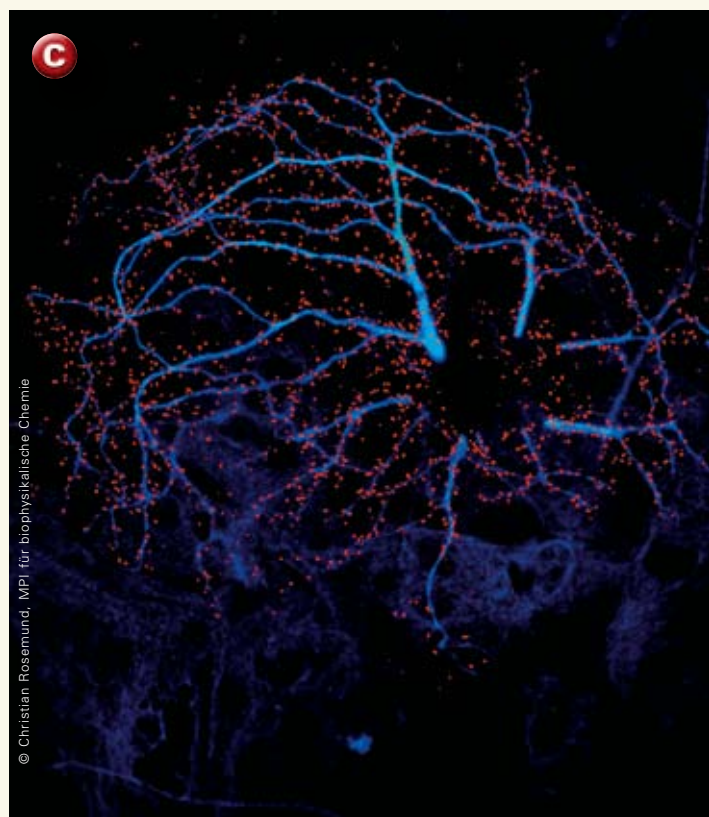
Wenn das Aktionspotenzial die präsynaptische Endigung erreicht, öffnen sich aufgrund der Depolarisation der Membran die Kanäle für Kalziumionen. Es kommt zu einem starken und raschen Anstieg der Kalziumkonzentration. Und das führt dazu, dass kleine, mit chemischen Signalmolekülen beladene Pakete, sogenannte **Vesikel**, mit der präsynaptischen Membran verschmelzen und so ihren Inhalt in den synaptischen Spalt ausschütten. Je mehr Aktionspotenziale eintreffen,

→ Diese stabilisieren normalerweise das aus hohlen zylindrischen Fasern, den Mikrotubuli, bestehende Zellskelett und stellen somit den Stofftransport vom Zellkörper zu den Synapsen, den Kontaktstellen der Nervenzellen, sicher. Im Fall der Alzheimer-Krankheit haben sie ihre Verbindung zu den Mikrotubuli verloren und sich zu dicht gepackten Proteinsträngen zusammengelagert, die nun die Nervenzellfortsätze (Axone) verstopfen.

EINE FRAGE DER KONTAKTE

Heute enthüllen noch feinere Untersuchungsmethoden, dass es bei Alzheimer-Kranken zu einem massiven Verlust an **Synapsen** kommt. Die Abermilliarden Schaltungen zwischen den Nervenzellen, die ein Leben lang Erinnerungen und damit die komplexe Persönlichkeit eines Menschen gespeichert haben, gehen unwiederbringlich verloren. Es ist wie das schrittweise Löschen einer Festplatte am Computer: Zuerst werden die jüngeren Daten vernichtet und dann nach und nach auch ältere. Lange bevor sich der Gedächtnisverlust tatsächlich diagnostizieren lässt, ist bei Alzheimer-Patienten bereits ein umfangreicher Schwund an Synapsen eingetreten. Er beginnt in jenen Hirnarealen, die für das Abspeichern von Gedächtnisinhalten zuständig sind. Die Fähigkeit, neue Inhalte zu speichern, ist dadurch gravierend beeinträchtigt.

