

Hansjürgen Matthies

## **Neurobiologische Grundlagen des Gedächtnisses und der geistigen Tätigkeit\***

### **Einleitung**

Die Fähigkeit zu lernen, die gewonnene individuelle Erfahrung gegebenenfalls lebenslang im Gedächtnis zu bewahren und jederzeit bedarfsweise wiederzuverwenden, wurde in der Phylogenese zunehmend zum evolutionsbestimmenden Faktor. Indem die in einer langen Entwicklung gewonnene konservative und anpassungsträge Erfahrung der Arten zunehmend auch die Fähigkeit zum Erwerb individueller Erfahrung herausbildete, konnte überhaupt erst der wachsenden Vielfalt und dem schnellen Wechsel der Umweltbedingungen entsprochen werden, und ebenso wurden erst dadurch größere Ortsveränderungen ermöglicht. Für den Menschen schließlich stellten Lernen und Gedächtnis eine Voraussetzung für die Herausbildung kognitiver Leistungen und differenzierter emotionaler Reaktionen dar, sowie vor allem für die Fähigkeit, ein inneres Modell der Außenwelt in Raum und Zeit zu bilden und die Zukunft aus der Vergangenheit vorauszusehen. Erst auf dieser Grundlage konnte sich auch ein Bewußtsein entwickeln: Weil wir uns erinnern, existieren wir als Individuen, das Gedächtnis ist eine Hauptquelle der individuellen Persönlichkeit.

Deshalb bildete die Aufklärung seiner Gesetzmäßigkeiten seit altersher ein Kernstück im Ringen um ein Selbstverständnis des Menschen, und nicht von ungefähr hieß in der griechischen Mythologie die Mutter der Musen Mnemosyne. Jedoch waren allen vorausgegangenen Bemühungen um ein tieferes Verständnis der Lernvorgänge und des Gedächtnisses bei dem vorhandenen naturwissenschaftlichen Kenntnisstand und dem verfügbaren methodischen Rüstzeug Grenzen gesetzt, so daß sie im wesentlichen auf die Differenzierung der äußeren Erscheinungsformen und die Gesetzmäßigkeiten ihrer Bildung und Erhaltung beschränkt blieben. Um aber zum Wesen dieser Fähigkeiten des Gehirns vordringen zu können, mußten erst wissenschaftliche und methodische Voraussetzungen heranreifen, wie sie mit der Molekularbiologie, der Elektronenmikroskopie, der Radiochemie, der Elektrophysiologie und der Rechentechnik bis zur Mitte dieses Jahrhunderts entstanden waren und die es ermöglichten, die molekularen Prozesse der

---

\* Vortrag, gehalten in der Klasse Naturwissenschaften der Leibniz-Sozietät am 20. Oktober 1994

Lebensvorgänge zu erschließen, sowie schnelle und komplexe Vorgänge zu messen und zu berechnen.

Ich hatte mich schon in den 50er Jahren auf Anregung meines Lehreres Fritz Jung neben meinen Arbeiten über rote Blutkörperchen mit Untersuchungen über pharmakologische Wirkungen auf das Nervensystem beschäftigt, aber diese Untersuchungen nicht sehr zielstrebig, sondern mehr als methodische Übungsarbeiten betrieben. Nach meiner Berufung an die Medizinische Akademie Magdeburg 1957 galt es aber, für das neue Institut und seine Mitarbeiter eigene Aufgaben zu entwickeln. Wir begannen zunächst mit Untersuchungen über zentral stimulierende und antidepressive Wirkstoffe. Als sich Ende der 60er Jahre auf Initiative von Mitja Rapoport Bemühungen um eine Neuorientierung der biowissenschaftlich-medizinischen Grundlagenforschung in der DDR entwickelten, sahen auch wir uns veranlaßt, die eigene Arbeit in einem weiter gefaßten Rahmen neurowissenschaftlicher Forschung neu zu durchdenken. Daraus resultierte nach Analyse der internationalen Entwicklungstrends und vielfältigen Diskussionen unser Vorschlag für das Forschungsthema des Instituts, das unter Entwicklung einer interdisziplinären Arbeitsweise unsere weitere Arbeit bestimmte:

Die Aufklärung neurobiologischer Mechanismen der Gedächtnisbildung als Grundlage für eine rationale arzneitherapeutische Beeinflussung ihrer Störungen und anderer altersabhängiger geistiger Leistungsminderungen.

Der anwendungsorientierende Zusatz bedeutete zugleich eine vorrangige Berücksichtigung der molekular-zellulären Grundprozesse als dem Wirkungsfeld pharmakologischer Einflußnahme, ohne jedoch die Auswirkungen in den anderen Ebenen biologischer Organisation zu vernachlässigen. Der Zusatz brachte aber auch zum Ausdruck, daß ein rein empirisches Herangehen im Sinne des klassischen Screening-Verfahrens für die Auffindung von Pharmaka zur Behandlung von Störungen der Lernfähigkeit und der Gedächtnisbildung als unzureichend angesehen wurden. Die Berechtigung, ja sogar eine Notwendigkeit für diese zweifellos langfristige Aufgabenstellung ergab sich aber nicht nur aus einem verständlichen Wissensdrang, sondern auch aus herangereiften allgemeinen und individuellen Bedürfnissen, die sowohl mit der Zunahme geistiger Anforderungen in allen Arbeitsbereichen, als auch mit der starken Erhöhung des älteren Bevölkerungsanteils entstanden und den Wunsch zum Ausdruck brachten, nicht nur die physische Gesundheit, sondern auch die geistigen Fähigkeiten zu fördern und bis in ein hohes Alter zu bewahren.

Die Entscheidung für diese Zielstellung war am Ende der 60er Jahre noch sehr risikoreich, die Realisierbarkeit der Aufgabe wurde vielfach bezweifelt, wenn man sie nicht nur belächelte. Auch schien für viele Zweifler die er-

kenntnisseitige Ausgangsposition nur sehr schwach zu sein. In Wirklichkeit hatten sich aber in den vorausgegangenen Jahrzehnten bereits umfangreiche Kenntnisse über den Aufbau und die Funktionen des Nervensystems angehäuft, auf denen aufgebaut werden konnte, und es gab international auch schon erste Ansätze in der Gedächtnisforschung, die an die neueren zell- und molekularbiologischen Erkenntnisse anknüpften. Ich möchte nun den seitdem erreichten Kenntnisstand darstellen, wobei ich neben den molekular-zellulären Grundprozessen auch die allgemeinen Aspekte der Funktion des Gehirns als Träger der geistigen Tätigkeit aus meiner Sicht berücksichtige. Im hier gegebenen Rahmen ist eine sicherlich auch subjektiv bedingte Auswahl von Daten und Teilproblemen und eine Vereinfachung komplexer Zusammenhänge kaum vermeidbar, ich werde versuchen, diesen Umstand durch einen hohen Abstraktionsgrad auszugleichen. Daß ich mich dabei dennoch auch auf Beiträge der Magdeburger Arbeitsgruppen beziehe, die in nahezu 25 Jahren mit über 500 Originalarbeiten, Übersichten und Handbuchartikeln dazu einen Beitrag leisteten, ist wohl verständlich.

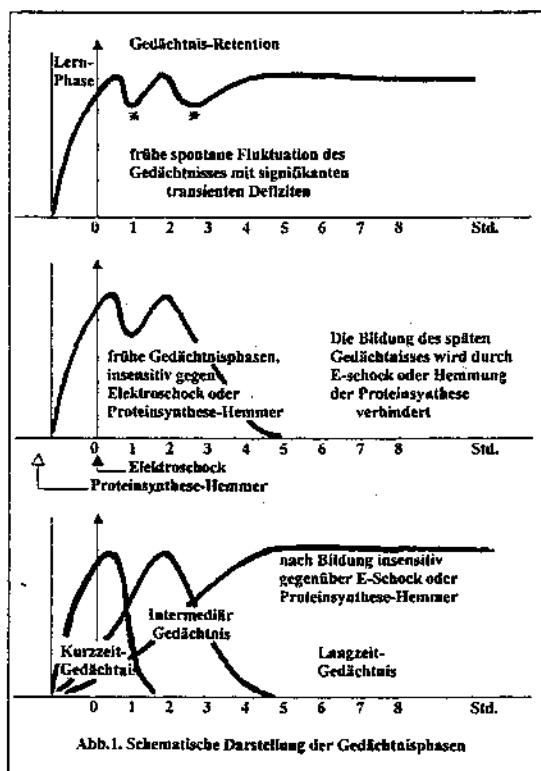
### **Eine erste Annäherung an das Problem**