Wie Erinnerungen im Gehirn abgelegt sein könnten, darüber spekulieren Neurobiologen schon seit über hundert Jahren. Denn Nervenzellen sind aufgrund der genau aufeinander abgestimmten Expression verschiedener Gene während der Entwicklung in präzisen Mustern miteinander verknüpft; der Schaltplan im Gehirn ist im Großen und Ganzen festgelegt. Wie lässt sich ein solch exakt verschalteter Satz von Verbindungen durch



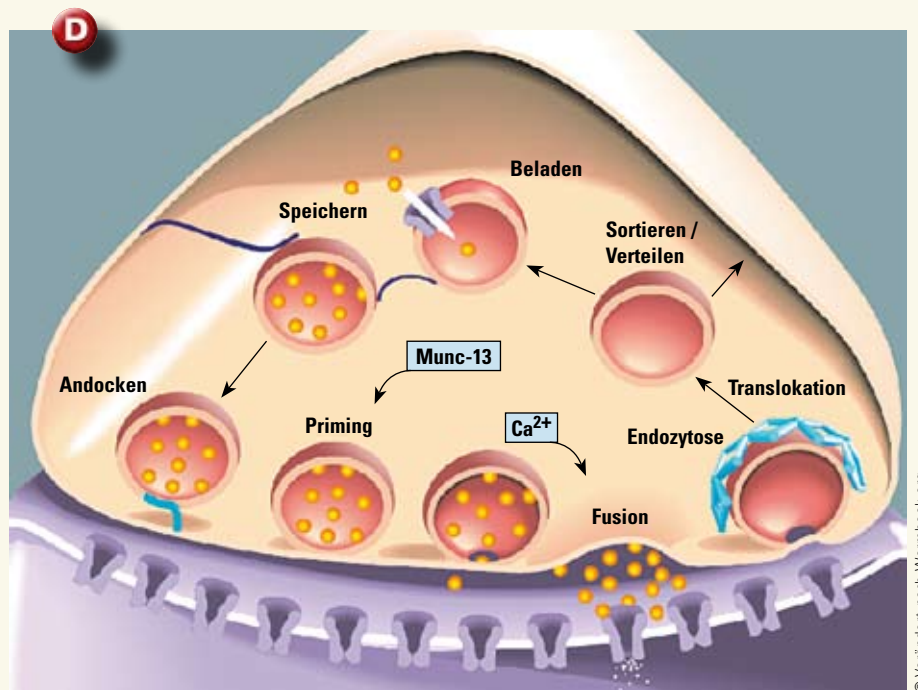
© Christian Rosemund, MPI für biophysikalische Chemie

umso mehr Pakete werden ausgeleert und umso mehr Botenstoff wird freigesetzt. Auf diese Weise wird das ursprüngliche elektrische Signal zuverlässig in ein chemisches Signal übersetzt. Die Signalmoleküle diffundieren dann innerhalb von Millisekunden durch den synaptischen Spalt und binden auf der Oberfläche der postsynaptischen Zelle an entsprechende Rezeptormoleküle. Diese sind ganz speziell auf einen bestimmten Botenstoff zugeschnitten, indem ihre Bindungsstelle perfekt zur molekularen Konfiguration des Ankömmlings passt. Die Bindung des Botenstoffs an den Rezeptor führt zum Öffnen von Ionenkanälen auf Empfängerseite. Es baut sich ein depolarisierendes postsynaptisches Potenzial auf – eines der vielen elektrischen Signale, das von den Dendriten zum Zellkörper weitergeleitet wird.

FLEXIBLER PAKETDIENST

Dieser Prozess der synaptischen Übertragung kann sowohl auf der prä- als auch auf der postsynaptischen Seite auf vielfältige Art und Weise abgewandelt werden – das ist der Vorteil der chemischen Übertragung, die ja ansonsten sehr zeit- und energieaufwändig ist (würden nur elektrische Impulse weitergeleitet – was durchaus auch im Nervensystem geschieht –, wäre die Fortleitungsgeschwindigkeit viel höher; außerdem müssten keine Botenstoffe hergestellt, gespeichert und wieder entfernt werden). Die Übertragungsstärke der Synapse, das heißt, die Effizienz, mit der ein Aktionspotenzial in der sendenden Nervenzelle die Empfängerzelle erregt, lässt sich dadurch verändern. Dieser zusätzliche Parameter, eine Empfindlichkeitsänderung für einen bestimmten Zeitraum, wäre mit einer simplen passiven Diffusion elektrischen Stroms von einer Zelle zur nächsten wohl kaum zu verwirklichen. Neurobiologen gehen davon aus, dass diese **synaptische Plastizität** die Grundlage für Lern- und Gedächtnisprozesse ist.