Voranstellen möchte ich einige Bemerkungen über die Beziehungen zwischen dem Gedächtnis und den Funktionsprinzipien des Nervensystems und dabei auch einige begriffliche Fragen behandeln. Zunächst: Was verstehen wir unter Gedächtnis, was stellt es dar? In seinen Erscheinungsformen und ihrer Klassifizierung zeigt das Gedächtnis, zunächst auch in Abhängigkeit von der Betrachtungsweise, eine große Vielfalt (Tab.1) :So werden Gedächtnisformen unter anderem im Hinblick auf das beteiligte sensorische System oder auf semantische Aspekte der Information charakterisiert. Hinsichtlich der operativen Bedeutung wird zwischen deklarativem und prozeduralem Gedächtnis unterschieden, hinsichtlich der funktionellen Rolle zwischen Arbeitsgedächtnis und Referenzgedächtnis. Die letztgenannten Formen sind auch schon mit zeitlichen Vorstellungen verbunden, die bei der Unterscheidung nach dem Zeitverlauf der Bildung und Erhaltung und der Einteilung in Kurzzeit-, Intermediär-, und Langzeit-Gedächtnis bestimmend sind und damit Beziehungen zu zeitabhängigen Prozessen der materiellen Träger dieser informationellen Vorgänge erschließen. Im Hinblick auf diese zahlreichen unterschiedlichen Formen des Gedächtnisses erhebt sich natürlich sofort die Frage, inwieweit ihrer verwirrenden Vielfalt eine gleiche Mannigfaltigkeit der zugrunde liegenden molekularen und zellulären Mechanismen im Nervensystem entspricht, oder ob sie auf anderen Gestaltungselementen des Nervensystems, wie etwa auf verschiedenen Systemstrukturen beruht. Schon frühere psychologische Untersuchungen erkannten ja zeitabhängige Formen des Gedächtnisses als sogenanntes Kurzzeit- und

Langzeit-Gedächtnis, und es war auch schon bekannt, daß die retrograde Amnesie nach Hirntraumen vor allem einen Ausfall kurzzeitiger Gedächtnisformen repräsentiert. In späteren tierexperimentellen Arbeiten konnte zuerst McGAUGH (1966) die besondere Vulnerabilität des Kurzzeit-Gedächtnisses gegenüber pharmakologisch oder elektrisch ausgelösten Krämpfen nachweisen und die Zeitkonstanten seiner Bildung und Rückbildung näher bestimmen. Zur gleichen Zeit wurden, zweifellos unter dem Eindruck der frühen molekularbiologischen Erkenntnisse, die ersten, zunächst umstrittenen Ergebnisse über die Unterdrückung des Langzeit-Gedächtnisses durch Hemmstoffe der Proteinsynthese publiziert.

Abb. 1 Schematische Darstellung der Gedächtnisphasen

An diese Resultate knüpften wir seinerzeit mit unseren Überlegungen und



eigenen Arbeiten an. Es gelang uns, in umfangreichen systematischen Untersuchungen an einer schmerzreizbedingten Hell-Dunkel-Diskriminierung der Ratte, nicht nur die Zeitkonstanten des Kurz- und des Langzeit-Gedächtnisses genauer zu ermitteln, sondern auch die Existenz einer intermediären Gedächtnisform, sowie Unterschiede in ihrer experimentellen Beeinflussbarkeit festzustellen. Damit schafften wir uns zugleich eine Standardmethode für die meisten unserer weiteren Untersuchungen. (Abb. 1)

Die Ergebnisse führten uns aber auch zu einer

die weiteren Überlegungen bestimmenden Grundidee, daß nämlich die Zeitkonstanten der Bildung und Rückbildung der Formen und Phasen des Gedächtnisses, sowie ihre Beeinflussbarkeit durch physikalische oder chemi-

sche Interventionen die Eigenschaften ihrer jeweils bestimmenden molekularen und zellulären Mechanismen widerspiegeln. Unter Berücksichtigung international vorliegender Befunde und eigener Ergebnisse über die Verstärkung und Verlängerung des Langzeit-Gedächtnisses durch Nukleinsäure-Präkursoren, vor allem durch Orotsäure und Uridin-Nukleotide, entwickelten wir aus dieser Grundidee ein Modell der aktivitätsabhängigen Regulation der Bildung zeitabhängiger Formen von Gedächtnisspuren. In seiner ersten Fassung wurde es bereits 1972 publiziert, es bildete in der Folge die Grundlage für unsere Forschungsstrategien und wurde durch die erzielten eigenen und internationalen Forschungsergebnisse ergänzt und wenn nötig auch korrigiert. Im Prinzip unterschieden wir:

1. eine kurzzeitige synaptische und ionogene Regulation der neuronalen Konnektivität als Grundlage des Kurzzeit-Gedächtnisses. Diese Regulation wird durch die Ionenflüsse induziert, die bei den primären synaptischen Erregungsvorgängen entstehen, und führt zu kurzzeitigen Funktionsänderungen von spannungs- und ligandengesteuerten Ionenkanälen und damit zu Änderungen der synaptischen Effizienz.
2. eine transient wirkende synaptosomale und metabolische Regulation der neuronalen Konnektivität als Grundlage eines Intermediär-Gedächtnisses. Sie sollte über die Aktivierung von ligandengesteuerten Rezeptoren induziert werden, welche die intraneuronale Konzentration von Messenger-Metaboliten regeln, die ihrerseits über verschiedene Reaktionsketten die Konformation und damit den Funktionszustand vorhandener synaptosomaler Proteine bestimmen. (Seinerzeit wurden gerade die Rolle von Proteinkinasen, die Bedeutung einer reversiblen Phosphorylierung von Proteinen für die Regulation ihrer spezifischen Funktion und das cAMP als second messenger erkannt).
3. eine mehr oder weniger dauerhaft verändernde nukleare und anabole Regulation der neuronalen Konnektivität als Grundlage des Langzeit-Gedächtnisses. Über ihre Induktionsweise war zum Zeitpunkt der Ausarbeitung unseres Modells noch wenig bekannt, jedoch waren in verschiedenen Laboratorien Befunde erhalten worden, welche auf die Abhängigkeit der Bildung des Langzeit-Gedächtnisses von einer de novo-Proteinsynthese hinwiesen.

Dieses Modell war also zur Zeit seiner Ausarbeitung teilweise noch recht spekulativ oder nur erst aus Ergebnissen abgeleitet, die noch nicht an neuronalen Geweben und Zellen erhoben worden waren. Zum nicht geringen Teil fehlten auch seinerzeit noch die konkreten Kenntnisse über wesentliche Zwischenglieder von Reaktionsketten, wie beispielsweise über die Aktivierung und Funktionsweise der einzelnen Proteinkinasen durch verschiedene

second messenger oder über die Subtypen einzelner Transmitter-Rezeptoren. Mit meiner folgenden kurzen Darstellung des erreichten Wissensstandes über neurobiologische Grundlagen des Gedächtnisses wird sich zugleich zeigen, inwieweit unser damaliges hypothetisches Modell mit konkreten Kenntnissen ausgefüllt und nahezu vollständig bestätigt wurde.

Wir gingen bei unseren Überlegungen und experimentellen Arbeiten nicht nur von einzelnen bereits vorliegenden konkreten Beobachtungen aus, sondern entschieden uns auch für einige allgemeine Grundvorstellungen, da sie, wie wir bald erkannten, für die Alternativen und die Gestaltung der Forschungsstrategien von Bedeutung sein konnten. Deshalb sei auf sie zunächst hingewiesen. So liegt auch den folgenden Darlegungen die Auffassung zugrunde, daß kognitive und mentale Vorgänge als informationelle Äußerungen des Nervensystems begriffen werden, die eine untrennbare Einheit mit dessen funktioneller Struktur im Gesamtverband des Organismus bilden, das heißt mit deren morphologisch-strukturellen, stofflich-chemischen und energetisch-physikalischen Aspekten. Dabei ist ihre Spezifik in den jeweiligen Organisationsebenen des Organismus, also der molekularen, der zellulären und der systemischen Ebene, sowie in der Ebene des umweltbezogenen Gesamtverhaltens zu beachten. Die Schwierigkeit einer Anwendung dieses Grundgedankens wird schon bei der Definition von Begriffen deutlich, die im Rahmen der zu behandelnden Problemstellung Verwendung finden. Das beginnt bereits mit den sehr häufig, aber auch sehr unterschiedlich verwendeten Begriffen Signal und Information. Ich möchte zur besseren Verständigung die hier von mir angenommenen Begriffsinhalte vorausschicken, ohne damit für sie Allgemeingültigkeit anzumelden.

*Signal und Information:* Als Signal wird hier der Zustand oder Prozeß eines materiellen Systems verstanden, der in der Lage ist, informationelle Kopplungen herzustellen. Physikalische oder chemische Einwirkungen als Signale aus der Umwelt oder aus dem Organismus selbst können zwar für einzelne Zellen bereits Informationen tragen, für das Nervensystem und den Organismus als Ganzen besitzen sie in der Regel nur Signalcharakter und erlangen erst im Prozeß der komplexen Signalverarbeitung und Bewertung durch dieses System die Qualität einer systembezogenen Information, die von seiner funktionellen Struktur getragen wird. Der Begriff Information wird also hier nicht im engeren nachrichtentechnischen Sinne verwendet.