Nils Brose und seine Mitarbeiter vom Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen befassen sich schon lange mit der Regulation der synaptischen Signalübertragung. Bereits 1999 gelang es ihnen, einen molekularen Schlüsselschritt zu identifizieren: Vesikel sind – wie im Vorangegangenen erläutert – für die Übertragung an der Synapse von zentraler Bedeutung. Um jederzeit in der Lage zu sein, auf ein eintreffendes elektrisches Signal mit der Freisetzung von Botenstoffmolekülen zu antworten, muss eine Nervenzelle in jeder ihrer synaptischen



© Verändert nach Wormbook.org

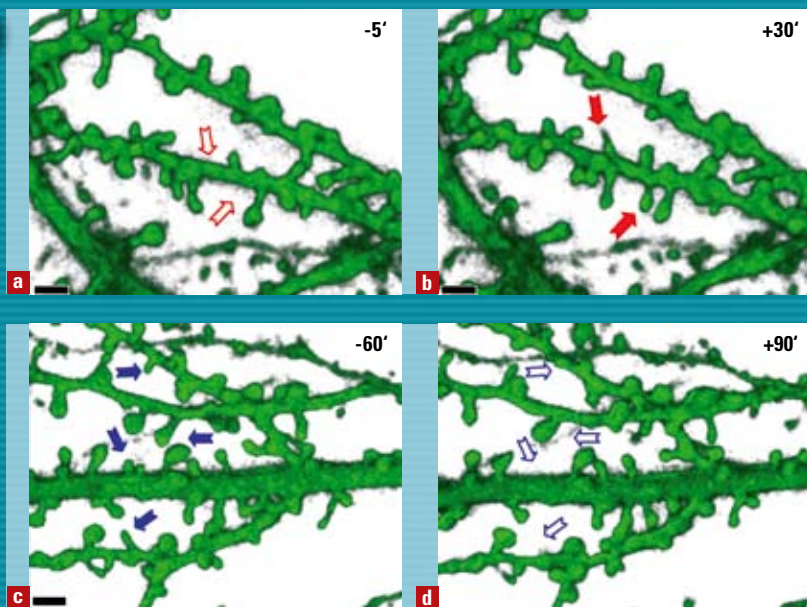
Endigungen eine bestimmte Menge akut freisetzbarer Vesikel bereithalten. Zu diesem Zweck werden Vesikel zunächst in einem spezialisierten Bereich der Plasmamembran verankert. Doch noch können sie nicht mit ihr fusionieren. Dazu müssen sie erst einen Reifungsprozess durchlaufen, in dem sie fusionsfähig gemacht werden (Abb. D). Diesen Prozess bezeichnen die Wissenschaftler als „Priming“. Und dabei spielt das Protein Munc-13 eine entscheidende Rolle. Ohne Munc-13, das haben die Max-Planck-Forscher herausgefunden, findet kein „Priming“ statt und folglich kommt es auch nicht zur Ausschüttung von Botenstoff. „Ähnlich einem Revolver, der nicht feuern kann, weil der Hahn nicht gespannt ist, können Nervenzellen ohne Munc-13 keine synaptischen Signale übertragen, weil ihre Vesikel nicht fusionsfähig, also sozusagen nicht scharf gemacht sind“, erklärt Brose.