*Lernen und Gedächtnis:* Lernen im weiteren Sinne stellt dann jede Form der Informationsbildung im Nervensystem dar, und zwar sowohl aufgrund von materiellen und informationellen Wechselwirkungen des organismischen Systems mit der Umwelt, als auch aufgrund von systeminternen informationellen Prozessen. Ähnlich wie beim Gedächtnis können auch verschiedene Formen des Lernens unterschieden werden, je nachdem ob beispielsweise

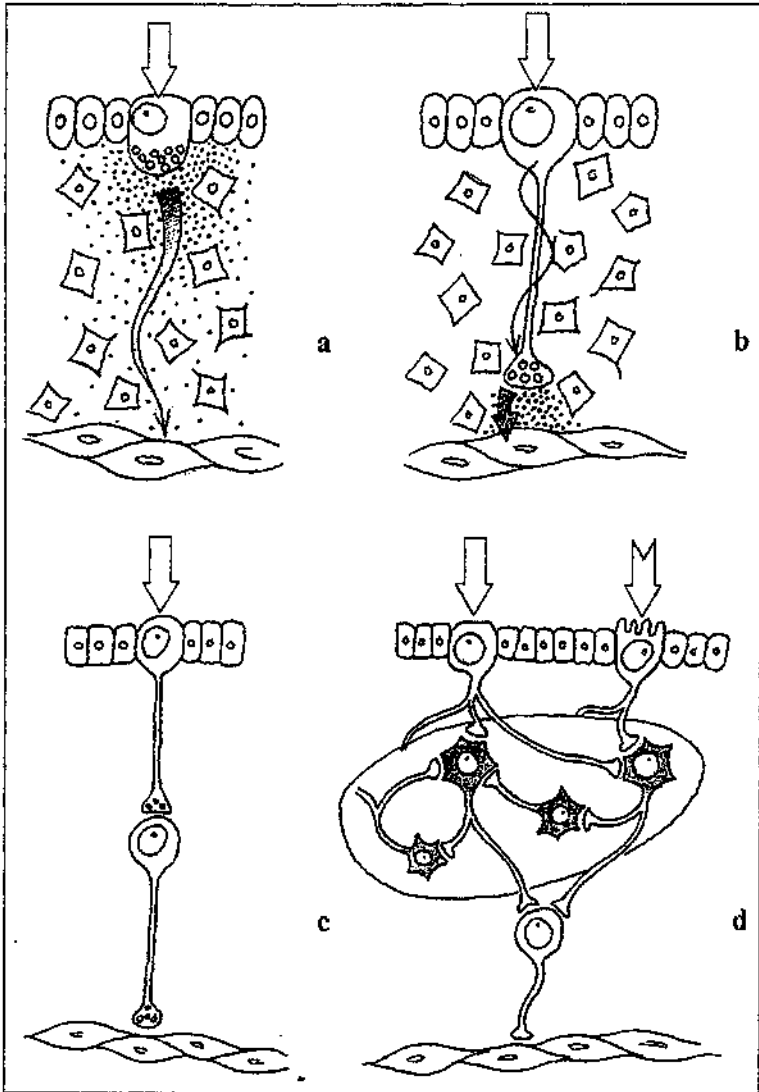
semantische oder operative Aspekte der Informationsbildung berücksichtigt werden. Gedächtnis wird schließlich als eine informationelle Erscheinung und als verhaltensphysiologisch-psychologische Kategorie angesehen - sowohl das Gedächtnis als Gesamtvorrat angeborener und erworbener Erfahrungen wie auch als Teilgedächtnis für einen konkreten Informationsinhalt.

Dem Gedächtnis als informationeller Begriff wird die *Gedächtnisspur* als neurobiologische Kategorie gegenübergestellt, die jeweils in der funktionellen Struktur des Nervensystems den materiellen Träger des Gedächtnisses oder einzelner Informationen bildet.

### **Funktionsprinzipien des Nervensystems**

Eine Verständigung über die Natur der Gedächtnisspur muß also auf den Funktionsprinzipien des Nervensystems aufbauen. Dabei soll zunächst von einerer konnektionistischen Grundvorstellung ausgegangen werden, die inzwischen allgemeine Akzeptanz erfahren hat. Sie sieht die Nervenzelle als relativ selbstständiges Element des Nervensystems an, das über eine Vielzahl unterschiedlicher morphofunktioneller Verbindungen zu anderen Zellen des Nervensystems und des übrigen Organismus verfügt. Der Grundtyp des Neurons als spezialisierter Zelle der Signalverarbeitung entstand in der Phylogenese, als die im Vielzeller anfänglich vorherrschende Signalübermittlung mittels diffundierender oder transportierter chemischer Botenstoffe (Abb.2a) durch ein neues Prinzip ergänzt wurde: Die aufgrund der Einwirkung von chemischen oder physikalischen Signalen hervorgerufene Änderung des Membranpotentials von Zellen, die zur Freisetzung von interzellulären Botenstoffen führte, wurde zunächst an entstandenen zahlreichen langen Zellfortsätzen weitergeleitet (Abb.2b). Dabei blieb die Signalübertragung durch chemische Botenstoffe an den Endigungen dieser Zellfortsätze erhalten. Sie erfolgt aber nun auf kürzeste Distanz an den interzellulären Kontakten, den sogenannten Synapsen, zwischen den Zielzellen und den Nervenendigungen, indem letztere bei Eintreffen der fortgeleiteten Membrandepolarisierung einen neuronenspezifischen Botenstoff, den Neurotransmitter, freisetzen. Damit kann die Signalübertragung kanalisiert, unidirektional gerichtet und selektiv erfolgen, und ihre Geschwindigkeit wird beträchtlich erhöht. Durch schnellen lokalisierten Abbau des Transmitters wird das Signal darüber hinaus zeitlich extrem begrenzt: Neben dem bis dahin überwiegend tonisch- modulatorischen Signalcharakter chemischer Botenstoffe trat damit im entstehenden Nervensystem ein schnell arbeitender instruktiver Signaltyp immer stärker in den Vordergrund, eine weitere wesentliche Voraussetzung für die Wahrnehmung und

Abb. 2 Evolution neuraler Funktionsprinzipien



Verarbeitung rasch wechselnder Signale aus der Umwelt und für die Bildung von Signalmustern. Vor allem aber trug die nahezu unbegrenzte Mannigfaltigkeit der morphologischen Strukturgestaltung von Nervenfortsätzen und die damit erzielbare Vielfalt der funktionellen Beziehungen der Nervenzellen, also ihrer Konnektivität, zu einer neuartigen Komplexität der



Systemstruktur bei und damit zu einer neuen Qualität der seriellen, aber vor allem auch der parallelen Signalverarbeitung. Einer offenbar zunächst erfolgenden Differenzierung von sensorischen und effektorischen Neuronen (Abb.2 c) folgte auf Grund der quantitativ nahezu unbegrenzten morphologischen Varianten der Konnektivität die Bildung eines mehrdimensionalen Systems von Zwischenneuronen zwischen den reizaufnehmenden sensorischen und den handlungsbestimmenden effektorischen Neuronen (Abb.2 d). Erst damit konnte ein sich schließlich relativ verselbstständigender zentraler Apparat der Signalverarbeitung und Informationsbildung in der Systemebene entstehen, wie er uns im Zentralnervensystem höher entwickelter Tiere entgegentritt. Die phylogenetische Weiterentwicklung seiner Komplexität erlaubte nicht nur die unmittelbare Vermittlung vielfältiger und komplexer Reiz-Antwort-Beziehungen, sondern ermöglichte auch mit zunehmender Vielschichtigkeit einen qualitativ völlig neuartigen Widerspiegelungsprozeß der wahrgenommenen Umwelt, der realisierbaren Handlungen des Organismus und deren wechselseitiger Beziehungen, sowie schließlich auch davon abgeleiteter abstrakter Zeichen, indem sie in Erregungsmustern von Nervennetzen als deren neuronalen Entsprechungen repräsentiert werden.

Diese konnektionistische Grundvorstellung vom Nervensystem konnte viele Funktionen des Nervensystems befriedigend erklären und auch die Entwicklung weiterführender Fragestellungen ermöglichen. Jedoch legte sie zunächst eine relativ statische Struktur nahe, da von weitgehend unveränderlichen Eigenschaften ihrer neuronalen Elemente nach deren erfolgter Ausreifung und Differenzierung ausgegangen wurde. Das schien zur Gewährleistung der Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Systemfunktion auch sinnvoll, ja sogar notwendig zu sein, aber für das Verständnis der adaptiven Leistungen des Gehirns, von Lernvorgängen und der individuellen Gedächtnisbildung bot das Konzept in dieser Form noch keine ausreichende Grundlage. Zwar wurden verschiedene Hypothesen entwickelt, die diesem Mangel abhelfen sollten, ohne jedoch theoretisch oder experimentell befriedigen zu können.

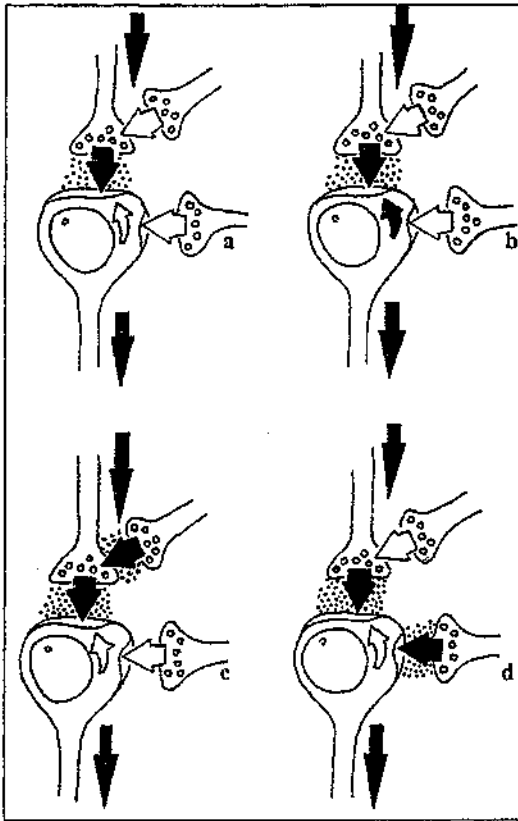
Auch wir versuchten eine Lösung dieses Problems durch einen eigenen gedanklichen Ansatz zu finden, indem wir die Beziehungen zwischen Systemstruktur und Systemverhalten aufgrund von systemtheoretischen Überlegungen betrachteten. Unter *Verhalten* sollen dabei nicht nur unmittelbar aktionsbestimmende Eingangs-Ausgangsbeziehungen des Nervensystems verstanden werden. Vielmehr sollen auch systeminterne informationelle, also mentale Prozesse einbezogen sein, die nicht in jedem Falle ohne weiteres objektiv erkennbar werden, da sie sich nicht unmittelbar, sondern gegebenenfalls erst als latent nachwirkender Prozess im Rahmen einer späteren Aktivierung von Ausgangsfunktionen umsetzen. Bestimmt wird nun

das Verhalten eines Systems in diesem weiteren Sinne durch die Zahl und Eigenschaften seiner Elemente, sowie durch die Zahl und Eigenschaften ihrer wechselseitigen Beziehungen untereinander und zum Gesamtsystem, eben durch seine funktionelle Struktur. Dann setzt aber eine Änderung des Verhaltens auch eine Änderung dieser funktionellen Struktur voraus. Umgekehrt führt jedoch nicht jede Änderung der funktionellen Struktur zwangsläufig zur Änderung des Verhaltens, denn ein bestimmtes Verhalten könnte auch durch unterschiedliche funktionelle Strukturen eines Systems realisiert werden. So gesehen sollten also Informationsbildung, Lernen, der Erwerb individueller Erfahrung, neuer Verhaltensregelungen und emotionaler Reaktionen im Gedächtnis mit mehr oder weniger dauerhaften aktivitätsinduzierten Änderungen von funktionellen Strukturen des signalverarbeitenden Nervensystems einhergehen. Auch die erwähnten, nicht sofort in Ausgangsfunktionen umgesetzten, aber nachwirkenden systeminternen mentalen Prozesse würden mit einer Änderung der funktionellen Struktur des Nervensystems, eben mit einer latenten Spur, verbunden sein. Wie aber werden solche Veränderungen der neuronalen Systemstruktur aufgrund der primären Wahrnehmungs- und Handlungsaktivität ausgelöst und vollzogen?

### **Die neuronale Plastizität**

Im Hinblick darauf, daß die konnektionistische Grundvorstellung den interzellulären synaptischen Kontakten und der dort vor sich gehenden chemischen Signalübertragung eine Schlüsselrolle bei der Bildung der Erregungsbahnen in Nervennetzen zuweist, sind wohl auch in den funktionsabhängigen Veränderungen dieser synaptischen Verbindungen zunächst die wesentlichen Mechanismen für die Rekonstruktion neuronaler Netze bei einer Informationsbildung und -speicherung zu sehen. Das bedachte bereits RAMON Y CAJAL bei der Interpretation seiner morphologischen Studien, und ein ähnlicher Gedanke ist auch bereits in der Annahme PAWLOWS enthalten, daß sich bei bedingten Reflexen neue zeitweilige Verbindungen bilden. Viele Einzelbefunde und manche ihrer Interpretationen wiesen in der Folge zunehmend in diese Richtung und unterstützen damit zugleich die Auffassung, daß die funktionelle Struktur des Nervensystems keineswegs den Charakter eines fest "verdrahteten" Netzwerks besitzt. Sie zeigt vielmehr eine außergewöhnliche Dynamik ihrer Konnektivität, deren Regulation sich neben den Regulationsmechanismen zur Sicherung der Konstanz der Systemelemente entfaltet, was zunächst auch ihre Erkennung erschwerte und damit zu Verwechslungen und Irrtümern Veranlassung gab und noch gibt. Aber offensichtlich haben viele Nervenzellen eine besondere Potenz zur morphofunktionellen Differenzierung auch nach ihrer Ausreifung bewahrt, die möglicherweise mit dem weitgehenden Verlust ihrer Teilungsfähigkeit erkaufte wird.

Abb. 3 Formen der Induktion einer synaptischen Plastizität



Diese Erkenntnis einer funktionsabhängigen Veränderlichkeit der Eigenschaften von Nervenzellen und damit ihrer wechselseitigen Beziehungen in den Nervennetzen fand ihren Niederschlag im Begriff der "neuronalen Plastizität", der von KONORSKI bereits 1948 präzisiert wurde. Er faßte darunter diejenigen Veränderungen der Eigenschaften von Nervenzellen zusammen, welche durch Mechanismen der primären neuronalen Erregung und der synaptischen Erregungsübertragung induziert werden können und diese entweder zeitweilig oder permanent überdauern. Wenn auch, wie schon erwähnt, die neuronalen Synapsen wohl vorrangig als Funk-

tionselemente einer plastischen Veränderung in Betracht zu ziehen sind, kann doch eine Plastizität der Impulsgenerierung oder von Schrittmacherfunktionen nicht ausgeschlossen werden, obwohl bisherige Kenntnisse nicht dafür sprechen. Im weiteren wird deshalb die synaptische Plastizität im Vordergrund stehen. Für deren genauere Betrachtung soll zunächst von den Bedingungen ihrer Entstehung ausgegangen werden. (Abb.3). Zugrunde liegt in jedem Falle eine chemische Erregungsübertragung zwischen einem präsynaptischen und einem postsynaptischen Neuron. Dabei wird ja durch präsynaptische Erregung (Membrandepolarisierung) ein Transmitter freigesetzt, der an der postsynaptischen Zelle über die Interaktion mit einem spezifischen Rezeptor transmembranale Ionenflüsse und damit eine Änderung des Membranpotentials hervorruft, die zunächst nur der primären

Signalverarbeitung zu dienen schien und häufig auch überwiegend in diesem Zusammenhang betrachtet wurde. Darüber hinaus werden aber - was man in seiner Bedeutung erst später richtig erkannte - intrazelluläre metabolische Folgereaktionen ausgelöst, worauf noch ausführlicher einzugehen ist. Zunächst kann bei der synaptischen Plastizität zwischen einer homosynaptischen und einer heterosynaptischen Induktion unterschieden werden. Eine homosynaptische Induktion der neuronalen Plastizität entsteht aufgrund der alleinigen Aktivität in einer Erregungsbahn (a und b), und zwar nichtassoziativ bei alleiniger präsynaptischer Aktivität, assoziativ bei zeitlich in bestimmter Weise gekoppelter prä- und postsynaptischer Erregung. Eine heterosynaptische Induktion entsteht in einer Erregungsbahn aufgrund der alleinigen oder kooperativen Aktivität einer konvergierenden anderen Bahn, und zwar entweder präsynaptisch (c), oder postsynaptisch (d).

Ein synaptischer Eingang kann nun entweder instruktiv oder modulatorisch sein, und er kann eine Erregung oder eine Hemmung bewirken. Die plastische Nachwirkung an einer erregenden Synapse äußert sich entweder als Fazilitierung bzw. Potenzierung oder als Depression der Erregungsübertragung, an einer hemmenden Synapse in einer Verstärkung oder Abschwächung der Hemmung. Die induzierten plastischen Veränderungen können entweder präsynaptisch oder postsynaptisch lokalisiert sein, sie können aber auch beide Teile der Synapse betreffen. Von besonderem Interesse im Hinblick auf Lernvorgänge sind die assoziativen synaptischen Signalverarbeitungen b und d als Formen der sogenannten HEBB'schen Synapse, unter Bezugnahme auf die durch HEBB 1949 entwickelten synaptischen Funktionsregeln zur Erklärung psychologischer Gesetzmäßigkeiten. Danach soll eine assoziative Verknüpfung nur aufgrund bestimmter zeitlicher Beziehungen zwischen der Aktivierung des präsynaptischen und des postsynaptischen Anteils einer Synapse entstehen. Für die Charakterisierung einer Form der neuronalen Plastizität ist neben der Lokalisation der Eigenschaftsänderung aber auch der Zeitverlauf ihrer Bildung und Rückbildung im Hinblick auf die schon erwähnte Zeitabhängigkeit von Gedächtnisformen von Bedeutung.

Experimentell waren zunächst nur relativ kurzzeitig nachwirkende neuronale Funktionsänderungen beobachtet worden. Sie reichten für das Verständnis des unterschiedlichen Zeitverlaufs von Gedächtnisformen, insbesondere eines dauerhaften Gedächtnisses, kaum aus, welches eine längere Beständigkeit der Änderungen der Konnektivität in einem neuronalen Netzwerk im Gefolge initialer neuronaler Signalverarbeitung erforderte. Erst die Entdeckung der posttetanischen Langzeitpotenzierung (LTP), auf die noch ausführlicher einzugehen ist, lieferte einen solchen Mechanismus für dauerhaftere Änderungen der Konnektivität. Obwohl die Idee der neuronalen Plastizität erst die notwendige Vervollständigung der konnektionistischen

Grundkonzeption lieferte, welche auch die adaptiven Leistungen des Nervensystems verständlich macht, setzte sie sich erst allmählich durch. Aber erst bei ihrer Berücksichtigung werden die Grundfunktionen des Nervensystems eigentlich verständlich (Tab.2). Da ist zunächst die Signalaufnahme, die Perzeption optischer, akustischer, taktiler und chemischer Reize aus der Umwelt und aus dem Organismus durch reizspezifische Sinneszellen unter Transformation der Reize in Membranpotentialänderungen.

Damit wird der bis dahin gültige Charakter der Reizspezifität aufgehoben, der durch die Natur des jeweiligen Signalträgers bestimmt wurde, ihre qualitativen und quantitativen Aspekte werden in den sensorischen Bahnen auf neue Art von der Spezifik der neuralen Struktur und ihrer Aktivität aufgenommen. Erst der Fortfall der Diversität und Unvergleichbarkeit der primären Signalträger und die Vereinheitlichung des Signalträgers in Form von Membranpotentialänderungen erlaubt bereits bei der Weiterleitung und Parallelverarbeitung der sensorischen Einzelsignale mit der Bildung von Signalmustern eine systemspezifische Signalverarbeitung. Schon bei der Modifikation, Integration und Selektion der Signale durch gegenseitige Beeinflussung und durch Rückwirkungen aus dem System werden Formen der kurzzeitigen Plastizität erforderlich, zugleich vollzieht sich ein qualitativer Bedeutungswandel der Signale. Er setzt sich fort, indem die entstehenden Signalmuster mit Signalen von systemeigenen Zuständen konvergieren und dabei, auch unter Refferenz primärer Wahrnehmungs- und Handlungsergebnisse, eine zunehmende systemeigene Bewertung erfahren. Die Signale aus der Umwelt als Informationen für die einzelnen Zellen werden mit dieser systembezogenen Verarbeitung zu Informationen für den Organismus. Bei dieser primären Informationsbildung werden neben Mechanismen der kurzzeitigen neuronalen Plastizität sicherlich auch schon länger anhaltende plastische Funktionsänderungen wirksam. Der erreichbare Komplexitätsgrad der entstehenden Information ist dabei in hohem Maße von der Komplexität der funktionellen Struktur des jeweiligen Nervensystems und dem bereits vorhandenen Informationsvorrat abhängig.

Im Prozeß der systembezogenen Bewertung und in Abhängigkeit von ihrem Ergebnis können schließlich die beteiligten neuronalen Aktivitäten auch Mechanismen langzeitiger Plastizität auslösen und so mit der resultierenden Veränderung der Konnektivität als dauerhafte Gedächtnisspur im neuronalen Netzwerk integriert und bewahrt werden. Dabei kann es in Abhängigkeit von Interferenzen der entsprechenden neuralen Korrelate durch neugewonnene Information oder durch relevante Signalkomponenten zu Erweiterungen, Modifikationen oder Abschwächungen bereits vorhandener Informationsvorräte, sowie zu deren Aktivierung oder Abrufung kommen. Die induzierten molekularen Realisierungsmechanismen und zellulären Funk-

tionen, welche die Konnektivitätsänderungen bewirken, sind jedoch im einzelnen keinesfalls selbst schon als Gedächtnisspur oder gar als Gedächtnis anzusehen, wie es nur zu oft bei nachlässiger Sprach- und Denkweise erfolgt: Sie sind gewissermaßen nur molekular - zelluläre Instrumente der Nervenzellen bei der Gestaltung und Rekonstruktion der neuronalen Netzwerke und Systemstrukturen, deren funktionelle Aktivitätsmuster erst die eigentlichen neuronalen Korrespondenten des Gedächtnisses darstellen.

### **Die Suche nach neuronalen Mechanismen der Gedächtnisspur.**

Welche molekular-zellulären Realisierungsmechanismen bewirken nun die überdauernden Eigenschaftsänderungen der Neuronen im funktionellen Netzwerk, die der Informationsbildung und -speicherung zugrunde liegen sollen? Unabhängig von den dargelegten Überlegungen zur neuronalen Plastizität wurden bereits unter verschiedenen anderen Aspekten experimentelle Untersuchungen durchgeführt, um neuronale Mechanismen der Gedächtnisbildung aufzufinden und näher zu charakterisieren. Dabei waren aufgrund verschiedener methodischer oder konzeptioneller Mängel vor-schnelle und ungerechtfertigte Verallgemeinerungen nicht selten.

#### *Die Rolle der Neurotransmitter*

Im Hinblick auf die Schlüsselfunktion der Synapsen im Nervensystem war es nur zu verständlich, daß mit der Aufklärung der Teilprozesse der chemischen Signalübertragung und der Entdeckung zahlreicher neuer Überträgerstoffe auch deren Rolle bei der Bildung einer Gedächtnisspur zeitweilig sehr im Vordergrund stand. Es gibt wohl keinen der inzwischen aufgefundenen Neurotransmitter, für den nicht eine Beteiligung an der Gedächtnisbildung nachgewiesen wurde, häufig wurde dann der entsprechende Transmitter sogar als allein entscheidend für die Gedächtnisbildung angesehen. Gegenüber diesen überaus zahlreichen Ergebnissen sind aber kritische Vorbehalte anzumelden, insbesondere wenn sie schon älteren Datums sind. Wir wissen heute, daß der Charakter einer chemischen Transmission nicht allein durch die Natur des Überträgerstoffs, sondern letztlich vor allem durch den jeweils aktivierten Rezeptor-Subtyp als Reaktionspartner bestimmt wird. Ferner sind an der Bildung einer Gedächtnisspur im allgemeinen mehrere Transmissionssysteme beteiligt, so daß nicht von einem einzigen, für die Gedächtnisbildung spezifischen Transmitter gesprochen werden kann. Das schließt nicht aus, daß bei Fortfall oder Verstärkung einer bestimmten Transmitterfunktion die Bildung, Bewahrung oder die Abrufung erheblich beeinflußt werden können. Die Aufklärung der Beteiligung einzelner Transmitter an Lern- und Gedächtnisprozessen ist also unverzichtbar, und die Transmitterforschung hat wesentliche Bausteine für die Ge-

dächtnisforschung geliefert, vor allem im Hinblick auf die Differenzierung und Aufklärung der molekularen Struktur der Rezeptor-Subtypen, sowie der unterschiedlichen Formen der transmembranalen Signalweiterleitung in das Innere des Neurons. Aber erst als die synaptische Transmission nicht nur hinsichtlich einer Auslösung von Ionenverschiebungen und Änderungen des Membranpotentials, also der Erregungsprozesse und primären Signalverarbeitung betrachtet wurde, sondern ebenso im Hinblick auf die Auslösung und Steuerung sehr komplexer intraneuronaler Stoffwechselvorgänge, die nicht unmittelbar mit der postsynaptischen Erregungsbildung im Zusammenhang stehen, konnte ein besseres Verständnis der Auslösung und Realisierung von plastischen Änderungen neuronaler Eigenschaften erreicht werden.

Der Untersuchung der Funktion von Transmittern sowie ihrer spezifischen Rezeptoren und Systeme der membranalen Signaltransduktion wird in diesem Zusammenhang auch deshalb Bedeutung beigemessen, da sie Ansätze für eine therapeutische Beeinflussung von Störungen der Gedächtnisleistungen liefern können. Allerdings darf dabei nicht übersehen werden, daß jeder äußere Eingriff in ein System der chemischen Signalübertragung schon zur noch schwer überschaubaren Veränderung der primären Signalverarbeitung führen kann, ehe eine eigentlich gewünschte Korrektur der induzierten plastischen Veränderungen erreicht wird. Deshalb muß die Suche nach einer therapeutischen Beeinflussung von Störungen der Gedächtnisleistung nicht nur auf die Transmittersysteme zielen, sondern vor allem auch die Mechanismen der plastischen Folgereaktionen ins Visier nehmen.

#### *Die Rolle des Nukleinsäure- und Proteinstoffwechsels*

Schon die frühen Erkenntnisse der Molekularbiologie bei der Aufklärung der genetischen Kodierung und der Regulation des anabolen Zellstoffwechsels beeinflussten die Gedächtnisforschung. Eine der Vorstellungen ging davon aus, daß ein Gedächtnisinhalt direkt in einer spezifischen Sequenz von neuronalen DNS-Nukleotiden und den von ihnen kodierten Polypeptiden gespeichert wird, daß also gewissermaßen umweltrelevante "Gedächtnismoleküle" gebildet werden. Solche Überlegungen lagen z.B. den Untersuchungen von UNGAR über die Bildung und interindividuelle Übertragbarkeit eines Dunkelfurcht-Peptids zu Grunde, sie wurden aber experimentell in Frage gestellt und schließlich auch theoretisch abgelehnt. Andere Ansätze zogen zwar auch die lernabhängige gesteigerte Bildung von Ribonukleinsäuren und Proteinen im Gehirn in Betracht, aber vielmehr als Ausdruck regulatorischer Stoffwechselvorgänge bei der Bildung einer Gedächtnisspur - woraus diese auch immer bestehen mochte. So stellte HYDEN mit biochemischen Mikromethoden Veränderungen der neuronalen Nukleinsäuren nach Lernvorgängen fest, und AGRANOFF,

BARONDES und FLEXNER konnten durch Proteinsynthese-Hemmung mittels bestimmter Antibiotika die Bildung oder Erhaltung eines erlernten Verhaltens verhindern.

Trotz anfänglicher, oft sehr massiver Zweifel, daß der Bildung zumindest des Langzeit-Gedächtnisses ein anaboler Stoffwechsel zugrunde liegt, mehrten sich unter Erhöhung des experimentellen methodischen Niveaus die Befunde, welche diese Vorstellung unterstützten. Auch wir konnten in den Jahren 1970 bis 1974 in zahlreichen radiochemischen Versuchen mit unserem gut standardisierten Lernexperiment an der Ratte die Inkorporationssteigerung der radioaktiv markierten Präkursoren von Nukleinsäuren- und Proteinen im Anschluß an den Lernvorgang nachweisen. Darüber hinaus entdeckten wir in unseren Versuchen an Ratten, daß es in spezifischer Weise nach einem Lernvorgang, aber nicht nach einfacher elektrischer Stimulation von Nervenbahnen, zu einem verstärkten Einbau von Fucose während der neuronalen Glykoprotein-Synthese kommt.

Dieser Befund ist auch von allgemeinerer Bedeutung, weist er doch darauf hin, daß die einfache Steigerung der Erregungsübertragung in einer Nervenbahn nicht ohne weiteres zu einer dauerhafteren Spurenbildung führen muß, sondern daß dazu offenbar mehrere Einflüsse im Rahmen der systeminternen Bewertung und Signalverarbeitung zusammenwirken müssen. Diese Vorstellung wurde durch den Befund gestützt, daß der Fucose-Einbau durch den zumeist modulierenden Transmitter Dopamin induziert werden kann, über den sich unter anderem solche systeminternen Einflüsse realisieren. Natürlich ließen sich bei einzelnen Experimenten mit Hemmstoffen der Proteinsynthese oder mit markierten Präkursoren methodische Einwände erheben. Auch wurden mit dem Hinweis auf negative Befunde an methodisch weniger geeigneten Lernexperimente grundsätzliche Zweifel an der Notwendigkeit einer Proteinsynthese für die Gedächtnisbildung erhoben. Inzwischen ist aber eine de novo - Synthese von neuronalen Proteinen bei der Bildung der Langzeit-Gedächtnis Spur aufgrund zahlreicher Befunde in verschiedenen Laboratorien kaum noch umstritten. Darüber hinaus zeigte sich auch, daß es dabei offensichtlich nicht nur zu einer quantitativen Steigerung der Proteinsynthese kommt, sondern daß auch eine qualitative Änderung der Genexpression in Erscheinung treten kann. Bis heute ist es aber noch nicht gelungen, die Natur der neugebildeten Proteine befriedigend aufzuklären: Auch die von uns entdeckte vermehrte Bildung von fucosehaltigen Glykoproteinen, die auf Veränderungen des Aufbaus der Nervenzellmembran und von synaptischen Verknüpfungen hinweist, hat diese Kenntnislücke noch nicht schließen helfen.



### *Die Rolle morphologischer Veränderungen*

Schon längere Zeit vor der Verfügbarkeit diffizilerer biochemischer Methoden wurden makroskopische und mikroskopische Untersuchungen durchgeführt, um morphologische Veränderungen im Gehirn als Folge von Lernvorgängen festzustellen. Zumeist lag dabei die Annahme zu Grunde, daß eine Gedächtnisspur auf der Neubildung von Nervenfasern und synaptischen Verbindungen beruht. Doch erst mit der Elektronenmikroskopie konnte die Bildauflösung erreicht werden, die für morphometrische Analysen synaptischer Strukturen erforderlich ist. Aus diesen durchweg sehr aufwendigen Arbeiten geht zweifellos hervor, daß Veränderungen der Zahl und der Strukturmerkmale von Synapsen, sowie der Zahl und Anordnung der Transmitterenthaltenden synaptischen Vesikel, vor allem im Kortex und Hippokampus, mit Lernvorgängen und der Gedächtnisbildung korrelieren können. Einige dieser morphologischen Veränderungen scheinen sich mit erstaunlicher Geschwindigkeit vollziehen zu können - ein Umstand, der aber auch Veranlassung zu methodischen Zweifeln gab. Denn viele dieser beobachteten strukturellen Änderungen setzen zweifellos anabole Stoffwechselleistungen voraus und würden zwar die schon erwähnten Steigerungen des Nukleinsäure- und Proteinstoffwechsels erklären können, aber andererseits eine stärkere Zeitabhängigkeit erfordern. Obwohl viele der von verschiedenen Untersuchern erhobenen morphologischen Befunde bei Lernexperimenten nicht zu bezweifeln sind, stellen auch sie aber nur Korrelate dar. Offen bleibt noch, ob ihnen eine, und wenn, welche funktionelle Bedeutung zuzuschreiben ist, oder ob sie nur morphologische Begleiterscheinungen anderer, funktionell entscheidenderer Veränderungen darstellen.

### *Elektrophysiologische Korrelate von Lernvorgängen*

Auch mit Hilfe verschiedenster elektrophysiologischer Methoden wurde versucht, die neuronalen Mechanismen bei Lernvorgängen und der Gedächtnisbildung aufzuklären. Dabei ließen sich in Lernexperimenten sowohl Veränderungen von Summenpotentialen oder auch von Einzelzell-Aktivitäten feststellen, als auch die Beteiligung einzelner funktioneller Strukturen an der Bildung von Gedächtnisspuren genauer bestimmen. Einige Untersuchungen lieferten sehr wesentliche Kenntnisse, wie etwa die Aktivitäten von raumorientierten Neuronen im Hippocampus, einer phylogenetisch alten Hirnrindenstruktur mit Schlüsselfunktion für das Gedächtnis, der aufgrund dieser Befunde auch die Repräsentation einer Raumkarte zugesprochen wird, oder den Nachweis von Oszillationen der neuronalen Aktivität bei kognitiven Prozessen. Aber auch viele dieser lernrelevanten elektrophysiologischen Veränderungen stellten zunächst lediglich Korrelate dar, sie verhalfen nicht so sehr zu einem umfassenderen Verständnis der zellulären Mechanismen der Gedächtnisbildung, sondern könnten eher Beiträge zur

Aufklärung von Systemfunktionen liefern. Konnektivitätsänderungen wurden nur in begrenztem Umfang ermittelt, ihre kausalen Beziehungen waren methodisch schwer zu sichern und ihre Interpretation blieb häufig umstritten.

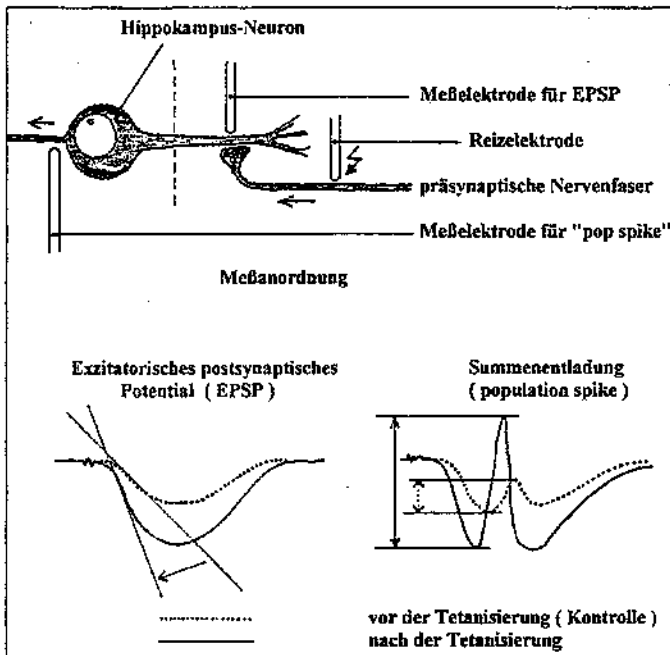
### **Die posttetanische synaptische Langzeitpotenzierung (LTP) - eine aktivitätsabhängige Änderung der Konnektivität**

Dem Bedürfnis nach einem einfacheren experimentellen Modell der Gedächtnisbildung, an dem dauerhaftere Änderungen der synaptischen Effizienz als Hauptelement der neuronalen Konnektivität hervorgerufen und quantitativ gemessen werden können, um sie direkt zu morphologischen, elektrophysiologischen und biochemischen Korrelaten in Beziehung zu setzen, kam die Entdeckung der posttetanischen Langzeit-Potenzierung (long-term potentiation, LTP) durch BLISS und Mitarbeiter 1973 entgegen. Wie schon erwähnt, kannte man zunächst zwar Formen kurz dauernder aktivitätsbedingter Änderungen der synaptischen Erregungsübertragung, als Mechanismen einer dauerhafteren Gedächtnisspur kamen sie aber kaum in Betracht. BLISS fand nun, daß eine hochfrequente Reizung, also eine Tetanisierung von präsynaptischen Eingängen von Neuronen des bereits erwähnten Hippokampus zur starken Potenzierung der nachfolgenden Erregungsübertragungen an den gleichen Synapsen führt (Abb.4). Der Befund hatte deshalb besondere Bedeutung, weil diese Verstärkung der Konnektivität in vivo mehrere Tage oder sogar Wochen bestehen bleiben konnte, die mögliche Dauer ist aus methodischen Gründen immer noch nicht genau festgestellt worden.

Diese Entdeckung legte sogleich die Vermutung nahe, daß die LTP einen Mechanismus des Langzeit-Gedächtnisses darstellen könnte, so daß sie seitdem in vielen Laboratorien eingehend untersucht wurde. Dabei richtete sich die Aufmerksamkeit aufgrund vorwiegend elektrophysiologischer Betrachtungsweise vor allem auf die ausgelösten Änderungen der Erregungsvorgänge. Wir erweiterten diese enge Sicht, indem wir unseren Vorstellungen entsprechend die Beteiligung metabolischer Vorgänge in den betroffenen Neuronen in Betracht zogen und konnten in der Tat zeigen, daß in Analogie zur Beeinflussung des Langzeit-Gedächtnisses auch die LTP durch Proteinsynthese-Hemmer beeinträchtigt wird. Dabei wird zwar die Induktion der LTP nicht verhindert,- ebenso, wie der Lernvorgang unbeeinflusst bleibt,- aber ihre Dauer wird auf 4-6 Stunden begrenzt. Nun lassen sich gegen Ergebnisse, die mit Hemmstoffen erzielt werden, im Hinblick auf etwaige nichtspezifische Nebenwirkungen leicht Einwände erheben. Die gleiche Verkürzung der Langzeitpotenzierung der EPSP auf 4-5 Stunden, wie durch Proteinsynthesehemmer, war aber auch am Hippokampuschnitt

in vitro zu erzielen, wenn wir die Nervenzellkörper als Ort der Proteinsynthese vom synapsenträgenden dendritischen Teil des Neurons als Realisierungsort der Potenzierung mikrochirurgisch abtrennten (Abb.4, gestrichelte Linie). Außerdem konnten wir, wie das Langzeit-Gedächtnis im Lernexperiment, auch die späte LTP durch Vorbehandlung mit einem Uridinnukleotid-Präkursor wesentlich verstärken und verlängern und damit die Auffassung unterstützen, daß die Ausbildung einer dauerhafteren LTP von einer Aktivierung anaboler Stoffwechselprozesse abhängig ist.

Abb. 4 Posttetanische synaptische Langzeitpotenzierung (LPT)



Diese Ergebnisse führten uns zur Hypothese, daß die LTP, eben in Analogie zu den zeitabhängigen Formen des Gedächtnisses, gleichfalls mehrere überlappende zeitabhängige Phasen aufweist, die von unterschiedlichen molekular-zellulären Mechanismen bestimmt werden. Damit standen wir im Gegensatz zu der damals verbreiteten Auffassung, welche die LTP zunächst als einen einheitlichen, auf Membranvorgänge beschränkten Prozeß ansah. In dem Maße, in dem durch die Bemühungen zahlreicher Laboratorien die weitere Aufklärung der Funktionselemente der LTP erfolgte, an der wir uns gleichfalls beteiligen konnten, setzte sich auch die Auffassung durch, daß die LTP unterschiedliche Funktionskomponenten aufweist. Gegenwärtig

ergibt sich dabei folgendes etwas vereinfachtes Bild (Abb.5) : Die normale exzitatorische synaptische Transmission an vielen Nervenzellen des Gehirns durch den Transmitter Glutamat wird durch den sogenannten AMPA-

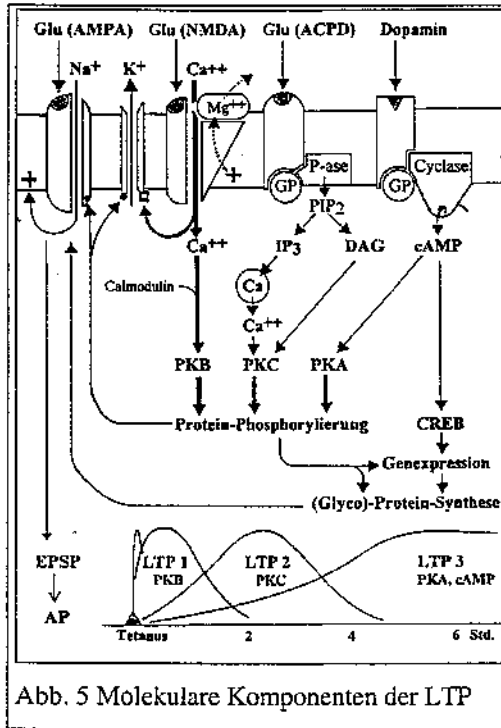


Abb. 5 Molekulare Komponenten der LTP

Rezeptor vermittelt. Dessen Aktivierung öffnet seinen Natriumkanal, das einströmende Natrium depolarisiert die postsynaptische Membran, ruft das sogenannte exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP) hervor und erzeugt gegebenenfalls damit eine Zellentladung, ein Aktionspotential (AP). Neben diesem Rezeptor liegen aber noch mindestens zwei andere Glutamat-Rezeptoren vor:

1. Ein sogenannter metabotroper ACPD-Rezeptor, dessen Aktivierung die Spaltung eines Membranlipids (Phosphoinositoldiphosphat, PIP<sub>2</sub>) veranlaßt. Die freigesetzten Spaltprodukte Inositoltriphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerol (DAG) aktivieren die Proteinkinase C, sodaß es über Proteinphosphorylierungen zu metabolischen Umsteuerungen kommt.
2. Ein sogenannter NMDA-Rezeptor, der erst nach Tetanisierung, also nach starker repetitiver präsynaptischer Glutamat-Freisetzung aktiviert wird. Aber sein Ionenkanal öffnet sich nur, wenn dessen Blockade durch Magnesiumionen infolge einer gleichzeitigen Membrandepolarisierung aufgehoben wird. Dann erst strömt massiv Calcium in das Neuron und aktiviert unter anderem über das calciumbindende Protein Calmodulin die Proteinkinase B (Cam-Kinase II), die für die Phosphorylierung weiterer Proteine verantwortlich ist. Dieser NMDA-Rezeptor ist für die Induktion der LTP unabdingbar, die Blockade mit spezifischen Liganden verhindert die Induktion der LTP, eine bereits ausgelöste Potenzierung wird aber nicht mehr beeinflusst.

Neben diesen postsynaptischen Mechanismen, die eine Potenzierung der glutamatergen Transmission bewirken, trägt auch noch eine anfängliche Verstärkung der präsynaptischen Glutamat-Freisetzung zumindest zum Zustandekommen der frühen LTP bei. Ähnliche präsynaptische Formen der neuronalen Plastizität wurden auch schon bei Mollusken beobachtet und zum Beispiel von KANDEL ausführlich untersucht, wobei der Überträgerstoff Serotonin eine wichtige Rolle spielt. In jedem Fall steuert aber bei der LTP der Überträgerstoff Glutamat über seine postsynaptischen Rezeptoren unterschiedliche Stoffwechselsysteme, es blieb zu klären, in welcher Weise diese jeweils an der anhaltenden synaptischen Funktionsänderung bei der LTP beteiligt sind. Durch Einwirkung relativ spezifischer Rezeptor-Blocker und Proteinkinase-Hemmstoffe während der Tetanisierung konnten wir in der Tat an Hippokampus-Schnitten *in vitro* ihre Wirkungsweise differenzieren (Abb.6):

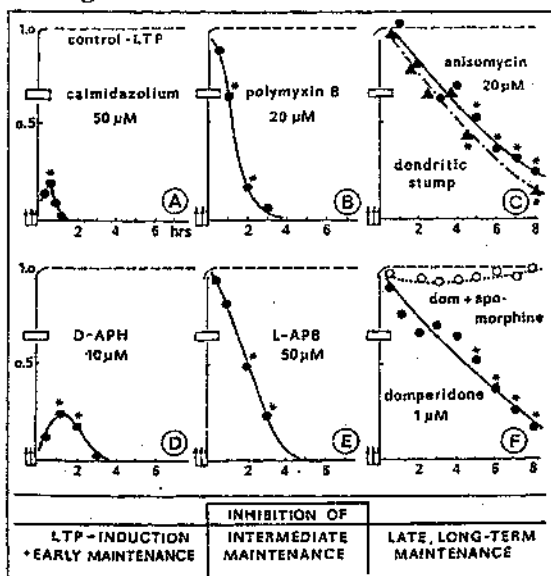
1. Die Hemmung der Proteinkinase B durch Blockade des Calmodulins (6A) verhindert die Induktion als erste Phase der LTP ebenso, wie die Blockade des NMDA-Rezeptors (6D),
2. die Hemmung der Proteinkinase C (6B) verhindert zwar nicht die Induktion, aber die LTP dauerte wie nach Hemmung des metabotropen ACPD-Rezeptors (6E) nur 2-3 Stunden, offensichtlich wird eine zweite Phase blockiert.
3. Nach Hemmung der Proteinsynthese durch Anisomycin oder nach Trennung der Synapsen vom Zellkörper (6C) blieb die LTP, wie schon erwähnt, 4-6 Stunden erhalten. Die erste Proteinkinase B-abhängige und die zweite Proteinkinase C-abhängige Phase der LTP blieben also unbeeinflusst, aber die dauerhafteste Phase wurde unterdrückt.

Wodurch wurde aber diese für die Langzeit-LTP offenbar entscheidende Proteinsynthese induziert? Die von uns gefundene dopaminabhängige Fucosylierung von Glykoproteinen bei der Bildung einer dauerhaften Gedächtnisspur veranlaßte uns, die Rolle des Dopamins auch bei der LTP zu untersuchen. Dopamin vermag ja über die Aktivierung seiner Rezeptor-Subtypen die Synthese des second messengers cAMP durch Adenylatcyclase entweder zu hemmen oder zu aktivieren und so in Abhängigkeit von freigesetzter Dopaminmenge und Rezeptorausstattung der Zelle die cAMP-Konzentration zu regulieren. Wie sich zeigte, wird durch Blockade der Dopamin-Rezeptoren während der Tetanisierung die späte Phase der LTP ebenso verhindert, wie durch Hemmstoffe der Proteinsynthese (Abb.6F). Offenbar wird also durch cAMP die proteinsyntheseabhängige Phase der LTP induziert. Tatsächlich ließ sich sowohl durch Hemmstoffe der Proteinkinase A wie auch durch blockierende unwirksame cAMP-Analoga die

späte LTP unterdrücken. Das cAMP aktiviert aber nicht nur die Proteinkinase A und damit die Phosphorylierung bestimmter Proteine, es kann auch über einen Transkriptionsfaktor die Genexpression und die de novo-Synthese von Proteinen unmittelbar beeinflussen. Dafür spricht auch die von uns sowohl im Lernexperiment, als auch am LTP-Modell nachgewiesene Aktivierung von sogenannten frühen Genen, welche eine Umsteuerung der Genom-Ablesung bewirken. Vor allem bekräftigen jüngste Befunde an Mäusen mit einer defizitären Mutation des cAMP-relevanten Transkriptionsfaktors CREB diese Annahme, denn diese Tiere können kein Langzeitgedächtnis bilden und weisen auch keine dauerhafte LTP auf (Bourtchuladze, 1994).

Abb. 6 Differenzierung der LTP-Phasen durch spezifische Beeinflussung einzelner molekularer Komponenten

So zeigen sich also am LTP-Modell unter direkter Messung der neuronalen Konnektivität unterschiedliche zeitabhängige Komponenten synaptischer Funktionsänderungen in Analogie zu den zeitabhängigen Gedächtnisformen, wobei ihre Induktion über unterschiedliche Rezeptoren, second messenger und Proteinkinasen vermittelt wird. Diese Realisierungsketten sind dabei nicht streng voneinander getrennt, sondern zeigen vor allem auf der Stufe der second messenger vielfältige Wechselwirkungen. Wie ist die Bedeutung dieser zellulären Mechanismen im Hinblick auf die Signalverarbeitung



in der funktionellen Struktur des Nervensystems zu bewerten? Offenbar erfordert eine dauerhaftere Änderung der Konnektivität zwecks Speicherung einer konkreten Information deren systemeigene Gewichtung durch den Beitrag von solchen informationellen Faktoren, wie Motivation und Emotion, sowie von Reafferenzen der Handlungsergebnisse. Sie werden, wie wir wissen, zu-

chende tonisierend-modulatorische Transmitter, wie beispielsweise durch Serotonin oder Noradrenalin, aber auch vielfach durch Dopamin vermittelt.

Wir erkennen also auch am Beispiel der LTP das von mir 1989 formulierte Prinzip der "subzellulären Integration extrazellulärer Signalkonvergenz", das gewissermaßen einen Knotenpunkt, einen qualitativen Übergang zwischen der molekular-zellulären Ebene und der System-Ebene bei der Informationsbildung und -speicherung darstellt. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß sich an sehr unterschiedlichen Objekten, wie etwa an Mollusken oder an *Drosophila*-Mutanten, aber auch bei Untersuchungen an einer sehr spezifischen Form neuronaler Informationsspeicherung, der Prägung von Küken nach dem Schlüpfen, Ergebnisse erzielen ließen, die sich in diese Darstellung trotz mancher Besonderheiten grundsätzlich einordnen lassen. Andererseits muß aber auch betont werden, daß die in diesem Rahmen beispielhaft dargestellte LTP sicherlich nicht die einzige Form einer neuronalen Plastizität als Grundlage einer Gedächtnisspur bildet. So kann unter bestimmten Bedingungen, offenbar bei geringerem Calcium-Einstrom, auch eine glutamaterge Langzeit-Depression (LTD) entstehen und unter Umständen zur Umgestaltung der funktionellen Struktur von Nervennetzen beitragen. Darüber hinaus sind auch synaptische Langzeit-Potenzierungen bekannt geworden, die unabhängig von NMDA-Rezeptoren entstehen können.

Abschließend möchte ich aber noch einmal auf unser erstes Modell der funktionsabhängigen Regulation der neuronalen Konnektivität zurückkommen und mit einigen Verallgemeinerungen und Schlußfolgerungen verbinden. Zunächst ist festzustellen, daß unsere seinerzeit wegen des noch geringen Stellenwerts der Gedächtnisforschung wenig beachtete oder sehr bezweifelte Modellhypothese durch den weiteren Kenntniserwerb in ihren Grundzügen bestätigt wurde. Die Existenz verschiedener Phasen der Informationsspeicherung im Nervensystem auf der Grundlage unterschiedlicher molekular-zellulärer Mechanismen wird heute in der einen oder anderen Form theoretisch akzeptiert, sie wird darüber hinaus durch zahlreiche experimentelle Befunde im Sinne unserer damaligen Vorstellungen bestätigt und erweitert. In der Verallgemeinerung der vielen vorliegenden Daten lassen sich die drei Grundtypen der molekular-zellulären Regulation der synaptischen Konnektivität abstrahieren, wobei ihre konkrete Realisierung art- und strukturspezifisch durchaus mittels unterschiedlicher molekularer Elemente erfolgen kann (Abb.7).





der zeitweilig funktionsändernden Phosphorylierung von Proteinen, die an der Regulation der neuronalen Erregungsvorgänge beteiligt sind.

Das gilt letztendlich auch für die Annahme einer *nuklearen oder anabolen Regulation* der Konnektivität für die Bildung von Formen eines Langzeit-Gedächtnisses, welche über eine aktivitätsbedingte Umsteuerung der neuronalen Genexpression und eine de novo-Synthese von Zellproteinen erfolgt. Sie erfordert im Unterschied zu den kurzzeitigeren Erscheinungen der neuronalen Plastizität ein komplexeres Zusammenspiel verschiedener informationeller Flüsse und ihrer materiellen Träger, welche die räumlichen, zeitlichen und kausalen Beziehungen von Signalmustern aus der Umwelt, sowie die Systembereitschaft, den Informationsvergleich und systemrelevante Bewertungen repräsentieren.

Mit der Bestätigung und Vervollkommnung unseres Modells der molekular-zellulären aktivitätsabhängigen Regulation der neuronalen Konnektivität im Rahmen der Gedächtnisbildung erfolgt also auch nolens volens eine Unterstützung unserer damit verbundenen allgemeineren Vorstellungen von der Arbeitsweise des Nervensystems und den neurobiologischen Grundlagen kognitiver und mentaler Vorgänge, die hier nur skizziert werden konnten. Dabei ist nachdrücklich darauf hinzuweisen, daß die Aufklärung der molekularen und zellulären Mechanismen, welche die Bildung von zeitweiligen und dauerhaften Gedächtnisspuren verständlich machen, zwar eine bedeutende und notwendige Vervollständigung der Gedächtnisforschung darstellt und neue Wege zur gezielten Beeinflussung von gestörten Lern- und Gedächtnisleistungen eröffnen mag, aber keineswegs allein schon das Gedächtnis als informationelle Erscheinung erklärt. Dazu ist ohne Zweifel in breiter interdisziplinärer Bemühung ein noch umfassenderes und qualitativ neuartiges Verständnis der Bau- und Funktionsprinzipien der funktionellen Strukturen des Nervensystems in Verbindung mit ihren informationellen Leistungen zu erreichen - eine große wissenschaftliche Herausforderung, auf die sich die Forschung aber bereits orientiert hat.

**Literatur**

- Agranoff,B.W.,Davis,R.E.,Brink,J.J. (1965) Memory fixation in goldfish. Proc.Natl.Acad.Sci.USA , 54 , 788 - 793
- Barondes,S.M.,Cohen,H.D. (1967) Comparative effects of cycloheximide and puromycin on cerebral protein synthesis and consolidation of memory in mice. Brain Res.4 , 44 - 51
- Bliss,T.V.P.,Lomo,T. (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J.Physiol. , 232 , 331 - 356
- Flexner,J.B.,Flexner,L.B.,Stellar,E. (1963) Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. Science 141 , 51 - 59.
- Hebb,D.O. (1949) The organization of behavior : a neurophysiological theory. Wiley , New York
- Kandel,E.R.,Klein,M.,Castellucci,V.F.,Schacher,S.,Godet,P. (1986) Some principles emerging from the study of short- and long-term memory. Neurosci.Res. 3 , 498-520.
- Konorski,J. (1948) Conditioned reflexes and neuron organization. Cambridge , University Press
- Matthies,H. (1974) The biochemical basis of learning and memory. Life Sciences , 15 , 2017 - 2031
- Matthies,H. (1989) In search of cellular mechanisms of memory. Progr.Neurobiol. , 32 , 277 - 349
- Matthies,H. (1989) Neurobiological aspects of learning and memory. , Ann.Rev.Psychol. 40 , 381 - 404
- Pawlow,I.P. (1927) Conditioned reflexes. Oxford , University Press.
- Rose,S.P.R. (1991) How chicks make memories. The cellular cascade from c-fos to dendritic remodelling. Trends in Neuroscience 390-397
- Thompson,R.F. (1986) The neurobiology of learning and memory. Science , 233 , 941 - 947