Die Zahl der akut freisetzbaren Vesikel einer Synapse entscheidet über deren Zuverlässigkeit. Gibt es zu wenige davon und werden diese zudem noch zu langsam nachgeliefert, ermüdet die entsprechende Synapse bei dauerhafter Belastung sehr rasch. Das Gegenteil ist der Fall, wenn eine Synapse bei Belastung schnell weiter fusionsfähige Vesikel nachliefern kann. Unter Umständen wird sie dann bei dauerhafter Aktivierung sogar besser. Diese Anpassungsfähigkeit wird als **Kurzzeitplastizität** bezeichnet. Sie ermöglicht uns, aufgrund von Sinneseindrücken oder als Ergebnis gedanklicher Prozesse, unser Verhalten schnell und flexibel zu ändern,

▲ Die mit Botenstoff beladenen synaptischen Vesikel docken im Bereich der aktiven Zone an die Plasmamembran an (links). Hier durchlaufen sie einen durch das Protein Munc-13 gesteuerten Reifungsprozess (Priming). Ein Anstieg in der Kalziumkonzentration löst die Fusion der Vesikel mit der Plasmamembran und die Ausschüttung des Botenstoffs aus. Danach werden die Vesikelproteine durch Endozytose wieder zurück gewonnen. Durch Einstülpung der Plasmamembran werden neue Vesikel ins Zellinnere abgeschneürt.

beispielsweise während der Arbeit am Computer mal kurz einen Telefonanruf zu beantworten, ein hupendes Auto im Stadtverkehr zu lokalisieren oder einem anfliegenden Schneeball auszuweichen.

Tatsächlich wird Munc-13 durch die Aktivität von Nervenzellen so reguliert, dass der Nachschub an Vesikeln dem jeweiligen Bedarf angepasst werden kann: Ist die Zelle sehr aktiv, werden durch das Protein viele neue freisetzbare Vesikel nachgeliefert, ist sie still, wird auch die Aktivität des Proteins herunterreguliert. Mit Munc-13 haben die Göttinger Forscher möglicherweise den Schlüsselmechanismus der Kurzzeitplastizität aufgedeckt. Denn bis dahin war nicht bekannt, wie die Anhäufung von Kalziumionen in der präsynaptischen Endigung bei anhaltender Aktivität der Nervenzelle die Freisetzungsrates von Botenstoff erhöhen kann. Brose und sein Team konnten zeigen, dass sich die Kalziumionen an ein Signalprotein namens Calmodulin anlagern und dieser Komplex aus Kalziumionen und Calmodulin bindet und aktiviert dann Munc-13. →



▲ Intensive Stimulation führt zur Bildung dendritischer Dornen an den Nervenzellen (oben), die mit grün fluoreszierendem Protein markiert sind. Teilbild (a) zeigt einen Ausschnitt aus den Dendriten einer Nervenzelle vor Stimulation. Nach 30-minütiger intensiver Stimulation erkennt man die Bildung der Dornen (rote Pfeile – Teilbild (b)). Bei niedriger Reizfrequenz kommt es zur Rückbildung von Dornen (unten). Teilbild (c) zeigt Dornen an Nervenzellen 60 Minuten vor der Stimulation. Die blauen Pfeile kennzeichnen die Stellen, an denen Dornen verschwinden (offene Pfeile – Teilbild (d)).

→ Die molekulare Maschinerie an der Synapse, die für verschiedene Typen von Lernen und **Kurzzeitspeicherung** benutzt wird, ist äußerst vielfältig – Munc-13 ist nur eines von vielen Beispielen für die Regulation der synaptischen Übertragung. Kurzeiterinnerungen werden nur vorübergehend gespeichert, ihr Behalten bedarf keiner anatomischen Veränderungen. Das Umschalten von einer Kurzzeit- auf eine Langzeitverstärkung erfordert dagegen auf molekularer Ebene ein Umschalten von einem *auf Vorgängen basierenden* zu einem *auf Strukturen basierenden* Gedächtnis: Um **Langzeithalte** zu etablieren, müssen neue Synapsen aufgebaut werden.

WIE SICH GEDANKEN FESTSETZEN

Winfried Denk, heute am Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg, und Watt Webb von der Cornell University in den USA hatten die bahnbrechende Idee, das physikalische Prinzip der Zwei-Photonen-Anregung – schon 1930 von der deutschen Physikerin Maria Goeppert-Meyer beschrieben – zu nutzen, um ein extrem leistungsfähiges Mikroskop zu konstruieren. Mit diesem sogenannten Zwei-Photonen-Mikroskop können selbst tief in lebendem Gewebe Strukturen im Mikrometerbereich sichtbar gemacht werden. Es ermöglicht Neurobiologen erstmals, in das lebende Gehirn buchstäblich „hineinzuschauen“ und

zu beobachten, wie sich Nervenschaltkreise unter dem Einfluss von Erfahrung und Lernen verändern.

Mit dieser neuen Technik konnten Tobias Bonhoeffer und seine Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried 1999 erstmals zeigen, dass die Verstärkung von Synapsen (im Experiment durch intensive Reizung ausgelöst) tatsächlich mit kleinsten anatomischen Veränderungen einhergeht (**Abb. E**): Feine Haarverzweigungen wachsen zu pilzartigen Strukturen – bestehend aus einem Stiel und einem Endköpfchen – aus, den sogenannten dendritischen Dornen (engl. *spines*). Diese wachsen ganz gezielt auf mögliche Kontaktpartner zu. Innerhalb der ersten acht Stunden können jedoch über keinen dieser neu entstandenen Zellkontakte Informationen ausgetauscht werden. Erst in den darauf folgenden Stunden entscheidet sich, ob eine Verbindung bestehen bleibt oder sich zurückbildet. Die Kontakte, die auch nach 24 Stunden noch vorhanden sind, besitzen voll funktionsfähige Synapsen und haben eine gute Chance, auch nach mehreren Tagen oder Wochen noch zu existieren.

Umgekehrt führen eine niedrige Reizfrequenz und die damit einhergehende Abschwächung der Synapsen zum Verschwinden dieser Dornen.

„Zum ersten Mal konnten wir live beobachten, wie das Gehirn beim Lernen seine Verschaltung ändert“, sagt Bonhoeffer. Synapsen und Dornen sind die Speichereinheit, sozusagen das Bit des Gehirns. Wenn etwas gelernt wird, entstehen neue Verbindungen, die den Kontakt zwischen zwei Nervenzellen verstärken. Verringert sich im Gegensatz dazu die Anzahl der synaptischen Verbindungen, führt dies zum Verlust von Informationen und das Gelernte wird wieder vergessen.

So gesehen, ist nicht nur das Leben, sondern auch das Gehirn eine Baustelle: Die lebenslang vorhandene Fähigkeit, Verknüpfungen neu zu bilden und auch wieder zu lösen, ermöglicht jene geistigen Leistungen, die den Mensch zum Menschen machen. Und nicht zuletzt deshalb sind Krankheiten wie Alzheimer Schicksalsschläge, die uns tief in unserem Inneren treffen. Vielleicht könnte es eines Tages gelingen, die pathologische Eliminierung von Synapsen bei Alzheimerkranken gezielt aufzuhalten, ohne die natürlich auftretende Eliminierung von Synapsen im Kontext von Lernen und Gedächtnis zu beeinträchtigen. Gelänge es einzugreifen, bevor die Veränderungen im Denken und Fühlen auftreten, die es den Patienten so schwer machen, den Alltag zu meistern, würde das die Lebensqualität der Betroffenen bedeutend verbessern. Gerade deshalb ist es für die Forscher so wichtig, den Aufbau synaptischer Netzwerke und die Reorganisation einzelner Synapsen besser zu verstehen.

Schlagwörter: Alzheimer Demenz, Synapsen, Aktions-/Membranpotenzial, Depolarisation, Vesikel, synaptische Plastizität, Kurzzeit-/Langzeitspeicherung

Lesempfehlung: Gedächtnis – Die Natur des Erinnerns, Larry R. Squire und Eric R. Kandel, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 1999; Unbekanntes Wesen Gehirn, Günter Gassen, Sabine Minol, Media Team Darmstadt, 2004

Link-Tipp: https://www.studentenservice.novartis.de/content_pdf/innovartis/19820511.pdf
<http://www.br-online.de/wissen-bildung/thema/gedaechtnis/funktion.xml>

WWW.MAXWISSEN.DE

– der Link zur Forschung für Schüler und Lehrer

Hier finden Sie Hintergrundinformationen und didaktisches Material zu den jeweils zweimal im Jahr erscheinenden Ausgaben von BIOMAX, GEOMAX und TECHMAX. Weitere Exemplare können Sie kostenlos bestellen bei: