

Mark F. Bear

Barry W. Connors

Michael A. Paradiso

Neurowissenschaften

**Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin
und Psychologie**

Deutsche Ausgabe herausgegeben von Andreas K. Engel

3. Auflage 2009, © Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 2009

Antworten zu den Wiederholungsfragen der Kapitel 1–25

Aus dem Englischen übersetzt von Cathrine Hornung

Hinweis: Um die Lösungen zu einem bestimmten Kapitel aufzurufen, klicken Sie im folgenden Inhaltsverzeichnis einfach auf die Seitenzahl.

1	Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der Neurowissenschaft	3
2	Neuronen und Gliazellen	5
3	Die neuronale Membran im Ruhezustand	7
4	Das Aktionspotenzial	8
5	Die synaptische Übertragung	9
6	Neurotransmittersysteme	11
7	Die Struktur des Nervensystems	13
8	Die chemischen Sinne	15
9	Das Auge	17
10	Das zentrale visuelle System	19
11	Das auditorische und das vestibuläre System	21
12	Das somatosensorische System	23
13	Spinale Kontrolle der Motorik	25
14	Bewegungskontrolle durch das Gehirn	27
15	Gehirn und Verhalten	29
16	Motivation	31
17	Männliches und weibliches Gehirn	33
18	Neuronale Mechanismen der Emotion	35
19	Gehirnrhythmen und Schlaf	37
20	Sprache	39
21	Aufmerksamkeit	41
22	Psychische Erkrankungen	43
23	Die Entstehung neuronaler Schaltkreise	45
24	Gedächtnissysteme	47
25	Molekulare Mechanismen von Lernen und Gedächtnis	50

Kapitel 1

Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der Neurowissenschaft

Frage 1: Was sind Gehirnventrikel und welche Funktion hat man ihnen im Lauf der Epochen zugeschrieben?

Antwort: Hirnventrikel sind mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume im Gehirn. Der griechische Arzt und Schriftsteller Galen (etwa 130–200 n. Chr.) nahm an, dass der Körper gemäß eines Gleichgewichts zwischen vier lebenswichtigen Flüssigkeiten (*humores*) funktioniert. Demnach würden Sinneswahrnehmungen empfangen und Bewegungen ausgelöst durch die Verschiebung der Flüssigkeiten aus den Hirnventrikeln heraus bzw. in sie hinein entlang der Nerven. Galen ging davon aus, dass das Gehirn mithilfe der Hirnventrikel sensorische Informationen empfängt und die Bewegung der Gliedmaßen kontrolliert. Im frühen 17. Jahrhundert bekräftigten französische Forscher die strömungsmechanische Hypothese der Gehirnfunktion, wonach Flüssigkeit, die aus den Ventrikeln durch die Nerven gedrückt wird, die Muskeln aufpumpt und so die Bewegung der Glieder hervorruft. Ein Hauptbefürworter dieser Theorie war der französische Mathematiker und Philosoph René Descartes.

Frage 2: Welches Experiment hat Bell durchgeführt, um zu zeigen, dass die Nerven des Körpers eine Mischung aus sensorischen und motorischen Fasern enthalten?

Antwort: Kurz vor ihrer Anbindung an das Rückenmark teilen sich Spinalnerven in zwei Stränge bzw. Wurzeln auf. Die Hinterwurzel tritt an der Hinterseite des Rückenmarks ein, die Vorderwurzel an der Vorderseite. Bell untersuchte die Möglichkeit, dass die beiden Rückenmarkswurzeln Informationen in verschiedene Richtungen transportieren, indem er bei Versuchstieren die Wurzeln einzeln durchtrennte und die Folgen beobachtete. Er stellte fest, dass ein Schnitt nur durch die Vorderwurzel zu einer Lähmung der Muskeln führte. Später konnte Magendie zeigen, dass die Vorderwurzel sensorische Informationen zum Rückenmark transportieren. Bell und Magendie schlossen daraus, dass jeder Spinalnerv aus vielen verschiedenen Fasern besteht, von denen einige Informationen zum Rückenmark leiten, während andere Informationen an die Muskeln senden.

Frage 3: Was ließ das Experiment von Flourens über die Funktionen von Großhirn und Kleinhirn vermuten?

Antwort: Um die Funktionen von Groß- und Kleinhirn zu untersuchen, wandte Flourens bei verschiedenen

Tieren (insbesondere bei Vögeln) die *experimentelle Ablation* an. Bei diesem Verfahren werden Teile des Gehirns systematisch entfernt, um ihre Funktion zu bestimmen. Flourens konnte zeigen, dass das Kleinhirn für die Koordinierung von Bewegungen und das Großhirn für Sinneswahrnehmung zuständig ist.

Frage 4: Welche Bedeutung hat der Begriff „Tiermodell“?

Antwort: Viele Neurowissenschaftler verwenden *Tiermodelle*, um Vorgänge zu untersuchen, die sie beim Menschen nachvollziehen wollen. Aus den Ergebnissen von Experimenten mit Tiermodellen lassen sich Rückschlüsse auf den Menschen ziehen. Die Vorstellung, dass die Nervensysteme verschiedener Arten aus gemeinsamen Vorfahren hervorgegangen sind und viele übereinstimmende Mechanismen aufweisen können, bildet die Grundlage dafür, die Ergebnisse von Tierexperimenten auf den Menschen zu übertragen. So zeigen z. B. Ratten deutliche Anzeichen von Sucht, wenn sie die Möglichkeit bekommen, sich selbst regelmäßig Kokain zuzuführen. Daher sind Ratten ein nützliches Tiermodell, an dem sich die Auswirkungen psychoaktiver Substanzen auf das Nervensystem erforschen lassen.

Frage 5: Einen Bereich des Großhirns bezeichnet man heute als Broca-Zentrum. Welche Funktionen besitzt dieses Zentrum Ihrer Ansicht nach und warum?

Antwort: Das Broca-Zentrum ist ein Bereich im linken Stirnlappen des menschlichen Großhirns. Es ist dem französischen Neurologen Paul Broca zu verdanken, dass die Lokalisation von Funktionen im Großhirn, insbesondere der Sprachfunktion, in der herrschenden Lehrmeinung zunehmend an Bedeutung gewann. Broca hatte einen Patienten, der zwar die Sprache verstand, aber selbst nicht sprechen konnte. Als der Mann 1861 starb, untersuchte Broca sein Gehirn und fand im linken Stirnlappen eine umschriebene Läsion. Aus diesem und ähnlichen Fällen zog Broca den Schluss, dass dieser Bereich des menschlichen Großhirns für die Sprachproduktion zuständig ist.

Frage 6: Welche verschiedenen Ebenen der Analyse gibt es in der Neurowissenschaft? Welche Arten von Fragen stellen die Forscher auf jeder Ebene?

Antwort: Die Ebenen der Analyse werden mit aufsteigender Komplexität als molekulare, zelluläre, systemische, verhaltensorientierte und kognitive Neurowissenschaft bezeichnet. Auf den einzelnen Ebenen werden folgende Fragen gestellt:

i) Molekulare Neurowissenschaft

- 1) Die Moleküle identifizieren, die für die Gehirnfunktion von entscheidender Bedeutung sind und folgende Funktionen erfüllen:
 - a) Boten, die es den Neuronen ermöglichen, miteinander zu kommunizieren
 - b) Wachposten, die kontrollieren, welches Material in die Neuronen gelangen und welches sie verlassen darf
 - c) Dirigenten, die das Wachstum der Neuronen steuern
 - d) Archivare für frühere Erfahrungen

ii) Zelluläre Neurowissenschaft

- 1) Wie viele verschiedene Typen von Neuronen gibt es?
- 2) Wodurch unterscheiden sich ihre Funktionen?
- 3) Auf welche Weise beeinflussen Neuronen sich gegenseitig?
- 4) Wie werden Neuronen während der Fetalentwicklung miteinander verschaltet?
- 5) Wie führen Neuronen Berechnungen durch?

iii) Systemische Neurowissenschaft

- 1) Wie analysieren verschiedene neuronale Schaltkreise sensorische Informationen?
- 2) Wie lassen neuronale Schaltkreise Wahrnehmungen von der äußeren Welt entstehen, wie treffen sie Entscheidungen und wie führen sie Bewegungen aus?

iv) Verhaltensorientierte Neurowissenschaft

- 1) Wie wirken neuronale Systeme zusammen, um integrierte Verhaltensweisen hervorzubringen?
- 2) Gibt es verschiedene Systeme für unterschiedliche Formen von Gedächtnis?
- 3) Wo im Gehirn wirken „bewusstseinsverändernde“ Substanzen?
- 4) Wie tragen diese Systeme zur Regulation von Stimmung und Verhalten bei?
- 5) Welche neuronalen Systeme sind für geschlechtsspezifische Verhaltensweisen verantwortlich?
- 6) Wo im Gehirn entstehen die Träume?

v) Kognitive Neurowissenschaft

- 1) Die neuronalen Mechanismen identifizieren, die für die höheren Ebenen der geistigen Aktivität des Menschen verantwortlich sind, wie etwa:
 - a) Ich-Bewusstsein
 - b) Geistige Vorstellungskraft
 - c) Sprache

Frage 7: Welche Schritte gehören zum wissenschaftlichen Vorgehen? Beschreiben Sie alle.

Antwort: Der wissenschaftliche Prozess besteht aus vier grundlegenden Schritten: Beobachtung, Reproduzierbarkeit, Interpretation und Verifizierung.

i) Beobachtung – Der wissenschaftliche Prozess beginnt mit der Beobachtung. Beobachtungen werden normalerweise im Rahmen von Experimenten gemacht, die zum Testen einer bestimmten Hypothese entwickelt wurden. Beobachtungen können aber auch aus einer genauen Betrachtung unserer Umwelt, aus der Introspektion oder aus der Untersuchung klinischer Fälle entstehen.

ii) Reproduzierbarkeit – Der zweite Schritt im wissenschaftlichen Prozess ist die Reproduzierbarkeit. Unabhängig davon, ob die Beobachtung im Experiment oder im klinischen Bereich gemacht wurde, muss sie reproduziert werden, bevor Wissenschaftler sie als Tatsache anerkennen können. Reproduzieren bedeutet einfach, dass ein Experiment mit verschiedenen Versuchsobjekten wiederholt wird oder dass man bei verschiedenen Patienten ähnliche Beobachtungen macht. Dies geschieht so oft wie notwendig, um ausschließen zu können, dass die Beobachtung nur ein Zufall war.

iii) Interpretation – Der dritte Schritt ist die Interpretation. Wenn ein Wissenschaftler davon überzeugt ist, dass eine Beobachtung richtig ist, interpretiert er sie. Interpretationen sind abhängig vom allgemeinen Wissensstand (bzw. vom Unwissen) zum Zeitpunkt der Beobachtung sowie von der vorgefassten Meinung und der Betrachtungsweise des jeweiligen Wissenschaftlers. Daher kann es vorkommen, dass eine Interpretation die Zeit nicht überdauert und revidiert werden muss.

iv) Verifizierung – Der abschließende Schritt im wissenschaftlichen Prozess ist die Verifizierung. Verifizierung bedeutet, dass die Beobachtung so stabil ist, dass sie von jedem kompetenten Wissenschaftler reproduziert werden kann, der den Protokollen des ursprünglichen Beobachters genau folgt. Im Erfolgsfall führt die Verifizierung so zur Etablierung neuer wissenschaftlicher Tatsachen.

Kapitel 2

Neuronen und Gliazellen

Frage 1: Formulieren Sie die Neuronendoktrin in einem einzigen Satz. Wem haben wir diese Erkenntnis zu verdanken?

Antwort: Die Neuronendoktrin besagt, dass die Neuriten von verschiedenen Neuronen nicht durchgehend miteinander verbunden sind, sondern über Kontaktstellen kommunizieren. Diese Erkenntnis verdanken wir Santiago Ramón y Cajal.

Frage 2: Welche Teile eines Neurons lassen sich durch eine Golgi-Färbung markieren, nicht aber durch eine Nissl-Färbung?

Antwort: Die Golgi-Färbung macht den neuronalen Zellkörper mit den Dendriten und dem Axon sichtbar, während die Nissl-Färbung nur den Zellkörper markiert.

Frage 3: Durch welche drei Merkmale unterscheiden sich Axone und Dendriten?

Antwort: Axone und Dendriten unterscheiden sich durch folgende physikalischen Merkmale:

- i) Vom Zellkörper gehen normalerweise viele Dendriten aber nur ein einziges Axon ab.
- ii) Das Axon besitzt auf seiner gesamten Länge einen einheitlichen Durchmesser und kann von weniger als einem Millimeter bis über einen Meter lang sein. Dendriten erstrecken sich hingegen selten über eine Länge von mehr als 2 mm und verzweigen sich im Allgemeinen zu einer feinen Spitze.
- iii) Die Verzweigungen des Axons bilden in der Regel einen rechten Winkel zueinander, während Dendritenbäume eine große Vielfalt an Verzweigungsformen aufweisen.

Frage 4: Welche der folgenden Strukturen sind ausschließlich für Neuronen spezifisch und welche nicht: Zellkern, Mitochondrien, raues ER, synaptische Vesikel, Golgi-Apparat.

Antwort: Nur die synaptischen Vesikel sind neuronenspezifisch. Zellkern, Mitochondrien, raues ER und Golgi-Apparat sind auch in den übrigen Körperzellen vorhanden.

Frage 5: Über welche Schritten bewirkt die DNA im Zellkern die Synthese eines Membran-assoziierten Proteinmoleküls?

Antwort: Die Proteinsynthese, also der Zusammenbau von Proteinmolekülen, erfolgt im Cytoplasma. Da die

DNA den Zellkern niemals verlässt, muss es einen Boten geben, der die genetische Botschaft an den Ort der Proteinsynthese ins Cytoplasma transportiert. Hierfür ist ein langes Molekül zuständig, das als Messenger-Ribonucleinsäure (mRNA) bezeichnet wird. Der Prozess, bei dem ein Stück mRNA, so zusammengefügt wird, das es die Informationen eines Genes enthält, heißt Transkription, und die entsprechende mRNA wird als Transkript bezeichnet. Die mRNA-Transkripte gelangen über die Poren in der Kernhülle aus dem Zellkern heraus und wandern zu den Ribosomen, wo die Proteinsynthese im Cytoplasma stattfindet. Dort werden Proteinmoleküle zusammengefügt, indem einzelne Aminosäuren zu einer Kette verknüpft werden. Die Bausteine eines Proteins sind also Aminosäuren, von denen es 20 verschiedene gibt. Die Aminosäuren gelangen mittels Transfer-Ribonucleinsäure (tRNA) zu den Ribosomen. Der Zusammenbau von Proteinen aus Aminosäuren wird als Translation bezeichnet.

Frage 6: Colchicin ist ein Wirkstoff, der zum Zerfall (der Depolymerisierung) der Mikrotubuli führt. Welche Auswirkungen hat diese Substanz auf den anterograden Transport? Was geschieht im Synapsenendknöpfchen?

Antwort: Material, das zum Endknöpfchen gelangen soll, wird in Vesikel eingeschlossen, welche dann die Mikrotubuli im Axon entlang wandern. Die „Beine“ dazu liefert ein Protein, das Kinesin genannt wird. Kinesin bewegt Material immer nur vom Soma zum Endknöpfchen. Jede Materialbewegung in dieser Richtung bezeichnet man als anterograden Transport. Colchicin-Alkaloide bewirken den Zerfall der Mikrotubuli; ist das Axon betroffen, wird der anterograde Transport unterbrochen. Wenn die Zelle infolge der Colchicin-Wirkung nicht vollständig abstirbt, sammelt sich das Material, das zum Transport bestimmt war, an der dem Soma zugewandten Axonseite an.

Frage 7: Ordnen Sie die Pyramidenzellen der Hirnrinde in die Systematik ein: aufgrund a) der Anzahl der Neuriten, b) des Vorhandenseins oder Fehlens von dendritischen Dornfortsätzen, c) von Verknüpfungen und d) der Länge des Axons.

Antwort: Die Pyramidenzellen der Hirnrinde lassen sich folgendermaßen klassifizieren:

- a) Die Pyramidenzellen der Hirnrinde haben drei oder mehr Neuriten und sind multipolar.
- b) Die Pyramidenzellen der Hirnrinde verfügen über dendritische Dornfortsätze, d. h. sie sind „bedornt“.

- c) Die Axone der corticalen Pyramidenzellen projizieren in andere Bereiche der Hirnrinde sowie in einige subcorticale Bereiche.
- d) Die Pyramidenzellen der Hirnrinde haben in der Regel lange Axone, die sich in andere Teile des Gehirns erstrecken, und gehören deshalb zu den Golgi-Typ-I-Neuronen.

Frage 8: Was ist Myelin? Welche Funktion hat es? Welche Zellen bilden es im Zentralnervensystem?

Antwort: Myelin bezeichnet Membranschichten, die von Gliazellen stammen und Axone isolieren. Myelin dient dazu, die Weiterleitung von Nervenimpulsen entlang dem Axon zu beschleunigen. Im ZNS werden die Axone von Oligodendrogliazellen mit Myelin versorgt.

Kapitel 3

Die neuronale Membran im Ruhezustand

Frage 1: Welche beiden Funktionsweisen zeigen Proteine in der Nervenzellmembran, um das Ruhepotenzial an der Membran aufzubauen und aufrechtzuerhalten?

Antwort: Proteine in der Nervenzellmembran

- 1) bilden Kanäle, welche die Bewegung spezifischer Ionen quer durch die Nervenzellmembran kontrollieren und
- 2) pumpen Natrium-(Na⁺)- und Kalium-(K⁺)-Ionen gegen ihren Konzentrationsgradienten quer durch die Nervenzellmembran, um das Membranruhepotenzial aufrechtzuerhalten.

Frage 2: Auf welcher Seite der Nervenzellmembran befinden sich mehr Na⁺-Ionen?

Antwort: Die Potentialdifferenz zwischen der Innen- und der Außenseite der Nervenzellmembran wird durch unterschiedliche Ionenkonzentration auf beiden Seiten der Nervenzellmembran hervorgerufen. Die intrazelluläre K⁺-Konzentration ist sehr viel höher als die extrazelluläre, während die Na⁺- und Ca²⁺-Konzentrationen auf der Membranaußenseite höher sind als auf der Membraninnenseite.

Frage 3: Wenn an der Membran das Kaliumgleichgewichtspotenzial herrscht, in welche Richtung (nach innen oder nach außen) gibt es dann eine Nettobewegung von Kaliumionen?

Antwort: Ein K⁺-Gleichgewichtspotenzial herrscht, wenn die chemischen und elektrischen Kräfte, die dazu führen, dass K⁺-Ionen durch Kaliumkanäle über die Membran transportiert werden, im Gleichgewicht sind. Ein Nettotransport für K⁺-Ionen über die Membran findet nicht statt, d. h. es strömen genauso viele Ionen in die Zelle hinein wie aus der Zelle heraus. Das Gleichgewichtspotenzial liegt etwa bei -80 mV.

Frage 4: Innerhalb der Zelle ist die Kaliumkonzentration viel höher als außerhalb. Warum ist dann das Ruhepotenzial an der Membran negativ?

Antwort: Das Membranruhepotenzial ist deshalb negativ, weil das Neuron mit negativ geladenen Molekülen, wie z. B. Proteinen, gefüllt ist, welche die Zellmembran nicht wie Ionen über Kanäle passieren können.

Frage 5: Wenn dem Gehirn Sauerstoff entzogen wird, produzieren die Mitochondrien in den Neuronen kein ATP mehr. Welche Auswirkung hat das auf das Membranpotenzial und warum?

Antwort: Das neuronale Membranpotenzial hängt von unterschiedlichen Na⁺- und K⁺-Konzentrationen auf beiden Seiten der Nervenzellmembran ab. Die Konzentrationsgradienten von Ionen werden durch die Aktivität der Natrium-Kalium-Pumpe aufgebaut. Dabei handelt es sich um ein Enzym, das unter ATP-Verbrauch aktive Transportprozesse leistet. Ohne ATP würde die Pumpe nicht arbeiten. Folglich gäbe es kein Membranruhepotenzial, und das Gehirn würde nicht funktionieren.

Kapitel 4

Das Aktionspotenzial

Frage 1: Definieren Sie das Membranpotenzial (V_m) und das Natriumgleichgewichtspotenzial E_{Na} . Welche der beiden Größen (wenn überhaupt eine) verändert sich beim Aktionspotenzial?

Antwort: Das Membranpotenzial (V_m) ist die elektrische Spannung, die zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen der Innen- und der Außenseite der Nervenzellmembran herrscht. Das Membranruhepotenzial liegt bei -75 mV. Das Natriumgleichgewichtspotenzial (E_{Na}) bezeichnet das konstante elektrische Potenzial, das erreicht wird, wenn die Membran nur für Na^+ -Ionen permeabel ist. Der Wert von E_{Na} liegt bei 62 mV. Im Ruhezustand ist die Membran jedoch nicht für Na^+ permeabel. Beim Aktionspotenzial öffnen sich die Na^+ -Kanäle und Natrium strömt in die Zelle. Der starke Natriumstrom verschiebt das Membranpotenzial aus seinem negativen Ruhezustand in Richtung E_{Na} . Die Na^+ -Kanäle werden nach 1 ms deaktiviert, und die Membran repolarisiert infolge des gesteigerten K^+ -Ausstroms, wodurch das Membranpotenzial sich wieder dem Kaliumgleichgewichtspotenzial annähert.

Frage 2: Welche Ionen bestimmen den frühen Einstrom und den späten Ausstrom beim Aktionspotenzial?

Antwort: Zu Beginn des Aktionspotenzials wird die Membran durch den Einstrom von Natriumionen vorübergehend depolarisiert. Der kurze Na^+ -Einstrom in die Zelle wird dadurch bewirkt, dass sich die spannungsabhängigen Natriumkanäle für nur 1 ms öffnen. Die Repolarisation der Membran ist die Folge eines gesteigerten Kalium-Ausstroms durch die spannungsabhängigen K^+ -Kanäle, die sich mit einer Verzögerung von 1 ms öffnen. Die K^+ -Ionen strömen rasch aus der Zelle, sodass das Membranpotenzial wieder negativ wird.

Frage 3: Warum bezeichnet man die Funktionsweise von Aktionspotenzialen als „Alles-oder-Nichts-Prinzip“?

Antwort: Aktionspotenziale funktionieren nach dem „Alles-oder-Nichts-Prinzip“, weil es unter normalen Umständen kein teilweises oder unvollständiges Aktionspotenzial gibt. Ein physikalischer oder elektrischer Impuls führt zur Öffnung der Na^+ -durchlässigen Kanäle, aber der Na^+ -Einstrom und die daraus resultierende Depolarisation – Generatorpotenzial genannt – müssen erst einen kritischen Punkt erreichen, bevor das Axon ein Aktionspotenzial auslöst. Dieser kritische Punkt wird Schwellenwert genannt. Erst wenn die Depolarisation der Membran diesen Schwellenwert überschritten hat, feuert die Zelle ein Aktionspotenzial.

Frage 4: Einige spannungsabhängige K^+ -Kanäle bezeichnet man aufgrund des Zeitpunkts, zu dem sie sich während eines Aktionspotenzials öffnen, als verzögerte Gleichrichter. Was würde geschehen, wenn diese Kanäle viel länger bräuchten als normalerweise, um sich zu öffnen?

Antwort: Spannungsabhängige K^+ -Kanäle öffnen sich mit einer Verzögerung von 1 ms nach der Membrandepolarisation. Aufgrund dieser Verzögerung und weil die Kaliumleitfähigkeit das ursprüngliche Membranpotenzial wiederherstellt bzw. gleichrichtet, bezeichnet man diese Leitfähigkeit auch als verzögerten Gleichrichter. Wenn diese Kanäle länger als üblich bräuchten, um sich zu öffnen, würde das Aktionspotenzial verlängert, d. h., es würde länger dauern, um das Membranruhepotenzial wiederherzustellen.

Frage 5: Angenommen, wir hätten Tetrodotoxin (TTX) markiert, sodass es mit einem Mikroskop sichtbar würde. Wenn wir dieses TTX auf ein Neuron auftrügen, welche Teile der Zelle würden dann markiert? Welche Folgen hätte dies für das Neuron?

Antwort: TTX ist ein natürliches Toxin, das die Funktion der spannungsabhängigen Natriumkanäle beeinträchtigt. TTX verstopft die Na^+ -durchlässige Pore, indem es fest an eine spezifische Stelle an der Außenseite des Kanals bindet. TTX blockiert somit vollständig die Erzeugung der Aktionspotenziale an dem betreffenden Neuron. Markiertes TTX ließe sich auf dem Axon der Nervenzelle sichtbar machen, wo sich spannungsabhängige Na^+ -Kanäle konzentrieren.

Frage 6: Wie variiert die Leitungsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials in Abhängigkeit vom Durchmesser der Axone? Warum?

Antwort: Die Leitungsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials hängt davon ab, wie weit sich die Depolarisation vor dem Aktionspotenzial ausbreitet, was wiederum von den physikalischen Eigenschaften der Membran abhängt. Eine positive Ladung kann zwei Wege nehmen: entweder entlang der Innenseite des Axons oder über die Axonmembran hinweg. Wenn das Axon dünn ist und viele offene Membranporen besitzt, fließt mehr Strom über die Membran nach außen und geht verloren. Wenn das Axon dick ist und nur wenige offene Membranporen vorhanden sind, fließt der Strom weitgehend im Innern des Axons entlang. Je weiter sich der Strom entlang des Axons bewegt, desto weiter entfernt vom Aktionspotenzial wird die Membran depolarisiert und desto schneller setzt sich das Aktionspotenzial fort. Folglich ist die Leitungsgeschwindigkeit von Axonen umso höher, je größer der Axondurchmesser ist.

Kapitel 5

Die synaptische Übertragung

Frage 1: Was ist mit gequantelter Freisetzung von Neurotransmittern gemeint?

Antwort: Die kleinste Einheit für die Freisetzung von Neurotransmittern ist der Inhalt eines einzelnen synaptischen Vesikels. Jedes Vesikel enthält mehrere Tausend Transmittermoleküle. Die Gesamtmenge an Transmittermolekülen, die in den synaptischen Spalt ausgeschüttet wird, ist ein Vielfaches dieser Zahl, je nach dem, wie viele Vesikel ihren Inhalt in den synaptischen Spalt freisetzen. Die Amplitude des postsynaptischen EPSPs ist ebenfalls ein Vielfaches der Reaktion auf den Inhalt eines einzelnen Vesikels. Die postsynaptischen EPSPs sind gequantelt, d. h., sie sind Vielfache einer nicht mehr teilbaren Einheit, des Quantums, das die Menge an Transmittermolekülen in einem einzelnen synaptischen Vesikel und die Zahl der postsynaptischen Rezeptoren, die an der Synapse vorhanden sind, widerspiegelt.

Frage 2: Sie stimulieren eine Muskelzelle mit ACh und aktivieren ihre nikotinischen Rezeptoren. In welche Richtung fließt der Strom durch die Rezeptorkanäle, wenn $V_m = -60$ mV; wenn $V_m = 0$ mV; wenn $V_m = 60$ mV? Warum?

Antwort: Nikotinische ACh-Rezeptoren sind sowohl für Natrium als auch für Kalium durchlässig. Wenn V_m bei -60 mV liegt, fließt der Nettostrom durch ACh-abhängige Ionenkanäle nach innen, in Richtung Natriumgleichgewichtspotenzial, was zu einer Depolarisation führt. Liegt V_m bei 60 mV, ist der Nettostrom durch ACh-abhängige Ionenkanäle nach außen, in Richtung Kaliumgleichgewichtspotenzial gerichtet, sodass das Membranpotenzial weniger positiv wird. Der kritische Wert des Membranpotenzials, bei dem der Stromfluss die Richtung wechselt, wird als Umkehrpotenzial bezeichnet. In diesem Fall liegt das Umkehrpotenzial bei 0 mV, weil dies der Wert zwischen Natriumgleichgewichtspotenzial und Kaliumgleichgewichtspotenzial ist. Bei 0 mV gibt es keinen Stromfluss.

Frage 3: In diesem Kapitel haben wir einen GABA-abhängigen Ionenkanal besprochen, der für Cl^- permeabel ist. GABA aktiviert auch einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, den man als GABA_B -Rezeptor bezeichnet. Dieser bewirkt, dass sich kaliumselektive Kanäle öffnen. Welche Auswirkungen hat die Aktivierung des GABA_B -Rezeptors auf das Membranpotenzial?

Antwort: Aktivierte GABA-abhängige Chloridionenkanäle bringen die Membran in Richtung Gleichge-

wichtspotenzial für Cl^- , das bei -65 mV liegt. Wenn das Membranpotenzial bei der Transmitterfreisetzung weniger negativ als -65 mV ist, löst die Aktivierung eine Hyperpolarisation aus. Die Aktivierung von GABA_B -Rezeptoren führt zur Öffnung von kaliumselektiven Kanälen. Infolgedessen bringt die GABA_B -Aktivierung das Membranpotenzial in Richtung Gleichgewichtspotenzial für K^+ , das bei -80 mV liegt. Wenn das Membranpotenzial bei der Transmitterfreisetzung weniger negativ als -80 mV ist, verursacht die Aktivierung eine Hyperpolarisation. Dieser Kanal kann das Neuron auch durch eine Kurzschlusshemmung (*shunting inhibition*) beeinflussen, die bewirkt, dass ein depolarisierender Strom von einer exzitatorischen Synapse entweichen kann. Dies wiederum verringert die Wahrscheinlichkeit eines Aktionspotenzials. Die Aktivität eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors ist jedoch langsamer als die eines GABA-abhängigen Cl^- -Kanals oder einer typischen exzitatorischen Synapse. Daher lösen Neurotransmitter, wenn sie auf G-Protein-gekoppelte Rezeptoren einwirken, auch langsamere, dafür aber länger anhaltende Effekte aus.

Frage 4: Sie sind davon überzeugt, einen neuen Neurotransmitter entdeckt zu haben, und untersuchen seine Wirkungen an einem Neuron. Das Umkehrpotenzial für die physiologische Reaktion, die durch das neue Molekül ausgelöst wird, beträgt -60 mV. Ist dieses Molekül exzitatorisch oder inhibitorisch? Warum?

Antwort: Wenn die neue chemische Substanz ein Umkehrpotenzial von -60 mV hat, ist sie mit großer Wahrscheinlichkeit inhibitorisch. Das Umkehrpotenzial gibt Aufschluss darüber, für welche Ionen die Membran nach der Einwirkung des Neurotransmitters durchlässig ist. Ein Umkehrpotenzial von -60 mV deutet darauf hin, dass der Neurotransmitter Ionenkanäle aktiviert, die zu einer stärkeren Negativierung der Membran führen. Wenn ein Neurotransmitter V_m zu einem Wert hin verschiebt, der negativer ist als der Schwellenwert des Aktionspotenzials, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass das Neuron ein Aktionspotenzial feuert, d. h., die Wirkung des Neurotransmitters ist inhibitorisch.

Frage 5: Der Wirkstoff Strychnin, der aus den Samen eines in Indien natürlich wachsenden Baums isoliert wird und häufig als Rattengift dient, blockiert die Wirkung von Glycin. Ist Strychnin ein Agonist oder ein Antagonist des Glycinrezeptors?

Antwort: Strychnin ist ein Antagonist. Eine leichte Strychninvergiftung verstärkt Reflexe wie das Erschrecken und ähnelt so der Hyperekplexie. Hohe Strychnindosen können die glycinvermittelte Hemmung von

Schaltkreisen in Rückenmark und Stammhirn zerstören. Dies führt zu unkontrollierbaren Krampfanfällen, unwillkürlichen Muskelkontraktionen, Spasmen, Lähmung der Atemmuskulatur und letztendlich zu einem schmerzhaften, qualvollen Tod durch Ersticken.

Frage 6: Wie führt Nervengas zu einer Lähmung der Atemmuskulatur?

Antwort: Nervengas unterbindet die synaptische Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte, indem es das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) hemmt. Wird der Organismus mehrere Sekunden lang ununterbrochen hohen ACh-Konzentrationen ausgesetzt, kommt es zu einer sogenannten *Desensibilisierung*. Obwohl ACh weiterhin vorhanden ist, schließen sich die transmitterabhängigen Kanäle. Normalerweise wird eine Desensibilisierung durch den raschen Abbau von ACh durch AChE verhindert. Wird AChE jedoch durch das Nervengas gehemmt, werden die ACh-Rezeptoren desensibilisiert und die neuromuskuläre Signalübertragung bricht zusammen, was zur Lähmung der Atemmuskulatur führt.

Frage 7: Warum löst eine exzitatorische Synapse auf dem Soma wirksamer im postsynaptischen Neuron Aktionspotenziale aus als eine exzitatorische Synapse an der Spitze eines Dendriten?

Antwort: Der Strom, der an den Stellen des elektrischen Kontakts in die Zelle hineinfließt, muss sich bis in die Initiationszone fortsetzen, und diese Zone muss über den Schwellenwert hinaus depolarisiert werden, bevor ein Aktionspotenzial ausgelöst werden kann. Außerdem nimmt die Depolarisation exponentiell mit

zunehmender Entfernung entlang des Dendriten ab. Folglich hängt die Wirksamkeit einer exzitatorischen Synapse, ein Aktionspotenzial auszulösen, davon ab, wie weit die Synapse von der Initiationszone entfernt ist. Da das Soma näher bei der Initiationszone liegt, ist eine exzitatorische Synapse auf dem Soma in dieser Hinsicht effektiver als eine exzitatorische Synapse an der Spitze eines Dendriten.

Frage 8: Welche Schritte führen zu einer verstärkten Erregbarkeit in einem Neuron, wenn NA präsynaptisch freigesetzt wird?

Antwort: Die präsynaptische Freisetzung von NA löst in der Zelle eine Kaskade biochemischer Ereignisse aus:

- 1) Der an einen β -Rezeptor gebundene NA-Rezeptor aktiviert ein G-Protein in der Membran;
- 2) Das G-Protein aktiviert das Enzym Adenylatcyclase;
- 3) Adenylatcyclase wandelt Adenosintriphosphat (ATP) in den Second Messenger cAMP um;
- 4) cAMP aktiviert das Protein Kinase;
- 5) Durch Phosphorylierung bewirkt Kinase, dass sich eine besondere Art von Kaliumkanal in der Dendritenmembran schließt.

Die Abnahme der K^+ -Leitfähigkeit bewirkt kaum eine Veränderung des Membranpotenzials, aber sie erhöht den Widerstand der Dendritenmembran und dadurch gleichzeitig die Längskonstante. Dadurch wird die Reaktion einer schwachen oder weit entfernten exzitatorischen Synapse verstärkt, d. h., die Zelle wird erregbarer. Dieser Effekt kann länger anhalten als der Transmitter selbst vorhanden ist.

Kapitel 6

Neurotransmittersysteme

Frage 1: Wenn Sie sowohl in das präsynaptische als auch in das postsynaptische Neuron eine Elektrode einführen, wie stellen Sie fest, ob die Synapse zwischen diesen Neuronen chemisch oder elektrisch ist?

Antwort: Die beiden Mikroelektroden, die im präsynaptischen und postsynaptischen Neuron platziert werden, zeigen unterschiedliche Ergebnisse, je nach dem, ob es sich um eine elektrische oder eine chemische Signalübertragung handelt. Bei der elektrischen Übertragung zeigen die beiden Elektroden identische oder ähnliche Veränderungen der elektrischen Aktivität, d. h., das Aktionspotenzial im präsynaptischen Neuron kann ein Aktionspotenzial im postsynaptischen Neuron auslösen. Chemisch vermittelte Synapsen funktionieren anders. Ein Aktionspotenzial im präsynaptischen Neuron führt zu Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt, und die postsynaptische Membran reagiert auf den Neurotransmitter mit einer Änderung ihrer Leitfähigkeit, nicht aber mit einem Aktionspotenzial. Ein Aktionspotenzial wird im postsynaptischen Neuron einer chemisch vermittelten Synapse nur dann ausgelöst, wenn das gesamte Neuron ausreichend depolarisiert ist. Dieses Aktionspotenzial wäre in einem postsynaptischen Dendriten oder Zellkörper jedoch nicht erkennbar; dazu müssten Sie Messungen im Axon des postsynaptischen Neurons vornehmen.

Frage 2: Nennen Sie die Voraussetzungen, anhand derer man feststellt, ob eine chemische Substanz als Neurotransmitter dient. Mit welchen verschiedenen experimentellen Herangehensweisen lässt sich zeigen, ob ACh die Voraussetzungen für einen Neurotransmitter an der neuromuskulären Endplatte erfüllt?

Antwort: Um als Neurotransmitter zu gelten, muss ein Molekül drei Kriterien erfüllen:

- 1) Das Molekül muss im präsynaptischen Neuron synthetisiert und gespeichert werden.
- 2) Das Molekül muss nach einer Stimulation aus der präsynaptischen Axonterminale freigesetzt werden.
- 3) Bei experimenteller Applikation muss das Molekül eine Reaktion in der postsynaptischen Zelle hervorrufen, die der Reaktion entspricht, welche bei der natürlichen Freisetzung des Neurotransmitters durch das präsynaptische Neuron entsteht. Mithilfe der Immunocytochemie lassen sich bestimmte Moleküle lokalisieren, und die *In-situ*-Hybridisierung zeigt, wo mRNA-Transkripte für bestimmte

Proteine vorhanden sind. Diese Methoden eignen sich, um das Vorhandensein von ACh in der präsynaptischen Terminale an der neuromuskulären Endplatte nachzuweisen. Sinnvoll wäre auch der Nachweis des Enzyms, das den potenziellen Transmitter synthetisiert.

Frage 3: Welche drei Methoden gibt es, mit deren Hilfe man zeigen kann, dass der Rezeptor eines Neurotransmitters in einem bestimmten Neuron synthetisiert wird oder lokalisiert ist?

Antwort: Um den Rezeptor eines Neurotransmitter zu untersuchen, werden drei Methoden verwendet: 1) Die neuropharmakologische Analyse der synaptischen Übertragung, 2) Ligandenbindungsverfahren und 3) die molekulare Analyse von Rezeptorproteinen. Neuropharmakologische Analysen untersuchen die Wirkweisen verschiedener Substanzen. Mithilfe von Ligandenbindungsverfahren lassen sich Rezeptoren lokalisieren, indem Liganden, die an diese Rezeptoren binden, markiert werden. Ein Ligand für einen Rezeptor kann ein Agonist, ein Antagonist oder der chemische Neurotransmitter selbst sein. Die molekulare Analyse von Rezeptorproteinen untersucht Proteinmoleküle und die Untereinheiten, die die Transmitterrezeptoren bilden, etwa transmitterabhängige Ionenkanäle und G-Proteingekoppelte Rezeptoren. Mithilfe dieser Methode lassen sich außerdem die Gene untersuchen, die diese Proteine codieren, ebenso die Folgen, die eine Manipulation der Gene oder Genprodukte haben kann.

Frage 4: Vergleichen Sie die Eigenschaften von a) AMPA und NMDA-Rezeptoren, b) GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren.

Antwort: a) AMPA und NMDA sind Subtypen von glutamatabhängigen Rezeptoren; zwar werden beide durch Glutamat aktiviert, aber der Wirkstoff AMPA wirkt nur auf den AMPA-Rezeptor und der Wirkstoff NMDA nur auf den NMDA-Rezeptor. AMPA und NMDA sind chemische Agonisten, die verwendet werden, um die Subtypen von glutamatabhängigen Rezeptoren zu unterscheiden. Der Antagonist für AMPA ist CNQX und der für NMDA ist AP5; diese Antagonisten können Rezeptorsubtypen aufgrund geringfügiger Abweichungen ihrer Proteinstruktur ebenfalls unterscheiden. Eine wichtige Eigenschaft des NMDA-Rezeptors ist, dass er nur dann aktiv ist, wenn Glutamat vorhanden *und* das postsynaptische Neuron ausreichend depolarisiert ist.

b) GABA_A und GABA_B sind Subtypen von GABA-abhängigen Rezeptoren; zwar reagieren beide auf GABA, aber Muscimol ist der Agonist für den GABA_A-Re-

zeptor, und Baclofen ist der Agonist für den GABA_B-Rezeptor. Der Antagonist für GABA_A ist Bicucullin, während der Antagonist für GABA_B Phaclofen ist.

Frage 5: Die synaptische Hemmung ist ein wichtiges Merkmal für die Verschaltungen in der Hirnrinde. Wie können Sie feststellen, ob GABA oder Glycin oder beide oder keines von beiden als inhibitorischer Neurotransmitter in der Hirnrinde fungiert?

Antwort: Die synaptische Hemmung zeigt sich an inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen im postsynaptischen Neuron einer inhibitorischen Synapse. Um festzustellen, ob GABA oder Glycin oder beide inhibitorische Neurotransmitter sind, könnten Sie an einem *In-vitro*-Präparat die inhibitorischen postsynaptischen Potenziale (IPSP) messen, die durch die Einwirkung von GABA oder Glycin ausgelöst werden. Sie könnten außerdem die postsynaptischen Rezeptoren untersuchen. Sowohl GABA- als auch Glycin-Rezeptoren bilden einen Chloridkanal, der, wenn er sich öffnet, zur Hyperpolarisation der postsynaptischen Zelle beiträgt, wodurch die Wahrscheinlichkeit sinkt, dass das Neuron ein Aktionspotenzial feuert.

Frage 6: Glutamat aktiviert eine Reihe verschiedener metabotroper Rezeptoren. Wenn einer der Subtypen aktiviert wird, kommt es zu einer *Hemmung* der cAMP-Synthese. Die Aktivierung eines zweiten Subtyps führt zur *Aktivierung* der Proteinkinase C. Formulieren Sie die Mechanismen für diese beiden unterschiedlichen Auswirkungen.

Antwort: Der Subtyp des metabotropen Glutamatrezeptors, der die cAMP-Synthese hemmt, kann das inhibitorische G-Protein G_i aktivieren. Dieser Mechanismus wird von dem Noradrenalin-Rezeptor-Subtyp α₂ verwendet, der die Adenylatcyclase und damit die cAMP-Synthese hemmt. Der andere Subtyp des metabotropen Glutamatrezeptors aktiviert möglicherweise ein G-Protein, das das Enzym Phospholipase C (PLC)

stimuliert. PLC spaltet das in der Plasmamembranen enthaltene Phosphatidylinositoldiphosphat PIP₂ in zwei Teile: Diacylglycerin (DAG) und Inositoltriphosphat (IP₃). DAG verbleibt in der Membranschicht und aktiviert das nachgeschaltete Enzym Proteinkinase C (PKC). (IP₃ diffundiert dagegen und bewirkt so, dass die Organellen ihre Calciumvorräte freisetzen).

Frage 7: Kommen Konvergenz und Divergenz der Wirkungen von Neurotransmittern in einzelnen Neuronen vor?

Antwort: Divergierende Effekte von Neurotransmittern bezeichnen eine Vielzahl von Auswirkungen, die ein einzelner Neurotransmitter erzielen kann, weil er auf viele verschiedene Rezeptorsubtypen in postsynaptischen Neuronen einwirkt. Divergenz kann in einer einzelnen Zelle auftreten, die über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit zwei oder mehr intrazellulären Funktionen verfügt. Potenziell kann Divergenz aber auch in einzelnen Neuronen auftreten, die verschiedene Rezeptortypen in unterschiedlichen Nervenzellteilen aufweisen. Von Konvergenz spricht man, wenn verschiedene Transmitter gemeinsam auf dasselbe Effektorsystem einwirken. Eine solche Konvergenz kann in einer einzelnen Zelle auf der Ebene des G-Proteins, der Second-Messenger-Kaskade oder beim jeweiligen Ionenkanaltyp auftreten. Neuronen können divergente und konvergente Signalsysteme integrieren, sodass eine komplexe Karte chemischer Wirkungen entsteht.

Frage 8: Ca²⁺-Ionen betrachtet man als Second Messenger. Warum?

Antwort: Ca²⁺-Ionen werden deshalb als Second Messenger betrachtet, weil eine Erhöhung der Ca²⁺-Konzentrationen im Cytosol weitreichende und langfristige Effekte auf das Neuron haben kann. Einer dieser Effekte ist die Aktivierung des Enzyms Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase (CaMK), das u.a. an den molekularen Mechanismen des Gedächtnisses beteiligt ist.

Kapitel 7

Die Struktur des Nervensystems

Frage 1: Liegen die Spinalganglien im Zentralnervensystem oder im peripheren Nervensystem?

Antwort: Die somatosensorischen Neuronen sammeln Informationen von Haut, Muskeln und Gelenken und treten über die Hinterwurzel in das Rückenmark ein, wo sie Synapsen mit Neuronen im Hinter- und Vorderhorn bilden. Die Zellkörper dieser Neuronen liegen außerhalb des Rückenmarks in Gruppen zusammengefasst, die als Spinalganglien bezeichnet werden. Die Spinalganglien liegen im peripheren Nervensystem (PNS), weil sie sich außerhalb des Rückenmarks befinden. Außerdem stammen die Spinalganglien wie alle Neuronen, deren Zellkörper im PNS liegen, von der embryonalen Neuralleiste ab. Die Neuronen des Zentralnervensystems (ZNS) gehen dagegen aus dem Neuralrohr hervor.

Frage 2: Stammt die Myelinscheide der Axone der Sehnerven von den Schwannzellen oder von der Oligodendroglia? Warum?

Antwort: Die Retina und der Sehnerv sind Teil des ZNS, da sie aus dem Neuralrohr hervorgehen. Wie wir wissen, wird Myelin im ZNS von Oligodendrogliazellen und im PNS von Schwannzellen gebildet. Daher wird der Sehnerv von den Oligodendrogliazellen mit Myelin versorgt.

Frage 3: Stellen Sie sich vor, Sie seien ein Neurochirurg und wollten einen Tumor entfernen, der tief im Innern des Gehirns liegt. Die obere Schädeldecke wurde bereits entfernt. Was befindet sich jetzt zwischen Ihnen und dem Gehirn? Welche Schichten müssen durchtrennt werden, bis Sie den Liquorraum erreichen?

Antwort: Folgende Schichten liegen zwischen dem Chirurgen und dem Gehirn: Zunächst die äußerste Deckschicht, die weiße, gefäßlose Harte Hirnhaut (Dura mater), dann die Spinnenhaut (Arachnoidea mater encephali) und schließlich die Weiche Hirnhaut (Pia mater). Die Dura mater bildet eine feste, unelastische Tasche, die das Gehirn und das Rückenmark umgibt. Um freie Sicht auf das Gehirn zu bekommen, muss diese Schicht retrahiert werden. Die Arachnoidea liegt direkt unter der Dura und ist nur durch einen Zwischenraum von der Pia mater getrennt. Dieser sogenannte Subarachnoidalraum ist mit einer farblosen, salzhaltigen Flüssigkeit gefüllt, die als Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit bzw. Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) oder Liquor bezeichnet wird.

Frage 4: Was geschieht mit dem Gewebe, das sich aus dem embryonalen Neuralrohr beziehungsweise der Neuralleiste ableitet?

Antwort: Das gesamte ZNS entwickelt sich aus den Wänden des Neuralrohrs, das anfangs nur eine flache Ektoderm-Platte ist, in der sich eine Furche, die Neuralrinne, bildet. Die Wände dieser Neuralrinne, die als Neuralwülste bezeichnet werden, wachsen zusammen, sodass das Neuralrohr entsteht. An jeder Seite des Neuralrohrs befinden sich Ausbuchtungen mit neuronalen Vorläuferzellen. Aus diesen Neuralleisten entwickelt sich das gesamte PNS.

Frage 5: Nennen Sie die drei Hauptteile des Rautenhirns. Welche davon gehören auch zum Hirnstamm?

Antwort: Die drei wichtigsten Strukturen des Rautenhirns sind das Kleinhirn (Cerebellum), die Brücke (Pons) und die Medulla oblongata. Kleinhirn und Brücke entwickeln sich aus der rostralen Hälfte des Rautenhirns (dem sogenannten Metencephalon), während sich die Medulla aus der caudalen Hälfte (dem Myelencephalon oder Nachhirn) entwickelt. Der Hirnstamm im physiologischen Sinn umfasst u.a. auch die Medulla und die Brücke.

Frage 6: Wo wird der Liquor erzeugt? Welchen Weg nimmt der Liquor, bevor er vom Blut aufgenommen wird? Nennen Sie die Teile des ZNS, die der Liquor auf seinem Weg vom Gehirn zum Blut durchströmt.

Antwort: Der Liquor wird in einem besonderen Gewebe in den lateralen Ventrikeln der beiden Großhirnhälften produziert, das als Adergeflecht (*Plexus choroideus*) bezeichnet wird. Der Liquor fließt von dem Ventrikelpaar im Großhirn durch eine Reihe unpaariger Ventrikel in Thalamus, Mittelhirn und Hirnstamm sowie den Spinalkanal. Das Äußere des Gehirns ist ebenfalls von Liquor umgeben: Das Gehirn schwimmt gewissermaßen in dieser Flüssigkeit. Der Liquor verlässt das Ventrikelsystem und gelangt durch kleine Öffnungen an der Basis des Kleinhirns in den Subarachnoidalraum, wo er durch Arachnoidalzotten ins Blut absorbiert wird.

Frage 7: Welche drei Merkmale sind für die Struktur der Großhirnrinde charakteristisch?

Antwort: Die Großhirnrinde zeigt bei allen Wirbeltieren drei übereinstimmende Merkmale. Erstens sind die Zellkörper der Cortexneuronen grundsätzlich in Schichten angeordnet, die parallel zur Gehirnoberfläche liegen. Zweitens ist die Neuronenschicht, die der Oberfläche am nächsten liegt, durch einen Bereich von der Pia mater getrennt, der keine Nervenzellkörper ent-

hält und als Molekularschicht bzw. *Schicht I* bezeichnet wird. Drittens gibt es mindestens eine Schicht mit Pyramidenzellen, deren große Dendriten (sogenannte *apikale Dendriten*) nach oben bis in die Schicht I ziehen,

wo sie vielfache Verzweigungen bilden. Diese charakteristische Cytoarchitektur unterscheidet die Großhirnrinde von den Kerngebieten des basalen Vorderhirns oder vom Thalamus.

Kapitel 8

Die chemischen Sinne

Frage 1: Die meisten Geschmacksrichtungen sind eine Kombination aus den fünf grundlegenden Geschmacksrichtungen. Welche weiteren sensorischen Faktoren können zu den spezifischen Empfindungen beitragen, die ein bestimmtes Nahrungsmittel hervorruft?

Antwort: Der Geschmack eines jeden Nahrungsmittels ist einzigartig, da er durch eine bestimmte Kombination aus den fünf grundlegenden Geschmackskategorien zustande kommt. Um den charakteristischen Geschmack eines Nahrungsmittels zu erkennen, kombiniert das Gehirn die sensorischen Informationen aus seinem Geschmack, seinem Geruch, seiner Konsistenz, seiner Temperatur sowie – etwa bei sehr scharfen Speisen – seinen schmerzauslösenden Eigenschaften.

Frage 2: Die Transduktion von salzigem Geschmack wird teilweise durch einen Na^+ -permeablen Kanal bewerkstelligt. Warum würde ein Membrankanal, der für Zucker permeabel ist, für die Transduktion von süßem Geschmack wenig geeignet sein?

Antwort: Der Geschmack von Salz entspricht im Wesentlichen dem Geschmack des Na^+ -Kations, daher ist ein Na^+ -permeabler Kanal ein effizientes Mittel, um den Salzgeschmack zu identifizieren. Süßer Geschmack dagegen entsteht aus vielen verschiedenen süßen Geschmacksstoffen mit unterschiedlichen chemischen Verbindungen, von denen manche natürlich, andere künstlich sind. Es müsste viele verschiedene Zuckerpermeable Membrankanäle geben, um zu erreichen, was zwei Vertretern der T1R-Rezeptorfamilie (T1R2 und T1R3) auf sehr effiziente Weise gelingt. Viele verschiedene chemische Verbindungen können diese Rezeptoren so stimulieren, dass ein Geschmack als süß wahrgenommen wird.

Frage 3: Chemische Verbindungen mit süßem, bitterem und Umamigeschmack aktivieren die gleichen intrazellulären Signalmoleküle. Erklären Sie, wie das Nervensystem unter dieser Voraussetzung den Geschmack von Zuckern, Alkaloiden und Aminosäuren unterscheiden kann.

Antwort: Süße, bittere und Aminosäuren-Geschmacksstoffe binden direkt an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, d. h., alle drei verwenden genau die gleichen Second-Messenger-Wege, um Signale an die afferenten Axone weiterzuleiten. Jedoch werden diese drei grundlegenden Geschmacksrezeptoren in verschiedenen Geschmackszellen exprimiert. Jede Geschmackszelle

exprimiert nur eine Klasse von Geschmacksrezeptorproteinen und ist mit spezifischen Geschmacksaxonen verbunden, die nur für einen bestimmten Typ von Geschmackszelle Informationen erhalten. Die Geschmacksaxone leiten Informationen über Umami, Süße oder Bitterkeit unabhängig voneinander an das Gehirn weiter. Die Aktivität verschiedener Geschmacksaxone spiegelt lediglich die chemische Empfindlichkeit der jeweiligen Geschmackszellen wider, von denen sie Signale erhalten. Das Nervensystem unterscheidet den Geschmack von Zuckern, Alkaloiden und Aminosäuren, weil die Informationen für jeden Geschmack auf unterschiedlichen Leitungsbahnen übermittelt werden.

Frage 4: Warum hängt die Größe des Riechepithels eines Tieres (und damit die Anzahl der Rezeptorzellen) mit seiner Fähigkeit zusammen, Gerüche genau zu erkennen?

Antwort: Das Riechepithel ist eine dünne Zellschicht, die sich ganz oben in der Nasenhöhle befindet. Beim Riechen gelangt Luft in die Nasenhöhle, und ein geringer Teil davon streicht über das Riechepithel und löst Geruchseindrücke aus. Die Größe des Riechepithels variiert von Tier zu Tier. So beträgt die Oberfläche des Riechepithels von Hunden mehr als 170 cm^2 , die des Menschen dagegen nur 10 cm^2 . Außerdem verfügen Hunde über 100-mal mehr Rezeptoren pro Quadratzentimeter als der Mensch. Aufgrund der großen Oberfläche und Rezeptordichte ihres Riechepithels können Hunde an einem Ort auch geringfügige Mengen an Molekülen von jemandem aufnehmen (und erkennen), der Stunden zuvor dort vorbeigekommen ist. Damit der Mensch bestimmte Gerüche wahrnimmt, sind normalerweise viel höhere Molekülkonzentrationen erforderlich.

Frage 5: Rezeptorzellen des Geschmacks- und des Geruchssystems durchlaufen einen beständigen Zyklus aus Wachstum, Reifung und Tod. Deshalb müssen die Verknüpfungen, die sie mit dem Gehirn bilden, ebenfalls dauernd erneuert werden. Formulieren Sie einen Mechanismus, mit dem es möglich ist, die Erneuerung der Verknüpfungen auf eine spezifische Weise zu bewerkstelligen, und das andauernd während eines ganzen Lebens.

Antwort: Die neuen Verknüpfungen folgen möglicherweise einem chemischen Pfad, den die sterbenden Zellen hinterlassen haben. Darüber hinaus könnten die Verknüpfungen einem chemischen Gradienten folgen, der durch Substanzen entsteht, die aus den Zielstrukturen diffundieren. Verschiedene chemische Verbin-

dungen spezifizieren möglicherweise unterschiedliche Ziele. Muster neuronaler Entladung könnten die sich erneuernden Leitungsbahnen ebenfalls beeinflussen, d. h., die neuen Axone zielen möglicherweise auf Strukturen mit ähnlichen Mustern elektrischer Aktivität.

Frage 6: Wenn das Riechsystem eine bestimmte Art von räumlicher Kartierung besitzt, um bestimmte Gerüche zu codieren, wie kann dann das übrige Gehirn diese Karte lesen?

Antwort: Das übrige Gehirn sucht nicht nach räumlichen Mustern von olfaktorischen Reizen, weil die olfaktorische Lokalisation relativ ungenau ist, aber das Gehirn verwendet möglicherweise neuronale Geruchskarten, um zwischen chemischen Verbindungen zu unterscheiden. Es könnte sein, dass räumliche Karten schlichtweg einen Mechanismus darstellen, um geeignete Verknüpfungen zwischen verwandten Neuronengruppen zu bilden, und dass sie sonst keine funktionale Bedeutung haben.

Kapitel 9

Das Auge

Frage 1: Welche physikalische Eigenschaft des Lichts hängt am stärksten mit der Farbwahrnehmung zusammen?

Antwort: Licht ist elektromagnetische Strahlung, die drei Eigenschaften besitzt: Wellenlänge, Frequenz und Amplitude. Die Wellenlänge hängt stark mit der Farbwahrnehmung zusammen, weil Wellenlängen von 400–700 nm für das bloße menschliche Auge sichtbar sind. Innerhalb dieses sichtbaren Spektrums werden die verschiedenen Wellenlängen als unterschiedliche Farben wahrgenommen.

Frage 2: Nennen Sie acht Strukturen im Auge, die das Licht passiert, bevor es auf die Photorezeptoren trifft!

Antwort: Die acht Strukturen im Auge, die das Licht passiert, bevor es auf die Photorezeptoren fällt, sind die Hornhaut (Cornea), das Kammerwasser, die Linse, der Glaskörper, die Ganglienzellschicht, die innere plexiforme Schicht, die innere Körnerschicht und die äußere plexiforme Schicht.

Frage 3: Warum ist eine Taucherbrille für die klare Sicht unter Wasser notwendig?

Antwort: Die Brechkraft der Hornhaut hängt von der Abbremsung des Lichts an der Grenzfläche zwischen Luft und Hornhaut ab. Wird Luft durch ein Medium wie Wasser ersetzt, in dem sich Licht ungefähr mit der gleichen Geschwindigkeit bewegt wie im Auge, geht die Brechkraft der Hornhaut verloren. Wenn Sie unter Wasser die Augen öffnen, ist die Brechkraft der Grenzschicht zwischen Wasser und Hornhaut stark eingeschränkt, wodurch Sie nur verschwommene Umrisse wahrnehmen können. Eine Taucherbrille stellt die Luft-Hornhaut-Grenzschicht und damit auch die Brechkraft der Hornhaut wieder her.

Frage 4: Was ist Myopie und wie kann man sie korrigieren?

Antwort: Myopie oder Kurzsichtigkeit tritt auf, wenn der Augapfel zu lang ist. Parallele Strahlen von einer entfernten Lichtquelle, die durch Hornhaut und Linse gebrochen werden, treffen normalerweise genau auf der Netzhaut zusammen. Ist der Augapfel jedoch zu lang, werden die einfallenden Lichtstrahlen *vor* der Netzhaut gebündelt, wodurch auf der Netzhaut anstelle eines Lichtpunktes ein verschwommener Fleck erscheint. In diesem Fall ist die Brechung durch Hornhaut und Linse zu hoch, als dass entfernte Punkte fokussiert werden

können. Daher müssen bei Kurzsichtigkeit konkave Linsen verwendet werden, um die Bildebene zur Netzhaut hin zu verschieben.

Frage 5: Nennen Sie drei Gründe, warum die Sehschärfe am höchsten ist, wenn Bilder auf die Fovea fallen!

Antwort: Aus folgenden Gründen ist die Sehschärfe am höchsten, wenn Bilder auf die Fovea fallen: 1) Die Sehschärfe ist umso besser, je niedriger das Verhältnis von Photorezeptoren zu Ganglienzellen ist. Die Ganglienzellen in der Fovea erhalten von verhältnismäßig wenigen Photorezeptoren Informationen, und dieses niedrige Verhältnis sorgt für eine maximale Sehschärfe. 2) Die grubenartige Erscheinung der Fovea entsteht durch die seitliche Verlagerung der Ganglienzellschicht und der inneren Körnerschicht oberhalb der Photorezeptoren. Das Licht kann auf diese Weise direkt auf die Photorezeptoren treffen, ohne die anderen Zellen der Netzhaut durchdringen zu müssen, die das Licht streuen und das Bild verschleiern könnten. 3) Das Gesichtsfeld wird durch die retinalen Ausgangssignale nicht einheitlich abgebildet; vielmehr ist der foveale Bereich im „neuronalen Raum“ überrepräsentiert. Die Signale von den einzelnen Zapfen in der Fovea werden in einem größeren Bereich im Gehirn verarbeitet als der Input von Photorezeptoren in der peripheren Netzhaut. Diese Spezialisierung trägt zu der hohen Sehschärfe beim zentralen Sehen bei.

Frage 6: Wie ändert sich das Membranpotenzial als Reaktion auf einen Lichtpunkt im Zentrum des rezeptiven Feldes bei einer ON-Bipolarzelle und einer OFF-Zentrum-Ganglienzelle? Warum?

Antwort: Photorezeptoren hyperpolarisieren als Reaktion auf Licht, was zur Folge hat, dass sie an der Verbindung zu Bipolarzellen weniger Neurotransmitter freisetzen. ON-Zentrum-Bipolarzellen depolarisieren als Reaktion auf Licht im Zentrum des rezeptiven Feldes. Damit reagieren sie auf die geringere Freisetzung von Glutamat an der Verbindung von Photorezeptor und Bipolarzelle. OFF-Zentrum-Ganglienzellen hyperpolarisieren als Reaktion auf Licht im Zentrum des rezeptiven Feldes. Diese Ganglienzellen erhalten direkte Signale aus OFF-Zentrum-Bipolarzellen.

Frage 7: Was passiert in der Netzhaut bei Dunkeladaptation? Warum kann man nachts keine Farben sehen?

Antwort: Die Anpassung an die Dunkelheit wird Dunkeladaptation genannt. Diese Fähigkeit beruht darauf, dass die Netzhaut zwei funktionelle Systeme besitzt, die an unterschiedliche Lichtbedingungen angepasst sind: Zapfen funktionieren am besten bei starkem Lichteinfall, Stäbchen am besten bei geringem Lichteinfall.

Beim Übergang vom Tageslichtsehen zum Nachtsehen muss sich die Netzhaut erst an die Dämmerung und schließlich an die Dunkelheit gewöhnen, bevor das Empfindlichkeitsmaximum der Stäbchen erreicht ist. Die Dunkeladaptation ist ein biochemischer Prozess, bei dem das Photopigment der Stäbchen, Rhodopsin, das durch Licht „gebleicht“ wird, regeneriert. Der funktionelle Schaltkreis der Netzhaut passt sich der Regeneration von Rhodopsin ebenfalls an. Den Ganglienzellen stehen Informationen von mehr Stäbchen zur Verfügung. Die Regeneration von ungebleichtem Rhodopsin und die daraus resultierenden Veränderungen im funktionellen Schaltkreis dauern ca. 20 bis 25 Minuten. Bei Dunkelheit ist es kaum möglich, Farbunterschiede wahrzunehmen, da die Zapfen, die über drei Photopigmente mit unterschiedlicher spektraler Empfindlichkeit verfügen, nicht aktiv sind. Nur die Zapfen ermöglichen die Farbwahrnehmung. Bei schwachem Lichteinfall sind dagegen nur die Stäbchen aktiv, und sie enthalten nur ein Photopigment. Das Empfindlichkeitsmaximum von Rhodopsin liegt bei 500 nm.

Frage 8: In welcher Hinsicht ist die Netzhautinformation *keine* gute Reproduktion des visuellen Bildes, das auf die Netzhaut fällt?

Antwort: Das Auge arbeitet zwar wie ein Fotoapparat, aber die Netzhaut funktioniert nicht wie ein Film. Die Netzhaut ist Teil des Gehirns. Sie leistet keine originalgetreue Wiedergabe der Lichtintensität. Vielmehr findet aufgrund der Verknüpfungen zwischen den Netzhautneuronen hier bereits eine Informationsverarbeitung statt, noch bevor die visuellen Signale den Rest des Gehirns erreichen.

Frage 9: Frühe Symptome der Retinitis pigmentosa sind u.a. der Verlust des peripheren Sehens und Nachtblindheit. Der Verlust welcher Zelltypen kann zu solchen Symptomen führen?

Antwort: Für das Nachtsehen sind die Stäbchen zuständig. Durch eine Degeneration der Stäbchen können die frühen Symptome der Retinitis pigmentosa – Tunnelblick und beginnende Nachtblindheit – ausgelöst werden.

Kapitel 10

Das zentrale visuelle System

Frage 1: Nach einem Fahrradunfall sind Sie beunruhigt, weil Sie in der linken Gesichtsfeldhälfte nichts sehen können. An welcher Stelle wurde die retinofugale Bahn unterbrochen?

Antwort: Läsionen der retinofugalen Projektion vom Auge über das Corpus geniculatum laterale (CGL) zur Sehrinde können spezifische Sehstörungen verursachen, die vom genauen Ort der Schädigung abhängen. Der Fahrradunfall hat zu einer Transektion des rechten Tractus opticus geführt, was den Ausfall des linken Gesichtsfeldes – betrachtet durch jedes der beiden Augen – zur Folge hat. Axone aus dem nasalen Bereich der Netzhaut des linken Auges und dem temporalen Bereich des rechten Auges wurden beschädigt. Dagegen würde eine Durchtrennung des rechten Sehnervs zur Erblindung auf dem rechten Auge führen, da sowohl nasale als auch temporale Axone, die das rechte Auge verlassen, beschädigt würden. An dieser Stelle zieht keines der Axone im Sehnerv auf die gegenüberliegende Hälfte des Gehirns. Das Kreuzen, die Decussatio, findet an der Sehnervenkreuzung, dem Chiasma opticum statt, die zwischen Sehnerv und Tractus opticus liegt.

Frage 2: Woher stammt der größte Input in das linke CGL?

Antwort: Das linke CGL empfängt von der Netzhaut Informationen über das rechte Gesichtsfeld. Die Neuronen des linken CGL erhalten afferente Signale aus den Ganglienzellen der Netzhaut in der nasalen Hälfte der rechten Netzhaut und der temporalen Hälfte der linken Netzhaut. Im linken CGL bilden die Axone des linken (ipsilateralen) Auges Verbindungen mit Zellen der Schichten 2, 3 und 5 aus, während die Axone des rechten (kontralateralen) Auges Verbindungen mit den Zellen der Schichten 1, 4 und 6 ausbilden.

Frage 3: Eine Erkrankung hat einen Teil des CGL beschädigt. Sie können beim Blick durch das rechte Auge in der rechten Gesichtsfeldhälfte keine Farben mehr wahrnehmen. Welche Schicht(en) des CGL wurde(n) beschädigt?

Antwort: Es wurden koniozelluläre Neuronen im linken CGL beschädigt, möglicherweise auch einige parvozelluläre Neuronen, die kontralaterale Netzhautprojektionen erhalten. Zusätzlich zu den Neuronen in den sechs Hauptschichten des CGL (die Schichten 1–6) gibt es ventral zu jeder Schicht zahlreiche winzige Neuronen in den sogenannten koniozellulären Schichten. Die

Zellen dieser Schichten erhalten Signale aus den nonM-nonP-Ganglienzellen der Netzhaut und verfügen über receptive Felder mit Zentrum-Umfeld-Struktur, die entweder Hell-Dunkel- oder Gegenfarbellen sind. Wenn Sie im rechten Gesichtsfeld keine Farben mehr sehen können, bedeutet das, dass die Gegenfarbellen der koniozellulären Schichten des linken CGL beschädigt sind. Einige parvozelluläre Neuronen zeigen ebenfalls Merkmale von Gegenfarbellen.

Frage 4: Listen Sie die Stationen der Verbindungen auf, die einen Zapfen in der Netzhaut mit einer Blobzelle im striären Cortex verbinden!

Antwort: Es gibt drei parallele Leitungsbahnen, die die Netzhaut mit dem striären Cortex verbinden; die magnozellanäre, parvozelluläre und koniozelluläre Bahn, aber nur die parvozelluläre und die koniozelluläre Bahn erhalten Signale von den Zapfen und sind empfindlich gegenüber unterschiedlichen Wellenlängen. Die parvozelluläre Bahn beginnt mit P-Ganglienzellen der Netzhaut, von wo aus Axone zu den parvozellulären Schichten des CGL ziehen. Diese CGL-Neuronen ziehen zur IVC β -Lage der IVC-Schicht des striären Cortex, die wiederum zu Blobzellen projiziert. Die koniozelluläre Bahn beginnt mit nonM-nonP-Ganglienzellen, die zu den koniozellulären Schichten im CGL projizieren, welche wiederum zu den Blobzellen der Schichten II und III des striären Cortex projizieren.

Frage 5: Wie werden receptive Felder an den synaptischen Schaltstellen, die eine M-Ganglienzelle der Netzhaut mit einem Neuron in der Schicht IVB des striären Cortex verbinden, umgewandelt?

Antwort: Die magnozellanäre Bahn beginnt bei den M-Ganglienzellen der Netzhaut, die über große, monokuläre receptive Felder mit Zentrum-Umfeld-Struktur verfügen. Diese Zellen projizieren in magnozellanäre Schichten des CGL, die ebenfalls große, monokuläre receptive Felder mit Zentrum-Umfeld-Struktur haben. Die magnozellanären CGL-Schichten projizieren in die Schicht IVC α der primären Sehrinde, die ihrerseits in die Schicht IVB projiziert. Die Pyramidenzellen der IVB-Schicht haben binokuläre receptive Felder, die eher länglich als rund sind. Diese rezeptiven Felder sind entweder einfach oder komplex. Viele sind orientierungsselektiv und richtungsselektiv, aber nicht empfindlich für unterschiedliche Wellenlängen.

Frage 6: Welche Bahn, magnozellanär oder der parvozellulär, stellt den größeren Anteil des Inputs zum striären Cortex? Welche Merkmalsanalysen werden durch diese beiden Bahnen ermöglicht?

Antwort: Der größere Inputanteil stammt aus der parvozellulären Bahn. Zu dieser Bahn gehören Neuronen mit tonischen Reaktionen und kleinen rezeptiven Feldern sowie kaum richtungsselektive Neuronen. Die parvozelluläre Bahn beginnt mit den P-Ganglienzellen der Netzhaut, die in die parvozellulären Schichten des CGL projizieren, welche wiederum Axone zur Schicht IVC β in der primären Sehrinde senden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Bahn an der Analyse von Objektformen beteiligt ist. Die magnozelluläre Bahn enthält Neuronen mit phasischen Reaktionen und großen rezeptiven Feldern sowie den größten Anteil an richtungsempfindlichen Neuronen. Die magnozelluläre Bahn beginnt bei den M-Ganglienzellen der Netzhaut, die in die magnozellulären Schichten des CGL projizieren, welche wiederum Axone zur Schicht IVC α in der primären Sehrinde senden. Man nimmt an, dass diese Bahn an der Analyse von Objektbewegung und indirekt an der Steuerung von motorischen Abläufen beteiligt ist.

Frage 7: Was ist mit der Parallelverarbeitung im visuellen System gemeint? Nennen Sie zwei Beispiele!

Antwort: Die Anatomie und Physiologie der zentralen Sehbahn von der Netzhaut bis zur primären Sehrinde lässt vermuten, dass es im visuellen System unabhängige Pfade gibt, die die verschiedenen Facetten des visuell Wahrgenommenen parallel verarbeiten. Diese parallelen Verarbeitungspfade verwenden unterschiedliche Untergruppen von Neuronen, deren rezeptive Felder spezifische Eigenschaften haben (z. B. groß/klein, phasische/tonische Reaktionen). So ist z. B. der Parvo-Interblob-Pfad für die Analyse von Objektformen und der magnozelluläre Pfad für die Analyse von Objektbewegungen zuständig. Diese Pfade sind deswegen „parallel“, weil sie in ihren retinofugalen Projektionen unterschiedliche Netzhaut-, CGL- und Cortexneuronen verwenden. Weitere Beispiele für parallele Verarbeitungspfade sind der Blob-Pfad, der auf Objektfarben spezialisiert ist, oder der Input aus den beiden Augen, der zunächst getrennt verarbeitet wird und erst in den oberflächlichen Schichten des striären Cortex zusammenläuft.

Frage 8: Wenn ein schielendes Kind geboren wird und diese Fehlstellung bis zum 10. Lebensjahr nicht korrigiert wird, geht die binokuläre Tiefenwahrnehmung für immer verloren. Dies wird mit der Veränderung

von synaptischen Verknüpfungen im visuellen System erklärt. Erläutern Sie auf der Basis Ihres Wissens über das zentrale visuelle System, wo diese Veränderung vermutlich stattfindet.

Antwort: Aufgrund der Fehlstellung der Augen werden widersprüchliche Informationen an das Gehirn weitergeleitet, wodurch die Bildung binokulärer Neuronen im striären Cortex und in sämtlichen extrastriären Arealen verhindert wird.

Frage 9: In welcher Hinsicht ist Area MT eher für die Detektion visueller Bewegungen spezialisiert als Area V1?

Antwort: Neuronen in Area MT verfügen über große rezeptive Felder, die nur auf die Bewegung eines Reizes in bestimmte Richtungen reagieren. Fast alle Zellen in Area MT sind richtungsselektiv, und viele reagieren auf spezifische Bewegungsarten, wie z. B. sich bewegende Lichtpunkte. Die Organisation von Area MT lässt erkennen, dass diese Region auf die Verarbeitung von Bewegung spezialisiert ist: Analog zu den Orientierungssäulen in Area V1 verfügt auch Area MT über Säulen für Bewegungsrichtungen. Diese Struktur erleichtert einen Vergleich der Aktivität über die Säulen, die insgesamt das ganze 360°-Spektrum der möglichen Bewegungsrichtungen abdecken.

Frage 10: Viele Jahre glaubte man, dass die Tiefenwahrnehmung in jedem Auge getrennt abläuft, gefolgt von einer binokulären Integration. Wie widerlegen die Stereogramme aus Exkurs 10.4 diese Hypothese? Welche Areale des Gehirns sind mögliche Stellen für die binokuläre Integration?

Antwort: Stereogramme werden durch zwei Gruppen von zufällig verteilten Punkten erzeugt. Einige Punkte, die einem Auge gezeigt werden (z. B. die innerhalb eines kleineren Quadrates) werden horizontal zu den Punkten verschoben, die dem anderen Auge gezeigt werden. Das visuelle System interpretiert diese Verschiebung als einen Unterschied im Blickwinkel der beiden Augen, sodass ein dreidimensionales Bild entsteht. Dies wäre nicht möglich, wenn man erst das Quadrat erkennen müsste, um dann seine dreidimensionale Tiefe wahrzunehmen. Mögliche Orte binokulärer Integration sind die oberflächlichen Schichten der primären Sehrinde und die extrastriären visuellen Areale, zu denen diese Schichten projizieren.

Kapitel 11

Das auditorische und das vestibuläre System

Frage 1: Wie wird die Schallweiterleitung zur Cochlea durch die Gehörknöchelchen im Mittelohr erleichtert?

Antwort: Schallwellen in der Luft bewegen das Trommelfell, was wiederum die Gehörknöchelchen auslenkt. Diese übertragen die Bewegung des Trommelfells auf das ovale Fenster, wodurch die Schallschwingungen auf die Flüssigkeit in der Cochlea übertragen werden. Die Flüssigkeit im Innenohr setzt einer Bewegung jedoch viel mehr Widerstand entgegen als Luft, d.h., es ist ein höherer Druck erforderlich, um die Flüssigkeit in Bewegung zu setzen. Die Gehörknöchelchen verstärken den Druck. Die Fläche des ovalen Fensters ist viel kleiner als die des Trommelfells, und die Kraft am ovalen Fenster ist größer als am Trommelfell, weil die Gehörknöchelchen wie Hebel wirken. Aufgrund dieser beiden Mechanismen ist der Druck am ovalen Fenster ca. 20-mal höher als am Trommelfell. Dieser Druck ist ausreichend, um die Flüssigkeit im Innenohr in Bewegung zu setzen. Die Flüssigkeitsbewegung in der Cochlea löst eine Reaktion in den sensorischen Neuronen aus.

Frage 2: Warum ist das runde Fenster so wichtig für die Funktion der Cochlea? Was würde mit dem Gehör passieren, wenn dieses Fenster plötzlich nicht mehr da wäre?

Antwort: Das runde Fenster ist eine Membran an der Cochleabasis. Durch die Auslenkung der Membran des ovalen Fensters mithilfe der Gehörknöchelchen wird die Perilymphflüssigkeit in die Vorhoftrappe (Scala vestibuli) gedrückt. Der steigende Flüssigkeitsdruck am ovalen Fenster führt dazu, dass die Membran des runden Fensters nach außen gedrückt wird. Jede Bewegung am ovalen Fenster wird von einer komplementären Bewegung am runden Fenster begleitet. Diese Bewegung ist von entscheidender Bedeutung, da die Cochlea mit einer nicht kompressiblen Flüssigkeit gefüllt ist, die von einem festen knöchernen Gehäuse umgeben ist. Wenn es das runde Fenster nicht gäbe, würde sich die Flüssigkeit in der Cochlea nicht infolge des Drucks am ovalen Fenster bewegen, und die auditorischen Rezeptoren würden nicht stimuliert.

Frage 3: Warum kann man die Frequenz eines Tons nicht einfach dadurch vorhersagen, dass man sich anschaut, welcher Teil der Basilarmembran am stärksten ausgelenkt wird?

Antwort: Aus zweierlei Gründen muss die Frequenz auf eine andere Weise als über den Ort der maximalen Ak-

tivierung in tonotopen Karten codiert werden: Erstens weisen diese tonotopen Karten keine Neuronen mit sehr tiefen charakteristischen Frequenzen – unterhalb von 200 Hz – auf; Diese tiefen Frequenzen müssen also auf eine andere Art und Weise unterschieden werden. Der zweite Grund, warum mehr als nur Tonotopie notwendig ist, besteht darin, dass die Region der Basilarmembran, die von einem Ton maximal ausgelenkt wird, nicht nur von der Frequenz des Tons, sondern auch von seiner Intensität abhängt. Im Vergleich zu einem leisen Ton wird bei einem lauten Ton derselben Frequenz die Auslenkung der Basilarmembran in Richtung Spitze verschoben.

Frage 4: Warum würde der Transduktionsprozess in den Haarzellen versagen, wenn die Stereocilien wie auch die Haarzellenkörper von Perilymphe umgeben wären?

Antwort: Die Stereocilien und die oberen Teile der Haarzellkörper sind von Endolymphe umgeben, einer Flüssigkeit, die der intrazellulären Flüssigkeit sehr ähnlich ist. Sie weist hohe K^+ -Konzentrationen und niedrige Na^+ -Konzentrationen auf. Die hohen K^+ -Konzentrationen sind für ein K^+ -Gleichgewichtspotenzial von 0 mV verantwortlich. Wenn sich die K^+ -Kanäle öffnen, kommt es zu einer Depolarisation der Haarzellen, die sich in Richtung Gleichgewichtspotenzial für K^+ bewegen, das bei 0 mV liegt. Dagegen beträgt das K^+ -Gleichgewichtspotenzial bei den meisten Neuronen -80 mV, und das Öffnen von K^+ -Kanälen bewirkt normalerweise auch keine Depolarisation, sondern eine Hyperpolarisation. Perilymphe hat eine ähnliche Ionenkonzentration wie der Liquor – niedrige K^+ -Konzentrationen und hohe Na^+ -Konzentrationen. Wenn die Stereocilien und die Haarzellenkörper von Perilymphe umgeben wären, käme es beim Öffnen der K^+ -Kanäle nicht zur Depolarisation der Haarzellen.

Frage 5: Wenn die inneren Haarzellen primär für das Hören verantwortlich sind, welche Aufgaben haben dann die äußeren Haarzellen?

Antwort: Die äußeren Haarzellen verstärken die Auslenkung der Basilarmembran bei Schallreizen geringer Intensität. Sie fungieren als cochleäre Verstärker. Der Schlüssel zu dieser Funktion liegt in den Motorproteinen, die in der Membran der äußeren Haarzellen sitzen. Diese Proteine verändern die Länge der äußeren Haarzellen. Dies bewirkt eine aktive Veränderung der physiologischen Beziehung zwischen den Cochleamembranen, wodurch sich die Stereocilien an den inneren Haarzellen stärker biegen und so den Transduktionsprozess verstärken, was wiederum zu einer stärkeren Reaktion im Hörnerv führt. Durch diesen Mechanismus wird die maximale Auslenkung der Basilarmembran um das 100-Fache verstärkt.

Frage 6: Warum führt eine unilaterale Schädigung des Colliculus inferior oder des CGM nicht zu Gehörlosigkeit auf einem Ohr?

Antwort: Jeder Hörnerv innerviert den dorsalen und den ventralen Cochleariskern auf der ipsilateralen Seite der Cochlea, d. h., die Cochlearisneuronen hören nur auf ein Ohr. Die Zellen des Nucleus cochlearis ventralis projizieren jedoch zur oberen Olive auf beiden Seiten des Hirnstamms, d. h., die Neuronen in der Olive hören auf beide Ohren. Die ersten binauralen Neuronen im auditiven Pfad befinden sich in der oberen Olive. Hier unterscheidet sich das auditorische vom visuellen System, wo die ersten binokulären Neuronen in der Sehrinde des Okzipitallappens vorhanden sind. Binaurale Olivenneuronen projizieren in den Colliculus inferior im Mittelhirn, der wiederum in das Corpus geniculatum mediale (CGM) projiziert, d. h., jede Struktur erhält von beiden Ohren Input. Da der Input aus beiden Ohren bereits früh zusammenläuft, kann es nur dann zu einer unilateralen Gehörlosigkeit kommen, wenn ein Nucleus cochlearis (oder der Hörnerv) auf einer Seite zerstört ist.

Frage 7: Welche Symptome würden Sie bei jemandem erwarten, der kürzlich einen Schlaganfall erlitten hat, durch den A1 unilateral betroffen ist? Wie verhält sich die Schwere der Symptome im Vergleich zu den Auswirkungen eines unilateralen Schlaganfalls, der V1 betrifft?

Antwort: Läsionen der Hörinde sind weniger gravierend als Läsionen der Sehrinde. Ein Schlaganfall, durch den A1 unilateral betroffen ist, führt dazu, dass der Patient die Quelle eines Geräuschs nicht mehr richtig lokalisieren kann. Möglicherweise gelingt es ihm, die grobe Richtung anzugeben, aus der das Geräusch kommt, aber er kann es nicht genau orten. Dagegen führt eine unilaterale Läsion der Sehrinde zu einer vollständigen Blindheit in der entsprechenden kontralateralen Hälfte.

Frage 8: Was ist der Unterschied zwischen Schallleitungs- und Schallempfindungsschwerhörigkeit?

Antwort: Eine Schallempfindungsschwerhörigkeit beruht auf dem Verlust von Neuronen im Hörnerv oder wird durch den Verlust von Haarzellen in der Cochlea ausgelöst. Tumoren, die das Innenohr beeinträchtigen, aber auch bestimmte Wirkstoffe wie Chinin oder Antibiotika können eine Schallempfindungsschwerhörigkeit verursachen, ebenso Explosionen oder extrem laute Musik. Bei der Schallleitungs-schwerhörigkeit ist die Schalleitung vom Außenohr zur Cochlea beeinträchtigt. Oft sind geringfügige Probleme die Ursache, etwa

zu viel Ohrenschmalz; der Hörverlust kann aber auch durch eine Trommelfellperforation oder durch krankhafte Veränderungen der Gehörknöchelchen verursacht werden.

Frage 9: Jede Macula enthält Haarzellen mit Kinocilien, die in alle Richtungen angeordnet sind. Was ist der Vorteil dieser Anordnung im Vergleich zu einer Anordnung, bei der alle Zellen gleich ausgerichtet sind?

Antwort: Jede Macula enthält genügend Haarzellen, um das gesamte Richtungsspektrum abzudecken. Die Richtungspräferenzen der Haarzellen variieren auf systematische Weise. Bei Kopfbewegungen werden infolge der spiegelbildlichen Orientierung von Sacculus und Utriculus auf beiden Seiten des Kopfes bestimmte Haarzellen erregt und andere gehemmt, während die restlichen unbeeinflusst bleiben. Das zentrale Nervensystem kann alle möglichen Linearbewegungen zweifelsfrei interpretieren. Wenn die Haarzellen dagegen gleichsinnig ausgerichtet sind, kann eine geringfügige Kopfbewegung ausreichen, um sämtliche Haarzellen zu erregen.

Frage 10: Stellen Sie sich einen Bogengang vor, der auf zweierlei Weise gedreht wird: um seine Achse (wie eine rollende Münze) oder „über Kopf“ (wie eine geworfene Münze). Wie effizient würden seine Haarzellen in jedem Fall reagieren und warum?

Antwort: Wenn der Bogengang um seine Achse gedreht wird, fangen die Wand des Bogengangs und die Cupula an, sich zu drehen, während die Endolympe aufgrund ihrer Massenträgheit zunächst zurückbleibt. Die Endolympe übt Druck auf die Cupula aus, sodass die Cupula ausgelenkt wird und die Stereocilien im Innern gebogen werden. Je nach Rotationsrichtung führt dies wiederum zur Erregung oder Hemmung der Haarzellen und zu einer Neurotransmitterfreisetzung bzw. -hemmung. Wenn der Bogengang „über Kopf“ gedreht wird, neigen sich die Haarzellen weder nach rechts noch nach links; folglich kommt es zu keiner Reaktion. Bei dieser Bewegungsart dreht sich aber ein anderer Bogengang um seine Achse, sodass das vestibuläre System die Bewegung registrieren kann.

Frage 11: Wie würde sich die Funktion der Maculaorgane und der Bogengänge Ihrer Meinung nach in der Schwerelosigkeit des Weltraums verändern?

Antwort: Die Maculaorgane registrieren die Schwerkraft und die Kippung des Kopfes. Die Bogengänge sind gegenüber Drehbewegungen des Kopfes empfindlich. In der Schwerelosigkeit ist die Funktion der Maculaorgane beeinträchtigt.

Kapitel 12

Das somatosensorische System

Frage 1: Stellen Sie sich vor, Sie reiben mit Ihren Fingerringen zunächst über eine glatte Glasfläche und dann über einen Backstein. Welche Arten von Hautrezeptoren helfen Ihnen dabei, die beiden Oberflächen einzuordnen? Was unterscheidet diese beiden Oberflächen, soweit es Ihr somatosensorisches System anbelangt?

Antwort: Die glatte Glasfläche löst einen Reiz ohne Vibration oder Druckveränderungen aus. Um diese Oberfläche zu erkennen, muss es unmittelbar unter der Hautoberfläche Mechanorezeptoren wie Merkelzell-Rezeptoren oder Meissner-Körperchen geben. Um den Reiz zu erfassen, den eine Glasfläche auslöst, werden langsam adaptierende Mechanorezeptoren erregt, da die Oberfläche gleichmäßig glatt ist und sich nicht verändert. Merkelzell-Rezeptoren sind langsam adaptierend und haben verhältnismäßig kleine rezeptive Felder. Ein Backstein löst einen Reiz mit Vibrationen und Druckveränderungen aus, da er keine einheitliche Oberfläche besitzt. Bei dieser Reizart kommen die Vater-Pacini-Körperchen und die Ruffini-Körperchen mit ihren großen rezeptiven Feldern zum Einsatz. Um die Unebenheiten der Backsteinoberfläche zu erkennen, ist ein schnell adaptierender Rezeptor am besten geeignet. Die Pacini-Körperchen sind die idealen Rezeptoren für diesen Reiz, da sie schnell adaptierend sind, während die Ruffini-Körperchen langsam adaptierend sind.

Frage 2: Welchen Zweck erfüllen die Einkapselungen einiger Nervenendigungen in der Haut?

Antwort: Die Einkapselungen um die Pacini-Körperchen dienen der raschen Adaptation, weswegen diese Rezeptoren zur Erfassung von hochfrequenten Vibrationsreizen besonders geeignet sind. Wenn die Kapseln – wie in dem Experiment von Löwenstein und Kollegen in den 1960-er Jahren – entfernt werden, zeigen die nackten Axonterminale eine weitaus schwächere Reaktion auf Vibrationsreize und eine stärkere Reaktion auf Reize mit konstanter Druckstärke.

Frage 3: Angenommen, jemand würde Ihnen eine heiße Kartoffel zuwerfen und Sie würden diese auffangen. Welche Information würde Ihr ZNS zuerst erreichen – die Nachricht, dass die Kartoffel heiß ist, oder dass sie relativ glatt ist? Begründen Sie Ihre Antwort.

Antwort: In diesem Fall würde die Botschaft, dass die Kartoffel glatt ist, das ZNS schneller erreichen als die Botschaft, dass die Kartoffel heiß ist. Im ZNS sind C-Fasern für die Vermittlung von Schmerz- und Tem-

peraturwahrnehmungen zuständig. Mit einer Leitungsgeschwindigkeit von ca. 0,5–2 m/s sind C-Fasern die langsamsten Axone, was auf ihren geringen Durchmesser (weniger als 1 μm) und die fehlende Myelinscheide zurückzuführen ist. Die durch Mechanorezeptoren der Haut aufgenommenen Berührungsreize werden dagegen über die verhältnismäßig großen, myelinisierten A β -Axone vermittelt, die eine Leitungsgeschwindigkeit von bis zu 75 m/s erreichen können. Folglich erreicht die Botschaft „glatt“ das ZNS schneller als die Botschaft „heiß“.

Frage 4: Auf welchen Ebenen des Nervensystems sind alle Arten der somatosensorischen Sinnesinformation auf der kontralateralen Seite repräsentiert: im Rückenmark, in der Medulla, im Pons, im Mittelhirn, im Thalamus oder im Cortex?

Antwort: Informationen aus den Hinterstrangbahnen kreuzen in der Medulla auf die andere Seite, nachdem sie die Synapsen in den Hinterstrangkernen passiert haben. Die Hinterstrangbahnen ziehen dann kontralateral im Lemniscus medialis aufwärts, wo sie Synapsen im Thalamus und Cortex erreichen. Die trigeminale Bahn kreuzt auf der Ebene des Pons auf die andere Seite und wird im VP-Kern des Thalamus kontralateral verschaltet. Informationen aus der Rückenmark-Thalamus-Bahn kreuzen bereits früh im Rückenmark, sodass sämtliche Informationen bereits kontralateral verarbeitet werden, wenn die Afferenzen den Thalamus erreichen. Somit werden erst auf Thalamusebene sämtliche sensorischen Informationen auf der kontralateralen Seite repräsentiert.

Frage 5: Welcher Cortexlappen enthält die Hauptareale des somatosensorischen Systems? Wo liegen diese Areale in Bezug zu den Hauptarealen der visuellen und auditiven Sinne?

Antwort: Der für die somatosensorische Wahrnehmung zuständige Cortexbereich befindet sich hauptsächlich im Parietallappen. Dazu gehören das Brodmann-Areal 3b (primärer somatosensorischer Cortex, S1) sowie die Areale 3a, 1 und 2, die alle im postzentralen Gyrus liegen. Weitere somatosensorische Bereiche sind die Areale 5 und 7 im benachbarten posterioren Parietalcortex. Dagegen befinden sich die visuellen Hauptareale im Okzipitallappen im hinteren Teil des Gehirns und die auditorischen Hauptareale im Gyrus temporalis superior des Temporalallappens.

Frage 6: Wo im Körper kann eine Modulation von Schmerzen stattfinden und was verursacht diesen Vorgang?

Antwort: Schmerz wird an vielen Orten moduliert, etwa an den Schmerzrezeptoren durch gleichzeitige Aktivität von Mechanorezeptoren mit niedriger Reizschwelle; aus diesem Grund ist es wohltuend, die Haut um eine Stoßstelle herum zu reiben. Starke Emotionen oder Stress können über die Aktivität im periventriculären und periaquäduktalen Grau (PAG) im Mittelhirn ebenfalls schmerzmodulierend wirken. So kann z. B. eine elektrische Stimulation des PAG eine starke Analgesie bewirken. Außerdem produziert das Nervensystem endogene Opiate oder Endorphine. Endorphine und ihre Rezeptoren sind im ZNS weit verbreitet, besonders in Bereichen, in denen die Verarbeitung oder Modulation nozizeptiver Informationen stattfindet, etwa im PAG, in den Raphe-Kernen und im Hinterhorn des Rückenmarks. An diesen Orten können Endorphine und ihre Rezeptoren verhindern, dass nozizeptive Signale zu den höheren Gehirnebenen vordringen, wo die Schmerzwahrnehmung stattfindet.

Frage 7: In welchem Bereich des ZNS laufen die Informationen über Berührungen, Gestalt, Temperatur und Schmerz zusammen?

Antwort: Der posteriore Parietalcortex ist der Bereich, in dem die einzelnen somatosensorischen Informationen zusammenlaufen und komplexe neuronale Repräsentationen entstehen. Die Neuronen in diesem Cortexareal haben große rezeptive Felder mit Reizpräferenzen, die aufgrund ihrer Komplexität nur schwer zu charakterisieren sind. Diese Region ist nicht nur für die

somatosensorische Wahrnehmung, sondern auch für visuelle Reize und die Bewegungsplanung zuständig. Läsionen in dieser Region können eine Agnosie zur Folge haben. Patienten, die an einer Agnosie leiden, sind nicht in der Lage, Objekte zu erkennen, obgleich ihre einfachen sensorischen Fähigkeiten erhalten sind. Der posteriore Parietalcortex ist von grundlegender Bedeutung für die Wahrnehmung und Interpretation von räumlichen Beziehungen, für ein intaktes Körperbild und für das Lernen von Aufgaben, bei denen die Koordination des Körpers im Raum eine Rolle spielt. All diese Funktionen sind auf Input aus dem visuellen System angewiesen.

Frage 8: Stellen Sie sich folgendes Experiment vor: Füllen Sie drei Eimer mit Wasser, einen mit relativ kaltem, den zweiten mit warmem und den dritten Eimer mit lauwarmem Wasser. Tauchen Sie Ihre linke Hand in das heiße und Ihre rechte Hand in das kalte Wasser und warten Sie eine Minute. Anschließend tauchen Sie beide Hände schnell in das lauwarmer Wasser. Welche Temperaturen werden Sie nun an Ihren Händen empfinden? Werden sie sich gleich anfühlen? Begründen Sie Ihre Antwort.

Antwort: Nein, die Hände fühlen sich nicht gleich an. Die Hand, die zuvor in heißes Wasser getaucht war, fühlt sich im lauwarmen Wasser viel kälter an als die Hand, die zuvor in kaltes Wasser getaucht war und das lauwarmer Wasser als relativ warm empfindet. Diese Unterschiede sind jedoch nur vorübergehender Natur.

Kapitel 13

Spinale Kontrolle der Motorik

Frage 1: Was hat Sherrington als „gemeinsame Endstrecke“ bezeichnet und warum?

Antwort: Als „gemeinsame Endstrecke“ zur Steuerung des Verhaltens bezeichnete Sherrington die peripheren Motoneuronen des Rückenmarks. Diese spinalen Motoneuronen, die auch als somatische Motoneuronen bezeichnet werden, steuern direkt die Muskelkontraktion. Sie sind der Output des motorischen Systems. Den Input erhalten die spinalen Motoneuronen u. a. von den sensorischen Afferenzen, die ins Hinterhorn ziehen (und Informationen über den Dehnungszustand, also die Länge des Muskels weiterleiten), den zentralen Motoneuronen im motorischen Cortex und den Interneuronen im Rückenmark, die an spinalen motorischen Programmen beteiligt sind. Unabhängig davon, woher der Input kommt, bilden die spinalen Motoneuronen als gemeinsame Endstrecke den Output.

Frage 2: Definieren Sie in einem Satz, was man unter einer motorischen Einheit versteht. Wie unterscheidet sie sich vom Motoneuronenpool?

Antwort: Eine motorische Einheit besteht aus einem α -Motoneuron und allen Muskelfasern, die von diesem α -Motoneuron innerviert werden. Die motorische Einheit ist die grundlegende Komponente der Bewegungskontrolle. Ein Motoneuronenpool besteht aus sämtlichen α -Motoneuronen, die einen einzelnen Muskel innervieren.

Frage 3: Was wird zuerst rekrutiert, eine schnelle oder eine langsame motorische Einheit? Warum?

Antwort: Die meisten Muskeln weisen mehrere unterschiedlich große motorische Einheiten auf, die ihrer Größe nach rekrutiert werden: die kleinsten zuerst, die größten zuletzt. Dies erklärt, warum unter geringer Muskelbelastung eine feinere Kontrolle möglich ist als unter großer Belastung. Kleine motorische Einheiten haben kleine α -Motoneuronen, große motorische Einheiten große α -Motoneuronen. Kleine Neuronen werden durch absteigende Signale aus dem Gehirn leichter erregt.

Frage 4: Wann und warum tritt die Totenstarre ein?

Antwort: Muskelkontraktionen werden durch die Interaktion von Myosin, dem Protein der dicken Filamente und Actin, dem Protein der dünnen Filamente während der Erregungs-Kontraktionskopplung

ermöglicht. Die exponierten Köpfe der Myosinmoleküle binden an die Actinmoleküle und verändern dann ihre Konformation. Dadurch wird der Gleitfilamentmechanismus in Gang gesetzt, bei dem sich die Muskelfaser während der Kontraktion verkürzt. Um die Verbindung von Myosinkopf und Actinfilament zu lösen, ist ATP erforderlich. Nach dem Tod steht kein ATP mehr zur Verfügung, und die am Actin gebundenen Myosinköpfe verharren in ihrer Stellung. Dadurch entsteht die Totenstarre, die sich erst wieder durch enzymatische Andauung der Proteine löst.

Frage 5: Wenn Ihr Arzt mit einem Hammer gegen die Sehne unter Ihrer Kniescheibe schlägt, streckt sich das Bein. Wie bezeichnet man diesen Reflex und auf welcher neuronalen Grundlage beruht er?

Antwort: Der „Patellarsehnenreflex“ wird durch Beklopfen der Patellarsehne unterhalb der Kniescheibe ausgelöst. Diese Sehne ist mit dem M. quadriceps des Oberschenkels verbunden. Wenn sie sich infolge des Beklopfens dehnt, wird auch der Muskel gedehnt. Die Muskelspindeln registrieren diese Längenänderung und es kommt zur reflexartigen Kontraktion des Muskels und zu einer Streckung des Beines. Dabei handelt es sich um einen monosynaptischen Reflexbogen, an dem die Afferenzen der Muskelspindeln und die Motoneuronen beteiligt sind, die die Muskeln kontrollieren. Mithilfe des Patellarsehnenreflexes wird getestet, ob die Nerven und Muskeln in diesem Reflexbogen intakt sind.

Frage 6: Welche Funktion haben γ -Motoneuronen?

Antwort: α -Motoneuronen innervieren die extrafusale Muskulatur und lösen dort Muskelkontraktionen aus. γ -Neuronen innervieren dagegen ausschließlich die intrafusale Muskulatur an den beiden Enden der Muskelspindel. Die Aktivierung dieser Fasern führt zur Kontraktion der beiden Pole der Muskelspindel, wodurch ein Zug auf die nichtkontraktile Äquatorialregion ausgeübt wird und die Ia-Axone aktiv bleiben. Die γ -motorische Aktivität kontrolliert die Muskelspindel während der Muskelkontraktion. Andernfalls würden die Muskelspindeln bei der Kontraktion erschlaffen und keine Informationen mehr über die Länge des Muskels liefern.

Frage 7: Lenny, eine Figur in John Steinbecks Klassiker *Von Mäusen und Menschen*, liebte Kaninchen, aber jedes Mal, wenn er sie umarmte, drückte er sie zu Tode. Welche Form von propriorezeptivem Input könnte Lenny gefehlt haben?

Antwort: Möglicherweise fehlt Lenny der propriozeptive Input des inversen Dehnungsreflexes. Die Normalfunktion dieses Reflexbogens besteht darin, die Muskelspannung in einem optimalen Bereich zu halten. Unter extremen Bedingungen schützt dieser

Reflexbogen die Muskeln vor Überlastung. Diese Art von propriozeptivem Input ist besonders wichtig für feinmotorische Aufgaben, etwa die Handhabung zerbrechlicher Gegenstände, die ein gleichmäßiges, aber nicht zu kräftiges Zugreifen erfordert.

Kapitel 14

Bewegungskontrolle durch das Gehirn

Frage 1: Nennen Sie die Komponenten der lateralen und der ventromedialen absteigenden Rückenmarksbahnen. Welche Bewegungsart wird durch welche dieser beiden Bahnen kontrolliert?

Antwort: Die Komponenten der lateralen absteigenden Rückenmarksbahnen sind die Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) und der Tractus rubrospinalis. Die Komponenten der ventromedialen absteigenden Rückenmarksbahnen sind der Tractus vestibulospinalis, der Tractus tectospinalis sowie der pontine und der medulläre Retikulospinaltrakt. Die lateralen Bahnen sind an der Kontrolle von willkürlichen Bewegungen der distalen Muskulatur beteiligt. Sie kontrollieren die Feinmotorik der Arme und Finger. Die ventromedialen Bahnen kontrollieren die Halte- und Stützmuskulatur.

Frage 2: Sie sind Neurologe und werden von einem Patienten mit folgendem Symptom aufgesucht: Er ist nicht in der Lage, die Zehen des linken Fußes unabhängig voneinander zu bewegen. Alle anderen Bewegungen (Laufen, unabhängiges Bewegen der Finger) sind offenbar intakt. Sie vermuten eine Läsion des Rückenmarks. Wo genau?

Antwort: Schädigungen der absteigenden motorischen Bahnen, die im zentralen motorischen System ihren Ursprung haben, können sich in einem Babinskizeichen äußern. Das Babinskizeichen (auch Babinskireflex genannt) wurde 1896 erstmals von dem französischen Neurologen Joseph Babinski beschrieben. Beim Streichen über die Fußsohle von der Ferse zu den Zehen tritt eine Dorsalflexion der Großzehe nach oben bei gleichzeitiger Spreizung der übrigen Zehen auf. Die normale Reaktion auf diesen Reiz ist dagegen eine Flexion der Zehen nach unten. Das Babinskizeichen lässt sich auch bei normal entwickelten Kindern bis zum zweiten Lebensjahr beobachten, was vermutlich daran liegt, dass die absteigenden motorischen Bahnen noch nicht ausgereift sind.

Frage 3: Mithilfe der Positronenemissionstomografie (PET) kann man den Blutstrom in der Großhirnrinde messen. In welchen Cortexregionen lässt sich eine Durchblutungssteigerung beobachten, wenn ein Proband dazu aufgefordert wird, sich vorzustellen, seine rechten Finger zu bewegen?

Antwort: Wenn ein Proband sich vorstellt, er bewege die Finger der rechten Hand, ohne die Bewegung

tatsächlich auszuführen, ist kontralateral Area 6 aktiv, Area 4 dagegen nicht. Das supplementär-motorische Areal (SMA) in Area 6 sendet Axone, die distale motorische Einheiten innervieren. Daher ist dieser Bereich mit größerer Wahrscheinlichkeit aktiv als das prämotorische Areal (PMA), das die proximalen motorischen Einheiten innerviert. Wenn ein Proband tatsächlich seine Finger bewegt, nachdem er sich diese Bewegung zunächst nur vorgestellt hat, lässt sich ein vermehrter Blutstrom in Area 4 der Großhirnrinde feststellen. Das liegt daran, dass Area 4 an der Ausführung von Bewegungen beteiligt ist.

Frage 4: Warum wird Dopa zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt? Wie wirkt es und auf welche Weise trägt es zur Linderung der Symptome bei?

Antwort: Die organische Grundlage der Parkinson-Krankheit ist die Degeneration dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra, die in das Striatum projizieren. Normalerweise unterstützt der Neurotransmitter Dopamin (DA) die direkte motorische Basalganglienschleife, indem er Zellen im Putamen aktiviert, wodurch wiederum die Hemmung des Thalamuskerns VLo vermindert wird. Bei der Parkinson-Krankheit wird durch den Dopaminentzug der Pfad blockiert, der über die Basalganglien und VLo die Aktivität im SMA ankurbelt. Durch die Verabreichung der Dopamin-Vorstufe L-Dopa, das die Blut-Hirn-Schranke passiert, soll die DA-Synthese in den überlebenden dopaminergen Neuronen der Substantia nigra angeregt werden. Obgleich die Dopabehandlung bestimmte Symptome der Parkinson-Krankheit positiv beeinflusst, lässt sich der progressive Verlauf der Krankheit und der Untergang der Neuronen dadurch nicht aufhalten. Abgesehen davon bringt die Dopabehandlung auch einige unangenehme Nebenwirkungen mit sich.

Frage 5: Einzelne Betzsche Riesenpyramidenzellen feuern bei einem großen Spektrum an Bewegungsrichtungen. Wie arbeiten sie möglicherweise zusammen, um eine präzise Bewegung zu steuern?

Antwort: Die Leitungsbahn, über die der Motorcortex tiefer liegende Motoneuronen aktiviert, entspringt in der Cortexschicht V von M1. Diese Schicht enthält große Pyramidenzellen, die als *Betzche Riesenzellen* bezeichnet werden. Sie sind nach dem russischen Anatom Wladimir Betz benannt, der sie 1874 erstmals als eigene Gruppe beschrieb. Aufzeichnungen der Neuronenaktivität im M1, wie sie Georgopoulos und Kollegen durchführten, haben Folgendes gezeigt:

i) Bei jeder Bewegung ist ein Großteil des Motorcortex aktiv.

- ii) Die Aktivität jeder Zelle stellt nur ein einzelnes von vielen „Voten“ für eine bestimmte Bewegungsrichtung dar.
- iii) Die Bewegungsrichtung wird durch die Gesamtheit aller Voten der Zellen in der Population bestimmt.
- iv) Obgleich dieses Schema noch hypothetisch ist, haben Experimente eindeutig gezeigt, dass der Colliculus superior einen solchen Ensemble-Code verwendet, um präzise ausgerichtete Augenbewegungen zu steuern.

Frage 6: Skizzieren Sie die motorische Funktionsschleife durch das Kleinhirn. Welche Bewegungsstörungen sind die Folge von Kleinhirnschädigungen?

Antwort: Axone, die aus den Pyramidenzellen der Schicht V im sensomotorischen Cortex entspringen – aus den frontalen Arealen 4 und 6, den somatosensorischen Arealen im Gyrus postcentralis sowie den pos-

terior-parietalen Arealen – bilden eine Projektion zu Gruppen von Neuronen im Pons, den Brückenkernen (Nuclei pontis), welche wiederum Informationen an das Kleinhirn weiterleiten. Das laterale Kleinhirn projiziert über eine Relaisstation im VL-Kern des Thalamus (VLc) zurück zum Motorcortex. Damit schließt sich die motorische Schleife durch das Kleinhirn. Schädigungen dieser Leitungsbahn führen zu Ataxie, Dyssynergie und Dysmetrie. Ataxie bezeichnet einen Zustand, bei dem die Muskelkoordination gestört ist, wodurch gezielte Bewegungen unmöglich sind. Dyssynergie ist durch Bewegungsdekomposition gekennzeichnet: Die Bewegungsanteile laufen nicht mehr gleichzeitig, sondern hintereinander ab. Dysmetrie geht mit einer motorischen Unbeholfenheit einher, ähnlich der die bei einer Alkoholvergiftung zu beobachten ist. Das Ausmaß der Bewegungen ist unangepasst (zu kurz oder zu weit).

Kapitel 15

Gehirn und Verhalten

Frage 1: Traumatisierte Kriegssopfer, die im Kampf große Mengen Blut verloren haben, äußern häufig ein starkes Verlangen, Wasser zu trinken. Warum?

Antwort: Bei sinkendem Blutvolumen und Blutdruck geben die Nieren Renin in das Blut ab. Ein Anstieg der Reninkonzentration im Blut fördert die Synthese des Peptidhormons Angiotensin II, das die Niere und die Blutgefäße beeinflusst, wodurch der Blutdruck steigt. Angiotensin II aktiviert die Neuronen im subfornikalen Organ, welche wiederum die Zellen im lateralen Bereich des Hypothalamus aktivieren. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von Vasopressin (ADH) und zu einem sehr starken Durstgefühl. In geringem Maße kontrollieren also die Nieren das Gehirn. Aus diesem Grund setzt bei einem hohen Blutverlust ein unstillbares Verlangen nach Wasser ein.

Frage 2: Sie sind die ganze Nacht wach geblieben, um eine Seminararbeit noch fristgerecht abgeben zu können. Sie schreiben wie wahnsinnig, sozusagen mit einem Auge auf der Arbeit und dem anderen Auge auf der Uhr. Auf welche Weise hat die periventriculäre Zone des Hypothalamus die physiologische Antwort Ihres Körpers auf diese anstrengende Situation gesteuert? Geben Sie eine genaue Beschreibung der Vorgänge.

Antwort: In Stresssituationen setzt der periventriculäre Hypothalamus das Corticotropin-Releasing Hormon (CRH) in den hypothalamisch-hypophysären Pfortaderkreislauf frei. Dadurch wird vermehrt adrenocorticotropes Hormon (ACTH) an das zirkulierende Blut abgegeben. ACTH stimuliert die Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde. Cortisol gehört zu den Steroiden und kann beträchtliche Auswirkungen auf die neuronale Aktivität haben. Es mobilisiert die Energiereserven und unterdrückt das Immunsystem. Im Gehirn interagiert Cortisol mit spezifischen Rezeptoren und hemmt die CRH-Ausschüttung, wodurch sichergestellt wird, dass die Cortisolkonzentration im Blut nicht zu hoch ansteigt.

Frage 3: Warum wird das Nebennierenmark häufig auch als modifiziertes sympathisches Ganglion bezeichnet? Warum wird die Nebennierenrinde in dieser Beschreibung nicht mit einbezogen?

Antwort: Das Nebennierenmark wird durch präganglionäre sympathische Nervenfasern innerviert und setzt bei einer Aktivierung Adrenalin in den Blutstrom frei. Dadurch werden sämtliche Körperzellen einer sym-

pathischen Stimulation ausgesetzt, selbst wenn diese Zellen nicht direkt mit postganglionären Neuronen verbunden sind. Aus diesem Grund wird das Nebennierenmark als modifiziertes sympathisches Ganglion bezeichnet. Die Nebennierenrinde, die das Steroidhormon Cortisol produziert, wird durch Hypophysenhormone und nicht durch den sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems kontrolliert.

Frage 4: Etliche berühmte Athleten und Entertainer haben sich durch die Einnahme großer Mengen Kokain unbeabsichtigt selbst umgebracht. Üblicherweise ist dabei Herzversagen die Todesursache. Wie würden Sie die peripheren Aktivitäten des Kokains erklären?

Antwort: Kokain ist ein starkes ZNS-Stimulans, das über die Synapsen der dopaminergen und noradrenergen Systeme wirkt. Beim Konsumenten löst Kokain neben dem Gefühl von vermehrter Wachheit, Heiterkeit und Euphorie ein gesteigertes Selbstvertrauen aus und drosselt das Hungergefühl. Der Wirkstoff ist sympathomimetisch, d. h., er zeigt periphere Effekte, die eine Aktivierung des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems imitieren. Zu den peripheren Effekten gehören eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks sowie eine Erweiterung der Pupillen. Beim Konsum größerer Kokainmengen kommt es zu einem starkem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks, was zu Herzversagen führen kann.

Frage 5: Wie unterscheiden sich die diffusen modulatorischen Systeme und die spezifische synaptische Kommunikation im Gehirn? Zählen Sie vier Unterschiede auf.

Antwort: 1) Die spezifische Kommunikation im sensorischen und motorischen System setzt anatomische Präzision voraus. Diffuse modulatorische Systeme bilden dagegen stark divergente axonale Projektionen, die auf viele Gehirnbereiche verteilt sind und mit Tausenden von anderen Zellen kommunizieren. 2) Die spezifische Kommunikation benötigt Mechanismen, die den synaptischen Informationsfluss auf den Spalt zwischen Axonterminale und Zielstruktur begrenzen. Im Gegensatz dazu setzen diffuse modulatorische Neuronen ihre Neurotransmitter nicht in den synaptischen Spalt sondern in die extrazelluläre Flüssigkeit frei, und die Transmittermoleküle diffundieren zu vielen Neuronen, anstatt ihre Wirkung nur in unmittelbarer Umgebung des synaptischen Spalts zu entfalten. 3) Die spezifische Kommunikation ist kurz. Bei jedem Impuls werden nur minimale Mengen der Neurotransmitter freigesetzt, und diese Moleküle werden sehr rasch enzymatisch abgebaut oder von benachbarten Zellen aufgenommen. Diffuse modulatorische Systeme

arbeiten dagegen verhältnismäßig langsam – mit Zeitspannen von Sekunden bis Minuten – und die Moleküle können über einen langen Zeitraum fortbestehen. Aufgrund ihrer breit gestreuten, langanhaltenden Aktivität können diese Systeme eine ganze Verhaltensweisen steuern. 4) Die spezifische neuronale Kommunikation geht aus einzelnen sensorischen und motorischen Systemen wie dem visuellen, dem auditiven und dem somatosensorischen System hervor. Die Projektionen der diffusen modulatorischen Systeme haben dagegen ein gemeinsames Ursprungsgebiet und stammen größtenteils aus dem Hirnstamm.

Frage 6: Bei welchen Verhaltensweisen sind die noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus aktiv? Bei welchen die noradrenergen Neuronen des vegetativen Nervensystems?

Antwort: Messungen an wachen Ratten und Affen haben gezeigt, dass die Neuronen des Locus coeruleus am stärksten durch neue, unerwartete und nicht schmerz-

hafte Sinnesreize im Umfeld des Tieres aktiviert werden. Die Neuronen sind am wenigsten aktiv, wenn die Tiere unaufmerksam sind, sich kaum bewegen und ihr Nahrung verdauen. Der Locus coeruleus ist offenbar bei interessanten Ereignissen in der Außenwelt an einer generellen Erregung des Gehirns beteiligt. Da Noradrenalin die Neuronen der Großhirnrinde stärker auf auffällige Reize reagieren lässt, könnte der Locus coeruleus allgemein die Funktion haben, die Ansprechempfindlichkeit des Gehirns zu erhöhen und die Informationsverarbeitung in spezifischen sensorischen und motorischen Systemen zu beschleunigen und diese dadurch effizienter zu machen. Die noradrenergen Neuronen des vegetativen Nervensystems, bzw. sein sympathischer Anteil, werden durch vermeintliche oder reale Gefahrensituationen aktiviert, bei denen kurzfristige Körperprozesse mobilisiert werden: Fight, flight, fright (kämpfen, flüchten, sich fürchten). Dieses System ist außerdem an den letzten Abschnitten des Geschlechtsaktes beteiligt.

Kapitel 16

Motivation

Frage 1: Eine operativer Ansatz, überschüssiges Körperfett zu reduzieren, ist das Absaugen von Fettgewebe. Im Lauf der Zeit kehrt der Fettanteil jedoch gewöhnlich auf denselben Wert wie vor dem Eingriff zurück. Warum funktioniert Fettabsaugen nicht? Vergleichen Sie dies mit der Wirkung von chirurgischen Eingriffen am Magen zur Behandlung von Fettsucht.

Antwort: Eine Person, die sich einer Liposuktion unterzogen hat, zeigt in der Regel nach dem Eingriff eine gesteigerte Motivation zur Nahrungsaufnahme, die so lange anhält, bis die ursprüngliche Menge an Körperfett wieder erreicht ist. Das liegt daran, dass der Körper bemüht ist, die Energiehomöostase aufrechtzuerhalten. Das Gehirn überwacht die vorhandene Menge an Körperfett und „verteidigt“ diese Energiereserve gegenüber Störungen. In diesem Zusammenhang spricht man von der lipostatischen Hypothese, wonach der Körper versucht, Veränderungen am Fettgewebe zu korrigieren. Bei einer Magenoperation werden u. a. die ghrelinproduzierenden Zellen des Magens entfernt, wodurch der Appetit gedrosselt wird. Im Vergleich zur Liposuktion ist dieser Eingriff langfristig wirksamer.

Frage 2: Bilaterale Läsionen des lateralen Hypothalamus führen zu einem Rückgang der Nahrungsaufnahme. Nennen Sie drei Neuronentypen, die sich in ihren Transmittermolekülen unterscheiden und zu diesem Syndrom beitragen.

Antwort: Bilaterale Läsionen des lateralen Hypothalamus verursachen Anorexie, eine Essstörung mit deutlich verringertem Appetit. In diesem Fall spricht man von einem lateralen hypothalamischen Syndrom. 1) Eine Neuronengruppe im lateralen Hypothalamus (LH), die direkten Input von den leptinempfindlichen Zellen im Nucleus arcuatus erhält, synthetisiert einen Peptidneurotransmitter namens MCH (Melanin-konzentrierendes Hormon). Eine MCH-Injektion ins Gehirn stimuliert die Nahrungsaufnahme. Diese lateralen hypothalamischen Neuronen bilden umfassende Verbindungen mit dem Cortex aus. Somit sind sie in einer strategisch günstigen Position, um den Cortex über den Leptinspiegel im Blut auf dem Laufenden zu halten und zur Nahrungsaufnahme zu motivieren. 2) Eine zweite Gruppe von LH-Neuronen mit weiträumigen kortikalen Verbindungen enthält ein weiteres Peptid namens Orexin. Orexininjektionen ins Gehirn stimulieren ebenfalls die Nahrungsaufnahme. Auch diese Zellen erhalten direkten Input vom Nucleus arcuatus und werden über

die Leptinkonzentrationen informiert. 3) Eine dritte Gruppe von LH-Neuronen, die gegenüber Neuropeptid Y (NPY) und dem Agouti-Related Peptid (AgRP) aus dem Nucleus arcuatus empfindlich ist, wirkt ebenfalls stimulierend auf das Essverhalten.

Frage 3: Welche Neurotransmitteragonisten und -antagonisten würden Sie entwickeln, um Fettsucht zu behandeln? Berücksichtigen Sie dabei sowohl Pharmaka, die auf die Neuronen im Gehirn wirken könnten, als auch Pharmaka, die auf das periphere Nervensystem wirken könnten.

Antwort: Es sind vier orexigene Peptide bekannt. Zwei werden durch Neuronen im Nucleus arcuatus gebildet: das Neuropeptid Y und das Agouti-Related Peptid (AgRP), die in den lateralen Hypothalamus projizieren. Zwei weitere orexigene Peptide werden von Neuronen in der Area hypothalamica lateralis gebildet: das Melanin-konzentrierende Hormon (MCH) und Orexin. Diese Neuronen projizieren in zahlreiche Cortexareale. Da diese Peptide das Essverlangen steigern, könnten synthetische Antagonisten dieses Verlangen drosseln. Im Nucleus arcuatus werden auch zwei anorexigene Peptide gebildet, nämlich das α -Melanocyten-stimulierende Hormon (α -MSH) und Cocaine-and-amphetamine-regulated transcript (CART), die die Nahrungsaufnahme hemmen. Synthetische Agonisten dieser Peptide könnten dazu beitragen, das Essverlangen zu drosseln. Ein natürliches Beispiel für eine solche Behandlung liefern die antagonistischen Peptide AgRP und α -MSH, die an denselben Rezeptor, den sogenannten MC4-Rezeptor, binden. Eine Aktivierung der MC4-Rezeptoren von Neuronen im lateralen Hypothalamus hemmt die Nahrungsaufnahme, während eine Blockierung dieser Rezeptoren die Nahrungsaufnahme fördert. α -MSH ist der Rezeptor-Agonist und AgRP ein natürlicher Antagonist, der die Stimulation durch α -MSH blockiert.

Frage 4: Nennen Sie eine Möglichkeit, wie die Axone des Vagusnervs die Nahrungsaufnahme fördern, und eine andere Möglichkeit, wie sie die Nahrungsaufnahme hemmen können.

Antwort: Im Vagusnerv verlaufen die meisten mechanosensorischen Afferenzen von der Magenwand zum Gehirn. Diese werden aktiviert, wenn der Magen voll ist. Die sensorischen Axone des Vagusnervs aktivieren Neuronen im Nucleus tractus solitarii in der Medulla. Diese Signale hemmen die Nahrungsaufnahme. Das Peptid Cholecystokin (CCK) ist in einigen Zellen der Dünndarmschleimhaut vorhanden und wirkt vor allem als Sättigungspeptid auf die sensorischen Axone im Vagusnerv. Der Nucleus tractus solitarii empfängt vis-

zeralen sensorischen Input aus dem Vagusnerv. Dieser Nucleus fungiert als wichtiges Integrationszentrum für die Kontrolle von Nahrungsaufnahme und Stoffwechsel. Da der Nucleus gustatorius Teil des Nucleus tractus solitarii ist, kann das Sättigungsgefühl, das durch einen vollen Magen ausgelöst wird, herausgezögert werden, etwa wenn einem das Essen besonders gut schmeckt. Das bedeutet, dass der Vagusnerv offenbar ebenfalls am Essverhalten beteiligt ist.

Frage 5: Was bedeutet es, neuronal gesprochen, süchtig nach Schokolade zu sein? Wie kann Schokolade die Stimmung heben?

Antwort: Ein Bindeglied zwischen Stimmung und Nahrung ist der Neurotransmitter Serotonin. Messungen im Hypothalamus zeigen, dass die Serotoninkonzentrationen in der interdigestiven Phase niedrig sind, in der Erwartung von Nahrung ansteigen und während des Essens ihren Höhepunkt erreichen. Serotonin leitet sich von der Aminosäure Tryptophan ab, die mit der Nahrung aufgenommen wird, und die Tryptophankonzentration variiert je nach dem, wie kohlenhydrathaltig die Nahrung ist. Schokolade könnte ein Stimmungsheber sein, weil sie einen Anstieg der Tryptophan- und Serotoninkonzentrationen im Blut bewirkt.

Frage 6: Vergleichen Sie die Funktion der drei folgenden Hypothalamusregionen: Nucleus arcuatus, Subfornikalorgan und Organum vasculosum laminae terminalis.

Antwort: 1) Der Nucleus arcuatus liegt nahe der Basis des dritten Ventrikels und wird durch den Anstieg der Leptinkonzentrationen im Blut aktiviert. Kennzeich-

nend für seine Neuronen sind bestimmte Peptidneurotransmitter. Einige Neuronen des Nucleus arcuatus spielen eine wichtige Rolle bei der Hemmung und Stimulation der Nahrungsaufnahme. 2) Die Neuronen des subfornikalen Organs sind empfindlich gegenüber den Konzentrationen von Angiotensin II im Blut. In Reaktion auf einen verminderten Blutstrom zu den Nieren – etwa bei einem niedrigen Blutvolumen infolge von Dehydrierung – steigen die Angiotensin-II-Konzentrationen. Die Neuronen des subfornikalen Organs regen die magnozellulären neurosekretorischen Zellen des Hypothalamus direkt zur Freisetzung von Vasopressin (ADH) an und stimulieren so den hypovolämischen Durst. Zirkulierendes Vasopressin sorgt dafür, dass die Nieren die Urinproduktion hemmen. Auf diese Weise trägt das subfornikale Organ sowohl durch humorale als auch verhaltensphysiologische Mechanismen zur Regulation des Wasserhaushalts in Reaktion auf volumetrische Signale bei. 3) Das Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) ist eine spezialisierte Region im Großhirn, der eine Blut-Hirn-Schranke fehlt. OVLT spielt eine wichtige Rolle beim osmotischen Durst, der Motivation zu trinken, wenn das Blut hypertonisch wird. Neuronen in dieser Hirnregion registrieren die Hyperosmolarität des Blutes, die mit einem niedrigen Blutvolumen assoziiert ist. Die OVLT-Neuronen erregen direkt die magnozellulären neurosekretorischen Zellen, die Vasopressin sezernieren und den osmotischen Durst stimulieren. Läsionen des OVLT bringen die humoralen und verhaltensphysiologischen Reaktionen auf eine Dehydrierung vollständig zum Erliegen, nicht aber die Reaktionen auf eine Verringerung des Blutvolumens.

Kapitel 17

Männliches und weibliches Gehirn

Frage 1: Nehmen Sie an, Sie seien gerade von Außerirdischen gefangen genommen worden, die auf der Erde gelandet sind, um etwas über Menschen in Erfahrung zu bringen. Da die Außerirdischen alle das gleiche Geschlecht haben, sind sie neugierig auf die beiden menschlichen Geschlechter. Um wieder freigelassen zu werden, müssen Sie ihnen nur erklären, wie sich Männer und Frauen verlässlich unterscheiden lassen. Welche biologischen und/oder Verhaltenstests würden Sie ihnen vorschlagen? Denken Sie daran, auf jegliche Ausnahmen hinzuweisen, die Ihren Geschlechtstest beeinträchtigen könnten – schließlich möchten Sie die Außerirdischen nicht verärgern!

Antwort: Es gibt zahlreiche biologische Merkmale und Eigenschaften, durch die sich Männer und Frauen unterscheiden, darunter die Geschlechtschromosomen, die Anatomie der Gonaden sowie sekundäre Geschlechtsmerkmale wie Körperbehaarung oder Brustdrüsen. Der verlässlichste Geschlechtstest ist die Untersuchung der Chromosomen. Frauen haben zwei X-Chromosome, während Männer ein X-Chromosom von der Mutter und ein Y-Chromosom vom Vater haben. In seltenen Fällen gibt es zu wenige oder zu viele Geschlechtschromosomen, jedoch wird das Geschlecht immer dadurch bestimmt, ob ein Y-Chromosom vorhanden ist oder nicht. Eine weitere wichtige Ausnahme ist das Androgen-Unempfindlichkeitssyndrom. Hierbei entwickeln genetisch männliche Individuen phänotypisch ein weibliches Erscheinungsbild, weil Androgenrezeptoren unempfindlich gegenüber diesem vermännlichenden Hormon sind. Die Körper dieser Männer folgen dann der voreingestellten Entwicklungsrichtung, d. h., sie entwickeln weibliche sekundäre Geschlechtsmerkmale und die Geschlechtsidentität einer Frau.

Frage 2: Verfolgen Sie die Ereigniskette zurück, durch die psychischer Stress, eine verminderte Spermienproduktion und Potenzprobleme miteinander verbunden sein könnten.

Antwort: Die neuronale Aktivität im Hypothalamus wird durch eine Vielzahl von psychologischen Faktoren und Umweltfaktoren beeinflusst, die sich auf die Ausschüttung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) auswirken können. GnRH kontrolliert die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) und des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) durch den Hypophysenvorderlappen. LH und FSH sind für eine normale geschlechtliche Entwicklung und Funktion

bei Frauen und Männern besonders wichtig. Für die Fruchtbarkeit des Mannes sind LH und FSH von entscheidender Bedeutung: LH stimuliert die Testosteronproduktion in den Hoden, und FSH ist an der Reifung der Spermienzellen in den Hoden beteiligt. Stress kann sich auf die Potenz des Mannes auswirken, weil er die neuronale Aktivität des Hypothalamus und die Freisetzung von GnRH beeinflusst.

Frage 3: Abbildung 17.14 zeigt eine interessante Beobachtung, für die es bisher aber noch keine Erklärung gibt: Im Gehirn einer Rattenmutter vergrößern sich während der Zeit des Stillens die Bereiche des somatosensorischen Cortex, die die Haut um die Zitzen herum repräsentieren. Überlegen Sie, welche Mechanismen für dieses Phänomen verantwortlich sein könnten. Schlagen Sie einen Grund vor, warum eine solche Plastizität des Gehirns von Vorteil sein könnte.

Antwort: Geschlechtsdimorphe Veränderungen im Gehirn treten mitunter nur vorübergehend oder zyklisch auf, und sie korrelieren mit einem bestimmten Sexualverhalten. So enthält z. B. der somatosensorische Cortex von Rattenweibchen eine sensorische Repräsentation der Haut auf der Bauchseite im Bereich der Zitzen. Während eine Rattenmutter ihre Jungen säugt, erweitert sich diese Repräsentation erheblich, allerdings nur vorübergehend. Dies ist ein Beispiel für die Plastizität somatosensorischer Karten. Im Vergleich zu einer nichtsäugenden Ratte ist die Cortexregion bei einer säugenden Ratte stark vergrößert. Die Bereiche des somatosensorischen Cortex, die andere Körperregionen repräsentieren, bleiben durch das Säugen unbeeinflusst. Experimente zeigen, dass topografische Karten im somatosensorischen Cortex dynamisch sind und sich dem Umfang der sensorischen Erlebnisse anpassen. Die Größe der Cortexregion, die für die einzelnen Körperteile zuständig ist, korreliert mit der *Dichte* des sensorischen Inputs aus diesem Körperteil. Die Größe auf der Karte hängt auch damit zusammen, wie *wichtig* der sensorische Input aus den betreffenden Körperteil ist. Möglicherweise wird die Plastizität im somatosensorischen Cortex der säugenden Ratten durch laktationsinduzierte Veränderungen der Rezeptordichte im Bereich der Zitzen und die sensorische Stimulation durch die säugenden Jungen vermittelt. Hormone, die mit der Laktation zusammenhängen, z. B. Oxytocin, tragen möglicherweise zu einer verstärkten kortikalen Plastizität bei säugenden Ratten bei.

Frage 4: Östradiol wird gewöhnlich als weibliches Sexualhormon klassifiziert, es spielt aber auch eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des männlichen

Gehirns. Erklären Sie, wie dies vor sich geht und warum das weibliche Gehirn nicht im selben Entwicklungsstadium auf ähnliche Weise von Östradiol beeinflusst wird.

Antwort: Die Hoden produzieren Androgene, die die Vermännlichung des Nervensystems auslösen, indem sie die Expression verschiedener geschlechtsgebundener Gene regulieren. Ohne Androgene wird das Gehirn aufgrund eines anderen Musters der Genexpression verweiblicht. Allerdings werden die Veränderungen bei der Genexpression nicht durch Testosteron bewirkt; die Vermännlichung des sich entwickelnden Nervensystems wird vielmehr durch Östrogen ausgelöst. Testosteron wird im neuronalen Cytoplasma in einem einzigen chemischen Schritt in Östradiol umgewandelt, wobei das Enzym Aromatase als Katalysator fungiert. Da die weiblichen Keimdrüsen in frühen Entwicklungsstadien keine großen Östrogenmengen produzieren, durchläuft das weibliche Gehirn normalerweise keine derartige durch Steroide ausgelöste Umwandlung.

Frage 5: Wo und wie können sich Steroidhormone auf zellulärer Ebene auf die Neuronen im Gehirn auswirken?

Antwort: Für die Auswirkungen von Steroidhormonen auf zellulärer Ebene gibt es mehrere Beispiele: 1) Eine Östradiolbehandlung neugeborener Mäuse führt zu einem starken Neuritenwachstum im Hypothalamus; Östradiol erhöht die Lebensfähigkeit der Zellen und die Dichte der dendritischen Dornfortsätze. 2) Ein besonders faszinierendes Beispiel ist die östradiolinduzierte Zunahme dendritischer Dornfortsätze im Hippocampus von Rattenweibchen. Die Zahl der Dornfortsätze ist während des fünftägigen Sexualzyklus starken Schwankungen unterworfen und nimmt mit steigenden Östradiolkonzentrationen zu. Dieser Effekt wird durch inhibitorische Interneuronen mit Östradiolrezeptoren vermittelt. Der Anstieg der Östrogenkonzentrationen bewirkt eine Drosselung der GABA-Produktion, d. h., die synaptische Hemmung ist weniger wirksam. Die geringere Hemmung im Hippocampus führt zu einem Anstieg der allgemeinen Neuronenaktivität und zu einer Zunahme von Dornfortsätzen und exzitatorischen Synapsen an den Pyramidenzellen. 3) Östradiol übt außerdem eine Schutzwirkung auf Neuronen aus. Zellen in Kulturen, die mit Östradiol behandelt werden,

sind weniger anfällig gegenüber Sauerstoffmangel, oxidativem Stress oder Nervengiften. Wie diese Schutzeffekte entstehen, ist noch umstritten, aber vermutlich sind mehrere zelluläre Mechanismen beteiligt.

Frage 6: Angenommen, ein Wissenschaftlerteam hat gerade behauptet, ein kleiner, dubioser Nucleus im Hirnstamm, Nucleus X, sei bei den Geschlechtern unterschiedlich und eine wesentliche Voraussetzung für bestimmtes „ausschließlich männliches“ Sexualverhalten. Diskutieren Sie, welche Art von Beweisen Sie bräuchten, um diese Behauptungen über a) die Existenz eines Dimorphismus, b) die Definitionen ausschließlich männlichen Verhaltens und c) die Beteiligung von Nucleus X an diesen Verhaltensweisen zu akzeptieren.

Antwort: a) Belege für einen Geschlechtsdimorphismus erfordern eine quantitative Analyse von Hirngewebe von männlichen und weiblichen Tieren gleichen Alters, die in derselben Art von Umgebung gehalten werden. Die histologische Aufbereitung des Gewebes muss außerdem in exakt der gleichen Weise erfolgen. Da die quantitativen Unterschiede wahrscheinlich gering sind, muss eine große Zahl an Gehirnen untersucht werden. Am sinnvollsten wäre es, den Geschlechtsdimorphismus bei mehreren Arten nachzuweisen und sowohl die pränatale als auch die postnatale Entwicklung des Dimorphismus zu untersuchen. b) Ausschließlich männliche Verhaltensweisen im Zusammenhang mit dem Paarungsverhalten lassen sich leicht beobachten und quantifizieren. Weitere „typisch“ männliche Verhaltensweisen, etwa im Hinblick auf Aggressivität, sind ebenfalls leicht zu beobachten, müssen aber im Vorfeld gut definiert werden. c) Um die Verbindung zwischen der dimorphen Struktur und einem ausschließlich männlichen Verhalten nachzuweisen, könnten Läsionsstudien nützlich sein, bei denen die Zerstörung der Struktur eindeutig zu einem Ausfall des geschlechtsspezifischen Verhaltens führt. Eine weitere Methode, um zu zeigen, dass die Struktur tatsächlich für das Verhalten verantwortlich ist, wäre der Nachweis des gleichen Verhaltens bei androgenisierten Weibchen, die auch eine Vermännlichung der sexuell dimorphen Gehirnstruktur zeigen. Denkbar wäre auch, die Androgenrezeptoren zu blockieren, und auf diese Weise den Geschlechtsdimorphismus bei männlichen Tieren aufzuheben.

Kapitel 18

Neuronale Mechanismen der Emotion

Frage 1: Sie haben ausgerechnet am Morgen einer Prüfung verschlafen. Worin besteht nach der James-Lange- und der Cannon-Bard-Emotionstheorie jeweils die Beziehung zwischen der Panik, die Sie empfinden, und Ihrer körperlichen Reaktion auf die Situation?

Antwort: Die James-Lange-Theorie basiert auf der Annahme, dass Emotionen eine Reaktion auf physiologische Veränderungen im Körper sind. Demnach reagieren wir z. B. auf eine erhöhte Herzfrequenz, Verdauungsstörungen oder vermehrtes Schwitzen, indem wir eine Emotion entwickeln und Angst bekommen. Dagegen besagt die Cannon-Bard-Theorie, dass emotionales Erleben auch unabhängig von emotionalem Ausdruck stattfinden kann. Der als bedrohlich empfundene Reiz löst ein Angstgefühl aus, worauf eine körperliche Reaktion folgt.

Frage 2: Inwiefern haben sich die Definition des limbischen Systems und die Vorstellungen über seine Funktion seit Brocas Zeiten verändert?

Antwort: Der französische Neurologe Paul Broca bezeichnete die Rindenareale, die einen Ring um den Hirnstamm bilden (cingulärer Gyrus, mediale Oberfläche des Temporallappens und Hippocampus) als Lobus limbicus. Allerdings hat Broca nichts über die Bedeutung dieser Strukturen im Hinblick auf Emotionen geschrieben. Man nahm vielmehr an, sie hätten eine Bedeutung für die Geruchswahrnehmung. In den 1930er-Jahren sprachen immer mehr Forschungsbelege dafür, dass mehrere limbische Strukturen an Emotionen beteiligt sind. Der amerikanische Neurologe James Papez war der Auffassung, es gäbe ein „System der Emotionen“, das an den medialen Gehirnwänden liege und den Cortex mit dem Hypothalamus verbinde (cingulärer Cortex, Hippocampus, Hypothalamus, anteriore Thalamuskern). Papez glaubte, dass Schädigungen bestimmter Cortexregionen oft massive Veränderungen des emotionalen Ausdrucks nach sich ziehen, während Wahrnehmung oder Intellekt kaum in Mitleidenschaft gezogen werden. Daher ging Papez davon aus, dass die Aktivität im cingulären Cortex den verarbeiteten Informationen eine „emotionale Färbung“ hinzufügt. Der Begriff des limbischen Systems wurde 1952 durch den amerikanischen Physiologen Paul McLean verbreitet. Laut McLean wurden Tiere durch die Evolution des limbischen Systems in die Lage versetzt, Emotionen zu erleben und auszudrücken. Dadurch wurden sie von dem stereotypen Verhalten befreit, das ihnen ihr

Hirnstamm diktierte. Heute geht man davon aus, dass bestimmte Komponenten des sogenannten Papez-Kreises, etwa der Hippocampus, nicht in erster Linie für den Ausdruck von Emotionen relevant sind. Außerdem erfüllen einige Strukturen, die an Emotionen beteiligt sind, auch noch andere Funktionen. Viele Wissenschaftler bezweifeln, ob es überhaupt sinnvoll ist, ein einzelnes, separates „System der Emotionen“ definieren zu wollen.

Frage 3: Welche Verfahren rufen eine abnorme Wutreaktion bei Versuchstieren hervor? Woher wissen wir, dass die Tiere Wut empfinden?

Antwort: Experimente in den 1920er-Jahren ergaben, dass die Entfernung der beiden Hirnhemisphären bei Versuchstieren anormale Wutreaktionen auslöste. Das Verfahren bewirkte massive Veränderungen des Verhaltens bei Hunden und Katzen. Tiere, die vor dem Eingriff friedlich und nur schwer zu provozieren gewesen waren, zeigten nach der Operation bei der geringsten Provokation Zustände rasender Wut. Diese Scheinwut wird beobachtet, wenn der anteriore Hypothalamus zusammen mit dem Cortex zerstört wird; sie tritt jedoch nicht auf, wenn die Läsion vergrößert wird und auch die posteriore Hälfte des Hypothalamus mit einschließt. Dies deutet darauf hin, dass der posteriore Hypothalamus bei Tieren besonders wichtig für den Ausdruck von Wut und Aggression ist und dass er normalerweise durch das Telencephalon gehemmt wird. Unklar ist, ob die Tiere tatsächlich Wut empfinden, weil Gefühle subjektive Empfindungen sind, für die der Mensch verbale Äußerungsmöglichkeiten besitzt, Ratten dagegen nicht.

Frage 4: Welche emotionalen Veränderungen lassen sich im Anschluss an eine temporale Lobektomie nach Klüver und Bucy beobachten? Von welcher der anatomischen Strukturen, die sie entfernten, nimmt man an, dass sie in enger Verbindung zu Affektveränderungen steht?

Antwort: Die beiden Neurowissenschaftler Klüver und Bucy stellten fest, dass die Entfernung beider Temporallappen (*temporale Lobektomie*) bei Rhesusaffen massive Auswirkungen auf das aggressive Verhalten und auf Angstreaktionen der Tiere hatte: Die Versuchsaffen waren in Gegenwart von Menschen und anderen Tieren, vor denen sie normalerweise Angst haben (z. B. Schlangen), überaus gelassen. Entsprechend nahmen die Lautäußerungen und Mimik ab, die für gewöhnlich mit Angst einhergehen. Anscheinend war das normale Empfinden und der normale Ausdruck von Angst und Aggression durch die temporale Lobektomie erheblich vermindert worden. Die Amygdala ist offenbar ein

wichtiges Element in dem Regelkreis, der Angst und Aggression verarbeitet. Man geht davon aus, dass sie eng mit Gemütsveränderungen assoziiert ist. Die Entfernung der Amygdala führt bei Versuchstieren zu einer deutlichen Verminderung von Angst und Aggression.

Frage 5: Woran liegt es, dass ein dominanter Affe in einer Affenkolonie nach einer bilateralen Amygdalektomie zu einem untergeordneten Tier wird?

Antwort: Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Amygdala an aggressivem Verhalten beteiligt ist. Schädigungen der Amygdala können zu einer Affektverarmung und anderen Verhaltensanomalien führen. Eine bilaterale Amygdalaläsion bei Tieren kann Angst und Aggression beträchtlich reduzieren. Bei einem dominanten Affen führt der Eingriff dazu, dass er friedlicher ist und seine Führungsrolle weniger stark verteidigt. Infolgedessen verweist der Affe, der bislang in der Rangordnung an zweiter Stelle stand, den dominanten Affen auf einen rangniedrigeren Platz. Eine elektrische Stimulation der Amygdala löst einen Zustand der Erregung oder der affektiven Aggression aus.

Frage 6: Auf welche Annahmen im Zusammenhang mit limbischen Strukturen stützt sich die chirurgische Behandlung von emotionalen Störungen?

Antwort: Die Annahme, dass Emotionen durch das limbische System kontrolliert werden, führte zu dem Schluss, dass Menschen mit emotionalen Problemen geholfen werden kann, indem man das System operativ veränderte. In den 1930er-Jahren berichteten John Fulton und Carlyle Jacobsen von der Yale University, dass Läsionen des Frontallappens bei Schimpansen einen beruhigenden Effekt hatten. Man ging davon aus, dass dieser Effekt durch die Zerstörung limbischer Strukturen, insbesondere von Verbindungen mit dem frontalen und cingulären Cortex hervorgerufen wur-

de. (Dieser Eingriff geht auch mit Affektverarmung, unangemessenem Verhalten, Planungs- und Umsetzungsschwierigkeiten sowie Konzentrationsstörungen einher). Weiterhin führte eine reduzierte Aggression in Tieren, denen beidseitige Amygdalaläsionen zugefügt wurden, dazu, dass einige Neurochirurgen diese Methode auch beim Menschen anwandten. Klinischen Berichten zufolge war diese Methode überaus erfolgreich: Aggressives und asoziales Verhalten sowie Hyperaktivität und Krampfanfälle wurden angeblich reduziert und die Konzentrationsfähigkeit erhöht.

Frage 7: Das Arzneimittel Fluoxetin (Fluctin®) ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Wie beeinflusst dieses Arzneimittel Ihrer Meinung nach das Angst- und Aggressionsniveau einer Person?

Antwort: Der Neurotransmitter Serotonin ist mit großer Wahrscheinlichkeit an der Regulation von Aggression beteiligt. Niedrige Serotoninkonzentrationen werden mit einer vermehrten Aggressivität assoziiert, während hohe Serotoninkonzentrationen das Aggressionsniveau offenbar senken. Wie genau Angst und Aggression zusammenhängen, ist noch unklar; man weiß aber, dass Serotonin-Antagonisten die Aggressivität steigern, während Agonisten der 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1B}-Rezeptoren Angst und Aggressivität bei Mäusen mindern. Experimente mit Tieren haben außerdem gezeigt, dass Angst und Aggression gemeinsam zu- und abnehmen. Fluoxetin ist ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der die Serotoninmenge im synaptischen Spalt wirksam erhöht, indem er die Wiederaufnahme in die Axonterminalen über Serotonintransporter verhindert. Die erhöhte Verfügbarkeit von Serotonin wirkt offenbar angstmindernd, weswegen Fluoxetin und andere Serotonin-Wiederaufnahmehemmer nicht nur als Antidepressiva, sondern auch als Anxiolytika eingesetzt werden.

Kapitel 19

Gehirnrhythmen und Schlaf

Frage 1: Warum hat ein EEG mit verhältnismäßig schnellen Frequenzen in der Regel kleinere Amplituden als ein EEG mit langsameren Frequenzen?

Antwort: Die Amplitude des EEG-Signals hängt davon ab, wie synchron die Aktivität der Neuronen ist, die unterhalb der Elektrode liegen. Wenn eine Gruppe von Zellen gleichzeitig erregt wird, addieren sich die winzigen Signale, sodass ein großes Oberflächensignal resultiert. Wenn dagegen jede Zelle zeitlich versetzt die gleiche Erregungsmenge empfängt, sind die summierten Signale geringer und unregelmäßig. In diesem Fall hat sich weder die *Anzahl* der aktivierten Zellen noch die *Gesamtaktivität* verändert, sondern nur der *Zeitpunkt* der Aktivierung jeder einzelnen Zelle. Daher hat ein EEG mit relativ schnellen Frequenzen für gewöhnlich kleinere Amplituden als ein EEG mit langsameren Frequenzen.

Frage 2: Die Hirnrinde des Menschen ist sehr groß und muss vielfach gefaltet sein, um in den Schädel zu passen. Wie wirken sich die Faltungen und Schichten der Cortexoberfläche auf die Hirnsignale aus, die von einer EEG-Elektrode auf der Kopfhaut abgeleitet werden?

Antwort: Die vom EEG registrierten Spannungen werden größtenteils durch die Potenziale ausgelöst, die bei synaptischer Erregung der Dendriten zahlreicher Pyramidenzellen im Cortex auftreten. Das Signal muss mehrere Schichten – einschließlich Hirnhäute, Flüssigkeit, Schädelknochen und Kopfhaut – durchdringen, um die Elektroden zu erreichen. Zellen, die tief in den Falten der Großhirnrinde liegen, tragen kaum zu den Aufzeichnungen bei, da das EEG nur die Aktivität an der Cortexoberfläche registriert, die unmittelbar unter der Schädeldecke liegt.

Frage 3: Schlaf ist offenbar ein Verhalten, das allen Säugetieren, Vögeln und Reptilien gemeinsam ist. Bedeutet das, dass Schlaf eine Funktion erfüllt, die für das Leben dieser höheren Wirbeltiere essentiell ist? Wenn Sie meinen, dass dem nicht so ist, welche Erklärung gibt es für die Macht des Schlafes?

Antwort: Es gibt keine einzelne Theorie des Schlafes, die allgemein anerkannt wird. Die sinnvollsten Ideen lassen sich zwei Kategorien zuordnen: Theorien der Erneuerung und Theorien der Adaptation. Erneuerungstheorien gehen davon aus, dass wir schlafen, um uns auszuruhen und zu erholen, d. h., um uns auf einen neuen Tag und den Zustand des Wachseins vorzubereiten. Ad-

aptationstheorien sehen im Schlaf eine Möglichkeit, um Problemen aus dem Weg zu gehen, sich vor Raubtieren zu verstecken, wenn man am verletzlichsten ist, oder um anderen schädlichen Aspekten der Umgebung auszuweichen, oder um Energie zu sparen. Selbst Tiere wie z. B. Delfine, die sich offenbar nie ausruhen, gönnen ihren Hirnhemisphären abwechselnd ein Nickerchen: erst schläft die eine Gehirnhälfte zwei Stunden lang, dann sind beide Gehirnhälften eine Stunde lang wach, und dann schläft die andere Gehirnhälfte zwei Stunden lang, und so weiter – und das ungefähr 12 Stunden pro Nacht. Der blinde Indus-Flussdelfin fällt regelmäßig in einen vier bis sechs Sekunden andauernden Mikroschlaf. Auf diese Weise kommt der Delfin im Laufe von 24 Stunden immerhin auf etwa sieben Stunden Schlaf. Demnach ist Schlafen offenbar wichtig – unklar ist allerdings, warum. Möglicherweise ist Schlaf auch einfach ein Nebenprodukt eines anderen lebenswichtigen Prozesses. Wenn Ratten über einen längeren Zeitraum hinweg wach gehalten werden, verlieren sie an Gewicht, obwohl sie mehr fressen als sonst. Sie werden schwach, bekommen Magengeschwüre und innere Blutungen, und im schlimmsten Fall sterben sie sogar. Offenbar wirkt sich der Schlafentzug auf die Regulation ihrer Körpertemperatur und den Stoffwechselbedarf aus.

Frage 4: Ein EEG während des REM-Schlafes ähnelt sehr stark einem EEG im Wachzustand. Wie unterscheiden sich Gehirn und Körper im REM-Schlaf von Gehirn und Körper im Wachzustand?

Antwort: REM-(Rapid Eye Movements)-Schlaf ist ein Zustand, in dem der ganze Körper, außer den Augen und der Atemmuskulatur, unbeweglich ist. Die lebhaften Illusionen, die wir als Träume bezeichnen, treten fast ausschließlich während der REM-Phasen auf. Der Sauerstoffverbrauch des Gehirns ist während des REM-Schlafes höher als im Wachzustand, wenn sich das Gehirn beispielsweise auf komplizierte Rechenaufgaben konzentrieren muss. Manche Areale, darunter die primäre Sehrinde, sind während des REM-Schlafes ebenso aktiv wie im Wachzustand. Extrastriäre Cortexareale und Teile des limbischen Systems zeigen beim REM-Schlaf sogar eine signifikant höhere Aktivität, während Regionen des Frontallappens deutlich weniger aktiv sind. Die Paralyse, die während des REM-Schlafes auftritt, ist ein fast vollständiger Verlust des Skelettmuskeltonus. Ausnahmen sind neben den Atemmuskeln die Muskeln, die die Augenbewegungen kontrollieren und die winzigen Muskeln im Innenohr: diese sind auffallend aktiv. Dieselben Systeme im Innern des Hirnstammes, die auch die Schlafprozesse im Vorderhirn kontrollieren, hemmen während des REM-Schlafes

aktiv die spinalen Motoneuronen und verhindern so, dass die absteigende motorische Aktivität tatsächlich zu Bewegungen führt.

Frage 5: Welche mögliche Erklärung gibt es für die relative Unempfindlichkeit des Gehirns gegenüber sensorischen Informationen während des REM-Schlafes im Vergleich zum Wachzustand?

Antwort: Der REM-Schlaf wird ebenso wie die anderen funktionellen Zustände des Gehirns von diffusen modulatorischen Systemen im Innern des Hirnstammes, insbesondere dem Pons, kontrolliert. Diese Systeme kontrollieren die rhythmische Aktivität des Thalamus, der wiederum viele EEG-Rhythmen der Großhirnrinde kontrolliert. Die langsamen schlafbezogenen Rhythmen des Thalamus blockieren offenbar den Zustrom sensorischer Informationen hinauf zum Cortex.

Frage 6: Der SCN erhält direkte Eingänge aus der Retina, und auf diese Weise können Hell-Dunkel-Zyklen circadiane Rhythmen regulieren. Wenn die Axone der Retina unterbrochen würden, welchen Effekt hätte das auf die circadianen Rhythmen des Schlafens und Wachseins beim Menschen?

Antwort: Der direkte Input, den der suprachiasmatische Kern (SCN) im Hypothalamus aus der Netzhaut erhält, ist notwendig und hinreichend, um die Schlaf-Wach-Zyklen so zu regulieren, dass sie mit dem Nacht-Tag-Wechsel synchron sind. Wenn Netzhautaxone ge-

schädigt werden und dieser wichtige Input zum SCN fehlt, können die Schlaf-Wach-Rhythmen nicht länger durch das Licht reguliert werden. In diesem Fall wäre die betreffende Person einem freilaufenden Rhythmus ausgesetzt, der nicht mehr mit dem normalen Hell-Dunkel-Zyklus übereinstimmt. Bei einer freilaufenden Gehirn Uhr ist der Tag länger als gewöhnlich (anfangs 25 Stunden, später sogar 30 bis 36 Stunden). Die Person wäre tagsüber schläfrig und nachts hellwach, solange, bis sich der Rhythmus wieder an den normalen Hell-Dunkel-Zyklus anpasst.

Frage 7: Welche Unterschiede gäbe es zwischen den Verhaltensfolgen einer freilaufenden circadianen Uhr und überhaupt keiner inneren Uhr?

Antwort: Auch eine freilaufende circadiane Gehirn Uhr sieht alternierende Schlaf- und Wachphasen vor. Ebenso wechseln sich Verhaltenszyklen und physiologische Zyklen wie die Körpertemperatur weiterhin ab, obgleich sie desynchronisiert werden können, sodass Schlaf-, Wach- oder Temperaturzyklen unabhängig voneinander und nach eigenem Tempo ablaufen. Wenn es jedoch zu Läsionen in den efferenten SCN-Bahnen kommt, werden circadiane Rhythmen unterbrochen und die Periodizität geht verloren. So zeigen beispielsweise Eichhörnchen oder Affen ohne SCN dauerhaft hochfrequente Rhythmen sowohl der Gehirnaktivität als auch der Körpertemperatur, ohne dass es Hinweise auf regelmäßige Zyklen gibt.

Kapitel 20

Sprache

Frage 1: Wie ist es möglich, dass ein Split-brain-Patient verständlich sprechen kann, wo Sprache doch durch die linke Hemisphäre kontrolliert wird? Steht das nicht im Widerspruch zu der Tatsache, dass die linke Hemisphäre dem Motorcortex in beiden Hemisphären den Befehl erteilen muss, die an der Sprachbildung beteiligten Muskeln zu koordinieren?

Antwort: Einige mediane Strukturen, wie z. B. die Fovea, sind sowohl in der rechten als auch in der linken Hemisphäre repräsentiert. Die motorische Kontrolle von Mund und Kehlkopf ist möglicherweise ebenfalls auf beiden Seiten des Gehirns repräsentiert. Außerdem arbeitet das motorische System nach dem Populationscode und nicht nach einer strikten Eins-zu-eins-Übereinstimmung zwischen neuronaler Aktivität und neuronalem Output. Dadurch können sich die topografischen Beziehungen zwischen Motorcortex und motorischem Output „lockern“. Schließlich können die beiden Hemisphären bei Split-brain-Patienten auch über die anteriore Kommissur kommunizieren, da die subcorticale Faserbahn beim Durchtrennen des Corpus callosum intakt bleibt.

Frage 2: Welche Schlüsse können Sie im Bezug auf die normale Funktion des Broca-Areals aus der Beobachtung ziehen, dass es bei einer Broca-Aphasie in der Regel zu einem gewissen Verständnisdefizit kommt?

Antwort: Die funktionelle Lokalisation ist ein wichtiges Konzept, mit dessen Hilfe wir verstehen, wie das Gehirn sensorische Informationen verarbeitet und motorischen Output kontrolliert. Dabei sollte man jedoch nicht vergessen, auf welche komplexe Weise die verschiedenen Hirnstrukturen miteinander verbunden sind. Die Hauptfunktion des Broca-Areals ist die Sprachproduktion, und diese Funktion wird bei Läsionen des Broca-Areals beeinträchtigt. Aber der gesamte Regelkreis der Sprachverarbeitung wird beim Ausfall dieser Struktur ebenfalls unterbrochen, wodurch die Sprachfunktion insgesamt, aber auch das Sprachverständnis (das offenbar vom Wernicke-Areal vermittelt wird) beeinträchtigt wird. Außerdem ist das Broca-Areal nicht klar begrenzt, und Schlaganfälle betreffen nur selten einzelne Cortexregionen. Häufig sind über das Broca-Areal hinaus noch andere Hirnstrukturen betroffen. Es ist gut möglich, dass das Broca-Areal auch am Sprachverständnis beteiligt ist, obwohl seine Hauptfunktion die Sprachproduktion ist.

Frage 3: Tauben können dahingehend trainiert werden, dass sie einen Knopf drücken, wenn sie fressen wollen, und andere Knöpfe drücken, wenn sie bestimmte visuelle Reize sehen. Das bedeutet, dass Vögel Dinge, die sie sehen, „benennen“ können. Wie würden Sie versuchen festzustellen, ob Tauben hier tatsächlich eine neue Sprache verwenden oder nicht?

Antwort: Die Sprache des Menschen ist überaus kreativ – ständig werden neue Wortkombinationen und Sätze hervorgebracht, und diese Sprachschöpfungen haben klare Bedeutungen, die zum einen von der Bedeutung der einzelnen Wörter, zum anderen von den Regeln ihrer Zusammenstellung abhängen. Tiere verwenden Symbole, um Objekte zu identifizieren, die sie kennen, aber der kreative Gebrauch dieser Symbole ist offenbar begrenzt. Ob Tiere eine Sprachfähigkeit besitzen, lässt sich daraus erschließen, ob sie gelernte Symbole auch neu kombinieren können, d. h., Symbole so zusammenführen, dass sich ein neuer Sinn daraus ergibt, ohne dass sie diese Symbolkombination zuvor gelernt haben.

Frage 4: Was erklärt das Sprachverarbeitungsmodell von Wernicke und Geschwind? Welche Fakten stimmen mit diesem Modell nicht überein?

Antwort: Das Wernicke-Geschwind-Modell der Sprachverarbeitung liefert einfache Erklärungen für Schlüsselemente der Broca- und Wernicke-Aphasie. Durch Läsionen im Broca-Areal wird die Sprachproduktion stark beeinträchtigt, da die entsprechenden Signale nicht mehr an den Motorcortex weitergeleitet werden können. Dagegen ist das Sprachverständnis mehr oder weniger intakt, da das Wernicke-Areal unversehrt ist. Läsionen im Wernicke-Areal führen zu schweren Verständnisproblemen, weil hier Laute in Wörter umgewandelt werden. Die Sprachbildung ist davon für gewöhnlich nicht betroffen, da das Broca-Areal intakt ist und nach wie vor die erforderlichen Muskeln kontrolliert. Die folgenden Fakten sind mit dem Wernicke-Geschwind-Modell nicht vereinbar:

- i) Gelesene Wörter müssen nicht in eine pseudoakustische Reaktion im Wernicke-Areal umgewandelt werden. Visuelle Informationen können das Broca-Areal über die Sehrinde erreichen, ohne dass sie einen Zwischenstopp am Gyrus angularis einlegen.
- ii) Wie schwer eine Broca- oder Wernicke-Aphasie ausfällt, hängt davon ab, wie viel Hirnrinde außerhalb des Broca- bzw. Wernicke-Areals geschädigt ist. Die Aphasie wird außerdem durch die Schädigung subcortikaler Strukturen wie Thalamus und Nucleus caudatus beeinflusst, die in diesem Modell überhaupt nicht vorkommen. Wenn Teile der Hirnrinde chirurgisch entfernt werden müssen, sind daraus

resultierende Sprachdefizite in der Regel weniger gravierend als nach Schlaganfällen, die sowohl cortikale als auch subcortikale Strukturen betreffen.

- iii) Nach einem Schlaganfall erholt sich die Sprachfunktion oft weitgehend wieder. Offenbar können andere Cortexregionen den Verlust bis zu einem gewissen Grad kompensieren.
- iv) Bei den meisten Aphasien treten sowohl Defizite beim Sprachverständnis als auch bei der Sprachproduktion auf.

Frage 5: In welcher Hinsicht ist die linke Hemisphäre normalerweise sprachdominant? Welchen Beitrag zur Sprache leistet die rechte Hemisphäre?

Antwort: Die hemisphärische Sprachdominanz lässt sich am besten an den Reaktionen von Split-brain-Patienten demonstrieren, bei denen der visuelle Input auf eine Hemisphäre beschränkt ist. Sie können Zahlen, Wörter oder Bilder, die im rechten Gesichtsfeld (und damit der linken Hirnhemisphäre) dargeboten werden, problemlos wiederholen und beschreiben, da die linke Hemisphäre in der Regel sprachdominant ist. Außerdem können sie Objekte beschreiben, die mit der rechten Hand (außer Sichtweise beider Augen) ertastet werden. Der rechten Hemisphäre hingegen ist es nicht möglich, selbst einfache verbale Beschreibungen von sensorischen Reizen zu leisten. Wenn ein visueller Reiz nur im linken Gesichtsfeld (und damit der rechten Hemisphäre) dargeboten oder ein Objekt nur mit der linken Hand befühlt wird, sind Split-brain-Patienten nicht in der Lage, den Reiz oder das Objekt zu be-

schreiben. Das ist darauf zurückzuführen (und zugleich der Beweis dafür), dass die linke Hirnhemisphäre bei den meisten Menschen sprachdominant ist. Die rechte Hemisphäre vermittelt hingegen das Sprachverständnis. Sie kann lesen und Zahlen, Buchstaben und kurze Wörter verstehen, solange sie sie nicht verbal zum Ausdruck bringen muss.

Frage 6: Welche Belege sprechen dafür, dass das Broca-Areal nicht einfach nur ein prämotorisches Areal für Sprache ist?

Antwort: Verschiedene Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass das Broca-Areal mehr ist als nur ein prämotorisches Areal für Sprache:

- i) Broca-Aphasiker können Inhalts- und Funktionswörter nicht gleichermaßen gut verwenden, was darauf hindeutet, dass das Broca-Areal und der benachbarte Cortex vor allem daran beteiligt sind, aus einzelnen Wörtern grammatikalische Sätze zu bilden.
- ii) Wernicke war der Ansicht, dass der bei einer Broca-Aphasie geschädigte Bereich das Gedächtnis für die feinmotorischen Befehle enthält, die für die Sprachbildung erforderlich sind. Manche vertreten Wernickes Theorie nach wie vor.
- iii) Broca-Aphasiker haben allgemein zwar ein gutes Sprachverständnis, aber knifflige Fragen können auch hier Defizite aufzeigen.
- iv) Oft zeigen Broca-Aphasiker eine ausgeprägte Anomie, d. h., sie haben sowohl Probleme, die richtigen Worte zu „finden“, als auch die richtigen Laute zu bilden.

Kapitel 21

Aufmerksamkeit

Frage 1: Wodurch unterscheidet sich der bewusste Zustand von Personen mit Neglect-Syndrom und Split-brain-Patienten, die nur Objekte im rechten Gesichtsfeld beschreiben können?

Antwort: Beim Neglect-Syndrom ignoriert der Betroffene offenbar Objekte, Menschen und bisweilen sogar den eigenen Körper auf der einen Seite des Gesichtsfeldes. In schweren Fällen agieren die Patienten so, als ob die eine Hälfte des Universums überhaupt nicht existiere: Sie rasieren sich z. B. nur die eine Gesichtshälfte, zeichnen nur das halbe Ziffernblatt einer Uhr oder essen nur von einer Hälfte des Tellers. Das Neglect-Syndrom wird am häufigsten mit Läsionen der posterioren parietalen Hirnregion in der rechten Hemisphäre in Verbindung gebracht. Bei Split-brain-Patienten arbeiten die beiden Hemisphären getrennt voneinander, als verfüge der Betroffene über zwei Gehirne, die nicht auf den Beitrag des anderen achten. Split-brain-Patienten können nur Objekte im rechten Gesichtsfeld beschreiben, da die linke Hemisphäre sprachdominant ist. Das bedeutet, dass sie das linke Gesichtsfeld nicht ignorieren, sondern schlichtweg nicht in der Lage sind, Wörter oder Gegenstände zu benennen, da die rechte Hemisphäre keinen verbalen Output produziert. Wenn einem Patienten beispielsweise Aktfotos im linken Gesichtsfeld dargeboten werden, kann es sein, dass der Patient errötet oder lacht, obwohl er angibt, nichts gesehen zu haben. Dies deutet darauf hin, dass die Bilder in der rechten Hemisphäre wahrgenommen werden.

Frage 2: Wodurch unterscheidet sich ein einseitiger räumlicher Neglect von Blindheit in einer Gesichtsfeldhälfte?

Antwort: Im Falle eines unilateralen räumlichen Neglect verhält sich der Patient so, als ob die eine Hälfte des Universums überhaupt nicht existiere. Er putzt sich z. B. nur auf einer Seite die Zähne oder zieht sich nur auf einer Seite des Körpers an. Da das Neglect-Syndrom seltener infolge von Schädigungen der linken Hirnhälfte auftritt, wird es in erster Linie im Hinblick auf die Vernachlässigung der linken Raumhälfte erforscht, die infolge einer Schädigung der rechten Hirnrinde auftritt. Der Patient verhält sich so, als ob die linke Hälfte regelrecht geschrumpft sei, wodurch die räumliche Wahrnehmung stark beeinträchtigt wird. Er kann Objekte in der vernachlässigten Hälfte zwar sehen, ignoriert sie aber vollständig. Liegt hingegen eine Blindheit vor, ist der Patient nicht in der Lage, in dem blinden Gesichtsfeld

etwas wahrzunehmen. Er kann seine Aufmerksamkeit mithilfe anderer Sinne aber trotzdem auf Gegenstände in dem blinden Gesichtsfeld richten. Objekte im intakten Gesichtsfeld kann der Patient problemlos sehen; auch bereitet ihm die räumliche Wahrnehmung keine Schwierigkeiten. Ein weiterer wichtiger Unterschied ist, dass Patienten mit Neglect-Syndrom häufig eine Besserung ihres Zustandes erzielen, während das bei Blindheit, die durch einen Ausfall der Sehrinde verursacht wurde, nicht der Fall ist.

Frage 3: Wie würden Sie fMRT- oder PET-Untersuchungen verwenden, um nach Gehirnregionen zu suchen, die an der Ausrichtung von selektiver Aufmerksamkeit beim Menschen beteiligt sind?

Antwort: Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) lassen sich Veränderungen der Gehirnaktivität im Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsverlagerungen sichtbar machen. In einem Experiment wurden die Probanden im Kernspintomografen angewiesen, einen zentralen Punkt auf der dargebotenen Scheibe zu fixieren. Je nach dem, auf welchen Teil des Gesichtsfelds die Aufmerksamkeit gerichtet war, verlagerte sich das Muster der Gehirnaktivität retinotop. Dies deutet darauf hin, dass selektive Veränderungen der Gehirnaktivität in der Regel mit einer räumlichen Aufmerksamkeitsverlagerung einhergehen, und zwar gemäß einem Muster, das der retinotopischen Organisation der Sehrinde folgt. Die Positronenemissionstomografie (PET) wird in Studien eingesetzt, in denen Probanden eine Unterscheidungsaufgabe durchführen. In einer Studie waren die Bilder zwar identisch, aber die Probanden sollten auf bestimmte Merkmale, wie z. B. Farbe, Bewegungsrichtung etc. achten. Je nach dem, auf welche Merkmale die Aufmerksamkeit gerichtet war, wurden unterschiedliche Cortexareale stärker aktiviert. Wenn die Probanden z. B. auf Farben achteten, nahm die Aktivität im Areal V4 zu. Diese Effekte der merkmalsbasierten Aufmerksamkeit stimmen mehr oder weniger mit den spezifischen Antwortereigenschaften der Neuronen in den extrastriären Arealen überein. Solche Experimente lassen sich auch im Hinblick auf andere sensorische Systeme durchführen. Interessant wäre beispielsweise eine Untersuchung subkortikaler Strukturen wie dem Pulvinar.

Frage 4: Welche neuronalen Mechanismen sind möglicherweise für die Veränderungen der rezeptiven Felder von V4-Neuronen verantwortlich, die infolge von Aufmerksamkeitsverlagerungen auftreten?

Antwort: Robert Desimone und seine Kollegen an den National Institutes of Health haben spezifische Auf-

merksamkeitseffekte auf die Antworteigenschaften von Neuronen im Sehrindenareal V4 gefunden. In einem Experiment führten Affen eine Unterscheidungsaufgabe mit Reizpaaren innerhalb der rezeptiven Felder von V4-Neuronen aus. Dabei waren bestimmte Reize „effektiv“, andere „ineffektiv“. Wenn der Affe seine Aufmerksamkeit auf den effektiven Reiz richtete, feuerten die Neuronen Aktionspotenziale; richtete er seine Aufmerksamkeit auf den ineffektiven Reiz, reagierten die Neuronen sehr viel schwächer, obwohl der effektive Reiz auf der anderen Seite des rezeptiven Feldes noch immer vorhanden war. Offenbar verengte sich das rezeptive Feld um den Bereich, auf den die Aufmerksamkeit gerichtet war, wodurch die Reaktion auf die effektiven Reize in dem Bereich, auf den die Aufmerksamkeit nicht gerichtet war, abnahm. Möglicherweise halten hemmende Interneuronen die Zelle davon ab, auf ineffektive Reize zu reagieren. Solche Neuronen müssen durch Aufmerksamkeitsmechanismen gesteuert werden. Denkbar wäre auch, dass Aufmerksamkeitsmechanismen die Empfindlichkeit gegenüber dem Bereich, auf den die Aufmerksamkeit gerichtet ist, erhöhen, anstatt die Empfindlichkeit gegenüber dem Bereich, auf den die Aufmerksamkeit nicht gerichtet ist, zu drosseln.

Frage 5: Wie hängen Aufmerksamkeitsverlagerungen und Augenbewegungen zusammen?

Antwort: Offenbar besteht ein enger Zusammenhang zwischen Augenbewegungen und Aufmerksamkeit. Aktuelle Experimente deuten darauf hin, dass der Hirnschaltkreis, der für die Ausrichtung der Augen auf Objekte verantwortlich ist, möglicherweise auch eine wichtige Rolle bei der Steuerung von Aufmerksamkeit spielt. Zwei Experimente sind in diesem Zusammenhang von Bedeutung: bei dem einen konnten Robert Wurtz und seine Kollegen zeigen, dass die Reaktion von Neuronen im posterioren Parietalcortex von wachen, sich definiert verhaltenden Affen signifikant zunimmt, bevor der Affe eine Sakkade zu einem Zielreiz innerhalb des (verhältnismäßig großen) rezeptiven Feldes ausführt. Es wird davon ausgegangen, dass diese vermehrte neuronale Aktivität vor den Sakkaden die Folge einer Aufmerksamkeitsverlagerung hin zu dem Ort darstellt, der innerhalb des rezeptiven Feldes des Neurons liegt. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die gesteigerte Reaktion als ein prämotorisches Signal mit der Codierung für die nachfolgende Augenbewegung zusammenhängt. Das zweite Experiment, das in diesem Zusammenhang wichtige Erkenntnisse lieferte, wurde von Tirin Moore und seinen Kollegen durchgeführt. Sie untersuchten das frontale Augenfeld (FEF) bei wachen, sich definiert verhaltenden Affen. Neuronen im

FEF verfügen über kleine Bereiche im Gesichtsfeld, die als motorische Felder bezeichnet werden. Wenn ausreichend große elektrische Ströme im FEF appliziert werden, führen die Augen rasch eine Sakkade zum motorischen Feld des stimulierten Neurons aus. Die Forscher konnten außerdem zeigen, dass eine geringfügige elektrische Stimulation der Neuronen im FEF die Reizschwelle senkte, die erforderlich war, damit das Neuron auf eine Verminderung der Helligkeit des Zielreizes reagierte. Die Forscher simulierten also, was passiert, wenn der Affe seine Aufmerksamkeit auf den Zielreiz richtet, und führten durch die Stimulation der FEF-Neuronen eine Art künstliche Verstärkung der Aufmerksamkeit herbei.

Frage 6: Auf welche Weise könnte das Feedback der frontalen Augenfelder die Reaktionen von Neuronen in der Sehrinde modulieren?

Antwort: Es gibt direkte Verbindungen zwischen den Neuronen im FEF und zahlreichen Arealen, von denen bekannt ist, dass sie durch Aufmerksamkeit beeinflusst werden, darunter die Areale V2, V3, V4, MT und der parietale Cortex. Moore und seine Mitarbeiter zeigten, dass die Stimulation von FEF-Neuronen die Aktivität von Neuronen selbst in entfernten Arealen wie V4 erhöhte. Das Feedback von FEF-Neuronen bereitet offenbar die Neuronen der Sehrinde in anderen Teilen des Cortex dahingehend vor, dass sie mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Aktionspotenzial feuern, wenn ein effektiver Reiz dargeboten wird. Wie genau dieser Input funktioniert, ist unklar, aber möglicherweise werden die Neuronen in entfernten Hirnrindenarealen durch die FEF-Neuronen ausreichend depolarisiert, um ihren Schwellenwert für ein Aktionspotenzial zu verändern.

Frage 7: Wodurch könnte sich ein System, das die Aufmerksamkeit auf Merkmale richtet, von einem System unterscheiden, das die Aufmerksamkeit auf verschiedene Orte richtet?

Antwort: Ein System der merkmalsbasierten Aufmerksamkeit setzt voraus, dass der Betrachter seine Aufmerksamkeit entweder auf ein bestimmtes Merkmal oder auf sämtliche Merkmale richtet und Veränderungen dieser Merkmale unabhängig davon beurteilt, wo sie sich befinden. An der merkmalsbasierten Aufmerksamkeit sind einzelne Areale der Sehrinde beteiligt, etwa das Areal V4, das auf Farben spezialisiert ist, oder das Areal IT sowie andere Sehrindenareale im Temporalappen. Ein System der räumlichen Aufmerksamkeit setzt voraus, dass der Betrachter retinotop Karten verwendet, die in mehreren Bereichen der Sehrinde im Okzipitalappen repräsentiert sind.

Kapitel 22

Psychische Erkrankungen

Frage 1: Warum und wie verringern Benzodiazepine Angstgefühle?

Antwort: Damit das Gehirn richtig funktionieren kann, ist es äußerst wichtig, dass die GABA-ergen Interneuronen richtig arbeiten. GABA_A-Rezeptoren sind GABA-gesteuerte Chloridkanäle, die rasche IPSP vermitteln. Zusätzlich zu ihren GABA-Bindungsstellen verfügen die GABA_A-Rezeptoren über Bindungsstellen für Pharmaka, die die Kanalfunktion stark beeinflussen. Benzodiazepine interagieren mit diesen Bindungsstellen und sorgen dafür, dass GABA die Kanäle viel effektiver öffnen und seine Hemmwirkung entsprechend besser ausüben kann. Eine PET-Studie zeigte, dass bei Patienten mit Panikstörungen die Zahl der Bindungsstellen für Benzodiazepine in Regionen des frontalen Cortex, die während der Angstattacken hyperaktiv sind, reduziert ist. Die beruhigende Wirkung von Benzodiazepinen hängt möglicherweise damit zusammen, dass die Aktivität der an der Stressreaktion beteiligten Schaltkreise unterdrückt wird.

Frage 2: Depression geht oft mit Bulimia nervosa einher, die von Essattacken mit nachfolgendem Erbrechen gekennzeichnet ist. Wo läuft die Regulation von Stimmung und Appetit im Gehirn zusammen?

Antwort: Bei schwer depressiven Patienten ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse hyperaktiv. Die Cortisolkonzentrationen im Blut sind erhöht, ebenso die Konzentrationen von CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) und CSF (Liquor). Die Aktivierung der hippocampalen Glucocorticoidrezeptoren durch Cortisol führt zu einer Feedbackhemmung des Hypothalamus-Nebennierenrinden-Systems. Bei depressiven Patienten ist diese Rückkopplung gestört, was erklärt, warum sich das Stresssystem hyperaktiv verhält. Außerdem laufen die Regulationsmechanismen von Stimmung und Appetit an der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zusammen. Daher könnte die Hyperaktivität dieser Achse auch für das gestörte Essverhalten verantwortlich sein, das als Bulimia nervosa bezeichnet wird.

Frage 3: Warum könnte Ihnen das Schmusen mit der Mutter als Baby helfen, als Erwachsener besser mit Stress fertig zu werden?

Antwort: Die taktile Stimulation aktiviert die aufsteigenden serotonergen Eingänge zum Hippocampus, und das Serotonin löst eine lange anhaltende Zunahme der

Expression des Glucocorticoidrezeptorgen aus. Mehr Glucocorticoidrezeptoren sorgen dafür, dass der Erwachsene besser auf Stressoren reagieren kann. Der positive Effekt der taktilen Stimulation ist jedoch auf eine relativ kurze sensible Phase nach der Geburt beschränkt. Beim Erwachsenen hat die Stimulation nicht dieselbe Wirkung.

Frage 4: Welche drei Medikamententypen werden zur Behandlung von Depressionen eingesetzt? Was haben sie gemeinsam?

Antwort: Die am weitesten verbreiteten Antidepressiva sind:

- 1) Trizyklika (z. B. Imipramin), die die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin durch Transporter blockieren.
- 2) Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) (z. B. Fluoxetin), die nur auf Serotonin-Transporter wirken.
- 3) Noradrenalin-selektive Wiederaufnahmehemmer (z. B. Reboxetin) und
- 4) MAO-Inhibitoren (z. B. Phenelzin), die den enzymatischen Abbau von Serotonin und Noradrenalin hemmen.

Alle diese Medikamente erhöhen den Spiegel der Monoamin-Neurotransmitter im Gehirn, wobei ihre therapeutische Wirkung erst nach Wochen einsetzt.

Frage 5: Psychiater beziehen sich oft auf die Dopamin-Theorie der Schizophrenie. Warum glauben sie, dass es eine Beziehung zwischen Dopamin und Schizophrenie gibt? Warum muss man vorsichtig sein, bevor man einen einfachen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und zu viel Dopamin annimmt?

Antwort: Der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie zufolge werden die psychotischen Episoden bei der Schizophrenie spezifisch durch die Aktivierung von Dopaminrezeptoren ausgelöst. Eine Beziehung zwischen dem mesocorticolimbischen Dopaminsystem und Schizophrenie wurde aufgrund zweier Beobachtungen hergestellt. Die erste Beobachtung bezieht sich auf die Wirkung von Amphetaminen bei ansonsten gesunden Menschen. Amphetamine verstärken die Neurotransmission an catecholaminergen Synapsen und bewirken die Freisetzung von Dopamin. Eine Überdosis kann zu psychotischen Episoden mit Symptomen führen, die von denen der Schizophrenie praktisch nicht zu unterscheiden sind. Die zweite Beobachtung, aufgrund derer Dopamin mit Schizophrenie in Verbindung gebracht wird, bezieht sich auf die zentralnervösen Wirkungen von Psychopharmaka, die die positiven Symptome der Störung effektiv verringern können. Bei Neuroleptika

besteht ein klarer Zusammenhang zwischen der Dosis, mit der sich Schizophrenie wirksam kontrollieren lässt, und der Bindungsaffinität von Neuroleptika an D_2 -Rezeptoren. Es empfiehlt sich jedoch, mit der Annahme einer einfachen Korrelation zwischen Schizophrenie und zu viel Dopamin vorsichtig zu sein. Offenbar ist nicht nur ein überaktives Dopaminsystem an der Störung beteiligt. Hinweise darauf liefern neu entwickelte antipsychotische Medikamente wie Clozapin, die so gut

wie keine Auswirkungen auf die D_2 -Rezeptoren haben. Auch die verhaltensbiologischen Effekte von Phencyclidin (PCP) lassen darauf schließen, dass Schizophrenie nicht nur durch ein Übermaß an Dopamin ausgelöst wird. Eine PCP-Intoxikation geht mit (positiven und negativen) Symptomen einher, wie sie auch für die Schizophrenie typisch sind. PCP hat jedoch keinerlei Wirkung auf die dopaminerge synaptische Übertragung.

Kapitel 23

Die Entstehung neuronaler Schaltkreise

Frage 1: Was ist mit der Aussage gemeint, der Cortex entwickle sich „von innen nach außen“?

Antwort: In der kortikalen Platte kommen als erstes die Zellen an, die zu Neuronen der Schicht VI werden. Es folgen die Zellen von Schicht V, anschließend die von Schicht IV und so weiter. Dieser Prozess wiederholt sich, bis sämtliche Schichten des Cortex differenziert sind. Aufgrund dieser Anordnung, bei der die später generierten Zellen über die früher generierten Zellen hinaus wandern müssen, um ihren Bestimmungsort in den äußeren Cortexschichten zu erreichen, sagt man, der Cortex entwickle sich „von innen nach außen“.

Frage 2: Beschreiben Sie die drei Phasen der Bildung von Nervenbahnen. In welcher Phase (oder in welchen Phasen) spielt neuronale Aktivität eine Rolle?

Antwort: Die drei Phasen der Nervenbahnbildung sind axonale Wegfindung (*pathway selection*), Zielgebietserkennung (*target selection*) und Erkennung der Zielzellen (*address selection*). Das wachsende Axon einer Ganglienzelle aus der Retina trifft mehrere „Entscheidungen“, um seinen richtigen Bestimmungsort zu erreichen. Bei der axonalen Wegfindung sucht das Axon den richtigen Weg. Bei der Zielgebietserkennung sucht das Axon die richtige Struktur, die es innervieren soll. Bei der Erkennung der Zielzellen sucht das Axon innerhalb des Zielgebiets den richtigen Zelltyp aus, mit dem es Synapsen bildet. Die synaptische Neuordnung ist der letzte Schritt im Prozess der Zielzellerkennung. Sie ist eine Folge von neuronaler Aktivität und synaptischer Übertragung. Das heißt, dass neuronale Aktivität in der Phase der Zielzellerkennung eine Rolle spielt.

Frage 3: Auf welche drei verschiedene Arten trägt Ca^{2+} vermutlich zu den Prozessen der Bildung und Neuordnung von Synapsen bei?

Antwort: Dem Modell der Synapsenbildung zufolge, das von Forschungen an der neuromuskulären Endplatte stammt, erfolgt die Interaktion zwischen dem wachsenden Axon und der Zielzelle in beide Richtungen. An der Induktion einer präsynaptischen Endigung sind Proteine in der Basallamina beteiligt. Von der Zielzelle stammende Faktoren der Basallamina können offenbar das Eintreten von Ca^{2+} in den Wachstumskegel stimulieren, wodurch die Transmitterfreisetzung ausgelöst wird. Neben der Transmittermobilisierung bewirkt der Eintritt von Ca^{2+} in das Axon auch Veränderungen im Cytoskelett, welches das Aussehen einer präsynapti-

schen Endigung annimmt und sich fest an einen postsynaptischen Partner anheftet. Möglicherweise spielt Ca^{2+} auch während der Synapsenneuordnung eine Rolle. Ein spezifischer Glutamatrezeptor, der als NMDA-Rezeptor bezeichnet wird, kann nur dann aktiviert werden, wenn Glutamat von der präsynaptischen Endigung freigesetzt wird und die postsynaptische Membran gleichzeitig ausreichend depolarisiert, um den Mg^{2+} -Block am NMDA-Rezeptor aufzuheben. Dann kann Ca^{2+} über den NMDA-Rezeptor in das postsynaptische Neuron einfließen. Die Menge des Ca^{2+} -Stroms durch den NMDA-Rezeptorkanal signalisiert spezifisch das Ausmaß der prä- und postsynaptischen Koaktivierung. Dies geschieht nur bei einem hohen Maß an korrelierter Aktivität – die Voraussetzung für eine Verstärkung der Synapsen während der Entwicklung.

Frage 4: Inwiefern ähnelt die Aufhebung der Innervation einer Muskelfaser durch viele Nerven der Segregation der Axonendigungen von der Retina im CGL? Wie unterscheiden sich diese beiden Prozesse?

Antwort: Die Ähnlichkeit besteht darin, dass bei der polyneuronalen Innervation schließlich jede Muskelfaser Signale von einem einzelnen α -Motoneuron erhält. Bei der Segregation der retinalen Eingänge aus den beiden Augen vermischen sich die Axone aus den beiden Augen zunächst in den CGL-Schichten und teilen sich dann in die augenspezifischen Domänen auf, die für das adulte CGL charakteristisch sind. Sowohl in der neuromuskulären Endplatte als auch im CGL ist die Segregation eine Folge von neuronaler Aktivität und synaptischer Übertragung. Wird die neuronale Aktivität unterbrochen, kommt auch die Segregation zum Erliegen. Auf der anderen Seite verwenden die Synapsen der neuromuskulären Endplatte und des CGL unterschiedliche Neurotransmitter. Außerdem kann sich die Innervation eines Muskels durch α -Motoneuronen im PNS nach einer Verletzung regenerieren, während Schäden der Verbindungen zwischen Retina und CGL im ZNS, die während der Entwicklung entstehen, dauerhaft sind und sich nicht mehr regenerieren können.

Frage 5: Vor nicht allzu langer Zeit wurde angeborenes Schielen (Strabismus) in der Regel erst im Jugendalter korrigiert. Mittlerweile versucht man diesen Defekt bereits in der frühen Kindheit durch einen chirurgischen Eingriff zu beheben. Warum? Inwiefern wirkt sich das Schielen auf die Verschaltungen im Gehirn aus, und wie beeinflusst es das Sehvermögen?

Antwort: Strabismus ist eine beim Menschen recht häufige Sehstörung, bei der die Augen nicht richtig ausgerichtet sind. Das bedeutet, dass die Fovea der beiden

Augen nicht auf den gleichen Punkt im Gesichtsfeld fokussiert ist. Um eine dauerhafte Sehbehinderung zu vermeiden, muss die Fehlstellung in der frühen Kindheit behoben werden, sobald ein chirurgischer Eingriff möglich ist. Da die Augen keine einheitlichen visuellen Informationen vermitteln, kommen dekorrelierte visuelle Aktivitätsmuster von beiden Augen in der Sehrinde an. Dadurch wird die Entwicklung binokulärer Cortexneuronen verhindert, die von grundlegender Bedeutung für die Stereopsis sind – die Tiefenwahrnehmung bzw. die Fähigkeit, feine Unterschiede im dreidimensionalen Raum wahrzunehmen. Außerdem kommt es bei Strabismus häufig zur Bevorzugung eines Auges. Das vernachlässigte Auge ist während der kritischen Phase der Sehrindenentwicklung im Nachteil, da bei diesem Prozess der binokulären Konkurrenz festgelegt wird, welches Auge an synaptischem Raum in der Sehrinde gewinnt. Das bevorzugte Auge stellt mehr synaptische Verbindungen her, als ihm zustehen, und wenn die kritische Phase erst einmal vorbei ist, verfestigt sich diese ungleiche Verteilung. Ein chirurgischer Eingriff im Jugendalter kann zwar die Fehlstellung der Augen korrigieren, an den cortikalen Verbindungen ändert das aber nichts. Damit sich der cortikale Schaltkreis richtig entwickeln kann, muss die chirurgische Korrektur schon früh erfolgen, bevor die kritische Phase der Cortexentwicklung vorüber ist.

Frage 6: Kinder können oft scheinbar mühelos mehrere Sprachen erlernen, während die meisten Erwachsenen sich sehr anstrengen müssen, eine zweite Sprache zu beherrschen. Was könnte nach all dem, was Sie über die Gehirnentwicklung wissen, der Grund dafür sein?

Antwort: Ebenso wie es kritische Phasen für die Entwicklung des sensorischen Systems gibt, gibt es auch kritische Phasen für die Sprachentwicklung. In der frühen Kindheit weist das sprachrelevante Hirngewebe

die gleiche Art von plastischen Veränderungen auf, die auch in der Sehrinde stattfinden, d. h., Veränderungen der synaptischen Kapazität, eine aktivitätsabhängige synaptische Neuordnung, eine synaptische Segregation und synaptische Kompetition. Es ist leicht nachzuvollziehen, wie diese plastischen Mechanismen die Fähigkeit des Spracherwerbs im Kleinkind- und Vorschulalter fördern, also zu einem Zeitpunkt, wenn Kinder aller Kulturkreise ihre Muttersprache lernen. Später im Leben, wenn die Plastizität abnimmt und die kritische Phase des Spracherwerbs vorüber ist, beruht das Sprachenlernen auf anderen Mechanismen, die für das Erwachsenenlernen typisch sind.

Frage 7: Asynchron feuernende Neuronen büßen ihre Verschaltungen ein. Warum?

Antwort: In den meisten Strukturen des ZNS, einschließlich der Sehrinde, hat eine einzelne Synapse nur wenig Einfluss auf die Entladungsrates des postsynaptischen Neurons. Um „gehört“ zu werden, muss die Aktivität der Synapse mit der Aktivität vieler weiterer Eingänge korrelieren, die im selben postsynaptischen Neuron zusammenlaufen. Wenn die synaptische Aktivität dauerhaft nicht auf die der postsynaptischen Zelle abgestimmt ist, wird die Synapse zunächst geschwächt und dann eliminiert. Synapsen werden geschwächt, wenn das präsynaptische Axon aktiv ist, während das postsynaptische Axon durch andere Eingänge nur schwach aktiviert wird. In diesem Fall spricht man von einer synaptischen Langzeitdepression (engl. *long term depression*, LTD). Der Mechanismus einer LTD beruht auf einer schwachen Aktivierung der NMDA-Rezeptoren und einem mäßigen Ca^{2+} -Einstrom. Die LTD führt schließlich zum Verlust von AMPA-Rezeptoren, wodurch die betroffenen Synapsen an Einfluss auf die Reaktionen der cortikalen Neuronen verlieren.

Kapitel 24

Gedächtnissysteme

Frage 1: Wenn Sie sich zu erinnern versuchen, wie viele Fenster es in Ihrem Haus gibt, und dabei geistig von Raum zu Raum gehen, verwenden Sie dann das deklarative, das prozedurale Gedächtnis oder beide?

Antwort: In diesem Fall verwenden Sie das deklarative Gedächtnis, weil es sich um eine bewusste Erinnerungslleistung handelt, bei der Fakten abgerufen werden. Diese Merkmale sind mit dem deklarativen Gedächtnis assoziiert.

Frage 2: Welche Hinweise gibt es dafür, dass das deklarative und das nichtdeklarative Gedächtnis unterschiedliche Schaltkreise nutzen?

Antwort: Die Annahme, dass die beiden Gedächtnisformen unterschiedliche Schaltkreise nutzen, wird durch zahlreiche Studien gestützt. Dabei handelt es sich größtenteils um Läsionsstudien. Schädigungen des Hippocampus oder des Temporallappens bei Tieren führen zu einem Verlust der deklarativen Gedächtnisfunktion, während das prozedurale Gedächtnis intakt bleibt. Läsionen des Striatum führen hingegen zum Ausfall der prozeduralen Gedächtnisfunktion, während das deklarative Gedächtnis intakt bleibt. Ein besonders dramatisches Beispiel für die Dissoziation von Strukturen, die beiden Gedächtnisformen dienen, ist der bekannte Fall des Patienten H. M., der nach einer Schädigung des Temporallappens an Amnesie litt. Um seine schweren epileptischen Anfälle zu kontrollieren, wurde H. M. im Alter von 27 Jahren einem Eingriff unterzogen, bei dem ihm auf beiden Seiten ein acht Zentimeter langes Stück des medialen Temporallappens entfernt wurde, einschließlich des Cortex, der darunter liegenden Amygdala und der vorderen zwei Drittel des Hippocampus. Durch den Eingriff gelang es zwar, die Krampfanfälle zu kontrollieren, aber der Patient (er ist seit 40 Jahren im Krankenhaus) kann seitdem keine neuen deklarativen Gedächtnisinhalte mehr speichern, während sein prozedurales Gedächtnis intakt ist.

Frage 3: Welche Fähigkeiten und Defizite würden Sie bei einer Person erwarten, der das Arbeitsgedächtnis vollkommen fehlt?

Antwort: Das Arbeitsgedächtnis ist eine temporäre Form der Informationsspeicherung mit begrenzter Kapazität, und es erfordert eine ständige Wiederholung. Die Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis hat man „im Kopf“, etwa eine Telefonnummer, die man so lange wiederholt, bis man sie gewählt hat. Das Erinnern

durch Wiederholung gehört zu den Kennzeichen des Arbeitsgedächtnisses. Das Arbeitsgedächtnis wird in der Regel durch Messen der Gedächtnisspanne getestet. Der Verlust des Arbeitsgedächtnisses führt dazu, dass der Betroffene keine aktuellen Informationen im Gedächtnis behalten kann, weswegen er ständig ein und dieselbe Tätigkeit wiederholt. Wenn er beispielsweise in einer Reihe von Ordnern ein bestimmtes Dokument sucht, wird er immer wieder in denselben Ordnern nachschauen, weil er sich nicht daran erinnern kann, dass er sie bereits durchsucht hat. Es kann auch passieren, dass er während der Suche vergisst, wonach er eigentlich sucht.

Frage 4: Warum gelangte Lashley zu dem Schluss, dass alle Cortexareale gleichermaßen zum Lernen und zum Gedächtnis beitragen? Warum wurde diese Folgerung später infrage gestellt?

Antwort: Der amerikanische Psychologe Karl Lashley führte in den 1920er-Jahren Versuche durch, um die Auswirkungen von Hirnläsionen auf das Lernen bei Ratten zu untersuchen. So brachte er zum Beispiel Ratten bei, auf direktem Weg durch ein Labyrinth zu laufen, ohne dabei in Sackgassen zu geraten. Dann fügte er dem Cortex systematisch immer größere Läsionen zu und untersuchte die Auswirkungen dieser Schädigungen auf das Lernen. Je größer die Läsion war, desto mehr Fehler machten die Ratten bei ihrem Lauf durch das Labyrinth. Ratten mit größeren Läsionen konnten sich nicht daran erinnern, welche Abzweigungen in Sackgassen führten. Diese Ergebnisse verleiteten Lashley zu der Annahme, dass alle Cortexbereiche gleichermaßen zum Lernen und zum Gedächtnis beitragen, da kein einzelner Bereich ein spezifisches Defizit auslöste. Diese Schlussfolgerung wurde später infrage gestellt, weil die Läsionen so groß waren, dass sie jeweils mehrere Cortexareale schädigten, die an der Lösung der Labyrinthaufgabe beteiligt waren. Hinzu kam, dass die Ratten die Aufgabe auf unterschiedliche Weise lösen konnten – durch ihr Sehvermögen, den Tastsinn oder den Geruchsinn – und den Verlust der einen Erinnerung möglicherweise durch eine andere kompensieren konnten. Tatsächlich konnte durch weitere Forschungen gezeigt werden, dass Lashleys Schlussfolgerungen falsch waren.

Frage 5: Welche Belege gibt es dafür, dass das Langzeitgedächtnis im Neocortex gespeichert wird?

Antwort: Die im Kurzzeitgedächtnis gespeicherten Informationen gehen leicht wieder verloren. Wenn wir zum Beispiel versuchen, uns eine Telefonnummer zu merken, genügt eine kurze Ablenkung, und wir vergessen sie wieder. Das Langzeitgedächtnis ist sehr viel robuster. Hier sind Erinnerungen gespeichert, die Ab-

lenkungen, Anästhesien und die vielen Stöße und Verletzungen überdauern, die das Leben mit sich bringt. Angesichts dieser Robustheit geht man davon aus, dass Erinnerungen letztlich in Form struktureller Veränderungen im Neocortex gespeichert werden. Donald Hebb war der Auffassung, das Gehirn könne Cortexareale sowohl für die Verarbeitung sensorischer Informationen als auch für die Speicherung von Erinnerungen nutzen. Diese Annahme wird durch Ableitungen von Neuronen in Area IT von Affen gestützt: bei der Darbietung von verschiedenen Affengesichtern verändert sich mit jeder Darbietung die Reaktion der Neuronen. Bei Menschen, die sich besonders gut mit Vögeln oder Autos auskennen, werden extrastriäre Areale viel stärker aktiviert, wenn Reize dargeboten werden, die etwas mit dem Spezialgebiet dieser Personen zu tun haben. Dies deutet darauf hin, dass die Sehrinde nicht nur zur Decodierung der visuellen Informationen verwendet wird, sondern auch um Langzeiterinnerungen zu speichern, die für die Entwicklung von Expertenwissen grundlegend sind.

Frage 6: Wenn Sie mithilfe einer Mikroelektrode Ableitungen am Gehirn durchführen und zu der Annahme gelangen, dass eines der untersuchten Neuronen an der Informationsspeicherung im Langzeitgedächtnis beteiligt ist, wie würden Sie diese Hypothese überprüfen?

Antwort: Wenn die Ableitung an einem wachen Affen durchgeführt wird, können Sie das Tier testen, indem Sie es Langzeitgedächtnisaufgaben durchführen lassen und sein Verhalten mit dem Output des Neurons korrelieren. Sie könnten auch das betreffende Hirnareal entfernen und feststellen, ob das Tier im Anschluss an den Eingriff noch in der Lage ist, Langzeiterinnerungen zu bilden. Denkbar wäre auch, ein Molekül einzubringen, das einen vorübergehenden Ausfall des Neurons bewirkt. Auf diese Weise können Sie das Tier testen, solange das Neuron nicht funktionsfähig ist, und dann erneut, wenn die Effekte des Moleküls rückgängig gemacht wurden. Das Verhalten sollte dann mit den beiden Zuständen korreliert werden, um den Beitrag des Neurons bestimmen zu können.

Frage 7: Wenn ein Neuron im visuellen Cortex auf Gesichter reagiert, wie könnten Sie dann bestimmen, ob es an der Wahrnehmung oder an der Speicherung von Gesichtern beteiligt ist?

Antwort: Eine Möglichkeit, um Wahrnehmung von Gedächtnis zu unterscheiden, ist, das Reaktionsmuster des Neurons nach wiederholten Darbietungen der Gesichter zu untersuchen. Wenn die Reaktionen des Neurons immer gleich sind, egal, wie oft die Reize dargeboten wurden, ist es mit großer Wahrscheinlichkeit

an der Wahrnehmung beteiligt. Wenn sich die Antworteigenschaften des Neurons dagegen bei mehrmaliger Darbietung verändern, kann es nicht nur an der Wahrnehmung beteiligt sein. Wenn die Veränderungen systematisch sind, könnten Sie ein Muster entdecken, das mit der Gedächtnisbildung übereinstimmt. So wurden z. B. bei einem Versuchsaffen Ableitungen an einem einzelnen Neuron in Area IT durchgeführt, während dem Affen Bilder von Gesichtern seiner Artgenossen dargeboten wurden. Beim ersten Durchgang, als der Affe die Gesichter zum ersten Mal sah, riefen alle Bilder gleichermaßen eine moderate Neuronenaktivität hervor. Nach mehreren Durchgängen entwickelte die Zelle jedoch ein selektives Reaktionsmuster und wurde nur bei bestimmten Gesichtern aktiv. Dieser dynamische Aspekt der Reaktionen in Area IT stützt die Annahme, dass das Gehirn bestimmte Cortexareale sowohl zur Verarbeitung sensorischer Informationen als auch zur Gedächtnisspeicherung nutzt. Wenn also ein Neuron in der Sehrinde auf Gesichter reagiert, ist es wahrscheinlich sowohl an der Wahrnehmung dieser Gesichter als auch an ihrer Speicherung beteiligt.

Frage 8: Was sind Ortszellen und wo findet man sie? Inwiefern unterscheiden sich ihre Reaktionseigenschaften von denen der rezeptiven Felder sensorischer Neuronen?

Antwort: Ortszellen findet man im Hippocampus. Sie feuern am stärksten, wenn sich ein Tier an einer bestimmten Stelle seiner Umgebung – beispielsweise in der nordwestlichen Ecke des Käfigs – aufhält. Dieser Bereich, der die stärkste Reaktion hervorruft, wird als Ortsfeld des Neurons bezeichnet. Andere Neuronen des Hippocampus feuern am stärksten, wenn sich das Tier an einer anderen Stelle des Käfigs befindet. Anders als die rezeptiven Felder von Neuronen in sensorischen Systemen feuern die Ortszellen auch dann, wenn das Tier zu dem Ortsfeld zurückkehrt, die visuellen Reize aber nicht vorhanden sind. Außerdem sind Ortszellen dynamisch, d. h., sie passen sich der aktuellen Umgebung an.

Frage 9: Welche Rolle spielt der Hippocampus für das Ortsgedächtnis, das Arbeitsgedächtnis und das relationale Gedächtnis?

Antwort: Das Ortsgedächtnis bezeichnet die Fähigkeit, eine räumliche Karte der Umgebung zu erstellen. Ableitungen von Ortszellen des Hippocampus bei Ratten deuten darauf hin, dass der Hippocampus beim Ortsgedächtnis eine Rolle spielt, weil die Ortszellen am meisten feuern, wenn sich das Tier an einer bestimmten Stelle seines Käfigs aufhält (nordwestliche Käfigecke). Das Arbeitsgedächtnis bezeichnet die Fähigkeit, vor kurzem

erworbene Informationen zu behalten. Bei Ratten bedeutet das zum Beispiel, dass sie sich in einem sternförmigen Labyrinth die Arme merken, die zur Futterbelohnung führen, und dass sie das Labyrinth effizient durchlaufen (etwa indem sie nie denselben Arm zweimal aufsuchen, wenn dort keine Belohnung wartet). Das Konzept vom relationalen Gedächtnis versucht, diese beiden Prozesse zu integrieren, indem es davon ausgeht, dass hochgradig verarbeitete sensorische Informationen in den Hippocampus und in den benachbarten Cortex gelangen, und dass Erinnerungen so gebildet werden, dass alle Ereignisse, die gleichzeitig ablaufen, miteinander in Verbindung gebracht werden. Die Neuronen, die am relationalen Gedächtnis beteiligt sind, enkodieren demnach Informationen über einen Ort in Form von mehreren einfachen Assoziationen zwischen nahegelegenen Objekten und damit verbundenen Geräuschen und Gerüchen. Diese relationalen Erinnerungen können ein kongruentes Bild von der Umgebung liefern, ohne dass dafür eine vollständige Karte im Hippocampus vorhanden sein muss. Eichenbaum und seine Kollegen führten Versuche zur Geruchsunterscheidung durch, um das relationale Gedächtnis bei Ratten zu untersuchen. Sie konnten zeigen, dass die Reaktion der Neuronen im Hippocampus die spezifischen Gerüche, ihre räumliche Lokalisation und die Tatsache, dass sie sowohl getrennt voneinander als auch zusammen dargestellt wurden, zueinander in Beziehung setzte.

Frage 10: Was versteht man unter dem Arbeitsgedächtnis und in welchen Bereichen des Gehirns konnte man neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses beobachten?

Antwort: Das Arbeitsgedächtnis ist eine temporäre Form der Informationsspeicherung mit begrenzter Kapazität, und es erfordert eine ständige Wiederholung. Die Informationen aus dem Arbeitsgedächtnis werden für gewöhnlich als die bezeichnet, die man „im Kopf“ hat. Unterschiedliche Gedächtnisspannen bei verschiedenen Modalitäten deuten darauf hin, dass es im Gehirn (wahrscheinlich in der Hirnrinde) mehrere temporäre Speicherareale gibt – je nach sensorischem System. Defizite des Arbeitsgedächtnisses werden sowohl durch Läsionen des Hippocampus verursacht (wie Versuche mit Ratten in einem sternförmigen Labyrinth gezeigt haben), als auch durch Läsionen des präfrontalen Cortex (wie bei Personen gezeigt werden konnte, die den Wisconsin-Kartensortiertest durchführten). In einer fMRI-Studie zum Arbeitsgedächtnis wurden sechs Bereiche ermittelt, die während des Verzögerungsintervalls aktiv waren. Diese Bereiche konnten in drei Gruppen eingeteilt werden: 1) Bereiche, die nur bei der Aufgabe aktiv waren, bei der es um das Erkennen von Gesichtern ging; 2) Bereiche, die sowohl bei der Erkennungsaufgabe als auch bei einer räumlichen Gedächtnisaufgabe aktiv waren, und 3) Bereiche, die nur bei der räumlichen Aufgabe aktiv waren.

Kapitel 25

Molekulare Mechanismen von Lernen und Gedächtnis

Frage 1: Skizzieren Sie die Schritte, die an der präsynaptischen Transmitterfreisetzung beteiligt sind. Warum verändert sich durch das Schließen eines Kaliumkanals in der präsynaptischen Axonterminale die Menge des einströmenden Ca^{2+} und des freigesetzten Transmitters?

Antwort: Während eines Aktionspotenzials kommt es zu Spannungsänderungen an der Membran. Durch das Öffnen von spannungsabhängigen Natriumkanälen wird die ansteigende Phase ausgelöst, durch das Schließen der Natriumkanäle und das Öffnen von Kaliumkanälen die abfallende Phase. Die spannungsabhängigen Calciumkanäle in der Axonterminale bleiben so lange geöffnet, wie die Spannung an der Membran oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts liegt. Der daraus resultierende Einstrom von Ca^{2+} regt die Freisetzung eines Neurotransmitters an. Durch das Schließen der Kaliumkanäle in der Axonterminale wird das präsynaptische Aktionspotenzial verlängert und die abfallende Phase dadurch ausgedehnt. Dies hat zur Folge, dass die spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle länger geöffnet bleiben und somit mehr Ca^{2+} in die Terminale einströmt. Dadurch werden mehr Neurotransmitterquanten freigesetzt. Dies ist die molekulare Grundlage für die Sensitisierung, die mit einer verstärkten Reaktion auf alle Reize einhergeht, auch auf solche, die zuvor keine oder nur eine geringfügige Reaktion ausgelöst haben.

Frage 2: Kaninchen kann man durch klassische Konditionierung beibringen, bei Erklängen eines Tons zu blinzeln. Dazu muss man lediglich den Ton wiederholt gemeinsam mit einem Luftstoß gegen das Auge kombinieren. Richard Thompson und seine Mitarbeiter an der Stanford University haben dabei die folgenden Beobachtungen gemacht: Wird das Kleinhirn operativ entfernt, erfolgt kein Lernen, und das Gedächtnis ist ausgelöscht. Der Luftstoß aktiviert Zellen in der unteren Olive, der Ton aktiviert Moosfasern des Kleinhirns. Schlagen Sie anhand Ihres Wissens über die synaptische Plastizität im Kleinhirn einen Mechanismus für die klassische Konditionierung bei Kaninchen vor.

Antwort: Bei der klassischen Konditionierung wird ein Reiz, der eine messbare Reaktion hervorruft, mit einem zweiten Reiz verbunden, der diese Reaktion normalerweise nicht auslöst. Wir wissen, dass das Lernen im Kleinhirn an den Dendriten der Purkinje-Zellen erfolgt,

wo die Eingänge von den Parallelfasern und den Kletterfasern zusammenlaufen. Die Vorstellung, dass diese Konvergenz zum motorischen Lernen dienen könnte, wird als Marr-Albus-Theorie des motorischen Lernens bezeichnet. Dieser Schaltkreis kann auch die klassische Konditionierung der Blinzlreaktion auf einen Ton vermitteln, der von einem Luftstoß begleitet wird. Wie wir wissen, werden durch den Luftstoß Zellen in der unteren Olive aktiviert, und diese Informationen werden durch die Eingänge der Kletterfasern in die Purkinje-Zellen weitergeleitet. Wir wissen außerdem, dass der Ton die Moosfasern im Kleinhirn aktiviert, und dass die Parallelfasern diese Informationen weiterleiten, weil die Moosfasern mit den Körnerzellen im Kleinhirn Synapsen ausbilden. Von den Körnerzellen projizieren Parallelfasern zu den Purkinje-Zellen und bilden dort Synapsen aus. Wenn diese beiden Eingänge wiederholt gemeinsam stimuliert werden, lösen der Luftstoß (der die Kletterfasern stimuliert) und der Ton (der die Parallelfasern stimuliert) eine Langzeitdepression (engl. *long-term depression*, LTD) an den Dendriten der Purkinje-Zellen aus, wo die beiden Eingänge zusammenlaufen. Eine Langzeitdepression tritt an den Purkinje-Zellen dann auf, wenn neben der synaptischen Stimulation gleichzeitig eine starke postsynaptische Depolarisation abläuft. Die Folge ist, dass durch die LTD der Input aus den Parallelfasern (Ton) eine schwächere Reaktion der betreffenden am Lernvorgang beteiligten Purkinje-Zellen hervorruft und damit eine schwächere Hemmung auf die tiefen Kleinhirnkerne. Dies trägt dazu bei, dass der Ton nun allein genügt, um die Reaktion (Blinzeln) auszulösen, auch wenn das Blinzeln zuvor nicht durch den Ton ausgelöst wurde.

Frage 3: In Abbildung 25.16 werden die Mechanismen der klassischen Konditionierung bei *Aplysia* und der LTD in der Kleinhirnrinde miteinander verglichen. Erweitern Sie diesen Vergleich um die LTP im Hippocampus. Was entspricht hier den Ereignissen 1 und 2? Wie laufen diese Signale zusammen und beeinflussen einen verbreiteten intrazellulären Prozess? Wie äußert sich diese synaptische Veränderung?

Antwort: Eine LTP tritt auf, wenn die synaptische Stimulation mit einer starken postsynaptischen Depolarisation zusammenfällt. Im Hippocampus entspräche Ereignis 1 der starken Stimulation eines Bündels von Schaffer-Kollateralen, die mit einem Neuron der Region CA1 Synapsen bilden. Ereignis 2 entspräche der postsynaptischen Depolarisation des CA1-Neurons, die auftritt, wenn *viele* exzitatorische Synapsen gleichzeitig aktiv sind (anders als im Kleinhirn, wo eine einzelne effektive Synapse die entscheidende Depolarisation

bewirken kann). Der intrazelluläre Prozess, der für die LTP im Hippocampus verantwortlich ist, hängt mit den postsynaptischen NMDA-Rezeptoren auf den CA1-Neuronen zusammen (welche im Kleinhirn nicht vorkommen). NMDA-Rezeptoren sind nur dann für Ca^{2+} -Ionen permeabel, wenn Glutamat an sie bindet und die postsynaptische Membran ausreichend depolarisiert wird, um Mg^{2+} -Ionen zu verdrängen, die den Kanal blockieren. Der Einstrom von Ca^{2+} durch den NMDA-Rezeptor signalisiert gezielt, wann präsynaptische und postsynaptische Elemente gleichzeitig aktiv sind. Die synaptische Veränderung äußert sich normalerweise in einer Größenveränderung beim EPSP des CA1-Neurons.

Frage 4: Welche Eigenschaft des NMDA-Rezeptors macht ihn besonders geeignet dafür, gleichzeitige präsynaptische und postsynaptische Aktivität zu registrieren? Wie kann der Einstrom von Ca^{2+} durch den NMDA-Rezeptor möglicherweise sowohl LTP als auch LTD in der Region CA1 und im Neocortex auslösen?

Antwort: NMDA-Rezeptoren haben eine sehr hohe Affinität für Glutamat, d. h., der Transmitter bleibt viele Dutzend Millisekunden lang an den Rezeptor gebunden. Sowohl LTP als auch LTD werden durch den postsynaptischen Einstrom von Ca^{2+} durch den NMDA-Rezeptor ausgelöst. Der entscheidende Unterschied liegt in der Stärke der NMDA-Rezeptor-Aktivierung begründet. Wenn das postsynaptische Neuron nur schwach depolarisiert wird, ist aufgrund der teilweisen Blockade der NMDA-Rezeptorkanäle durch Mg^{2+} nur ein schwacher Einstrom von Ca^{2+} in das postsynaptische Neuron möglich. Bei einer starken Depolarisation des postsynaptischen Neurons wird der Mg^{2+} -Block dagegen vollständig beseitigt, sodass viel Ca^{2+} in die Zelle einströmen kann. Diese unterschiedlichen Formen der Ca^{2+} -Reaktion aktivieren selektiv verschiedene Enzymtypen. Anstelle der Kinasen, die durch eine hohe interne Ca^{2+} -Konzentration aktiviert werden, aktiviert eine mäßige, länger anhaltende Erhöhung der internen Ca^{2+} -Konzentrationen Proteinphosphatasen, Enzyme, die Phosphatgruppen von Proteinen abspalten. Während also bei der LTP Phosphatgruppen angehängt werden, werden sie bei der LTD offenbar abgespalten. Eine hochfrequente Stimulation bzw. mehrere aktive

exzitatorische Eingänge bewirken durch eine starke Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration eine LTP. Eine niedrigfrequente Stimulation und eine geringfügige postsynaptische Depolarisation führen aufgrund einer geringeren Erhöhung der Ca^{2+} -Konzentration zu einer LTD.

Frage 5: Bei den Patienten H. M. und R. B. (Kapitel 24) wurde durch eine Schädigung des Hippocampus offenbar der Mechanismus beeinträchtigt, durch den neue Erinnerungen im Neocortex konsolidiert werden. Versuchen Sie anhand eines Mechanismus unter Beteiligung von CREB zu erklären, warum dies der Fall sein könnte.

Antwort: Bei R. B. führte ein Sauerstoffmangel während einer Operation zu einer bilateralen Schädigung des Hippocampus. Bei H. M. wurde ein Großteil des Temporallappens entfernt, um seine epileptischen Anfälle kontrollieren zu können. In beiden Fällen war eine schwere anterograde Amnesie die Folge. Einer der Transkriptionsfaktoren, der den zur Gedächtniskonsolidierung erforderlichen Prozess der Genexpression reguliert, wird als CREB (*cyclic AMP response element binding protein*) bezeichnet. CREB ist ein Protein, das an bestimmte DNA-Elemente bindet, die sogenannten CREs (*cAMP response elements*). Die Funktion von CREB besteht darin, die Expression benachbarter Gene zu regulieren. CREB-2 unterdrückt die Genexpression, wenn es an CRE bindet. CREB-1 aktiviert die Transkription, aber nur, wenn es durch Proteinkinase A phosphoryliert wird. Die Gedächtniskonsolidierung kann beeinflusst werden, indem die Verfügbarkeit von CREB-1 und -2 manipuliert wird. Ein Mechanismus, an dem CREB beteiligt ist, und der die Gedächtniskonsolidierung bei Patienten wie H. M. und R. B. blockiert, erfordert eine Verbindung zwischen dem Hippocampus und entweder einer Zunahme von CREB-2 oder einer Abnahme von CREB-1, oder aber einer Abnahme der CREB-1-Phosphorylierung. Vielleicht hängt die CREB-1-Phosphorylierung von der Aktivität im Hippocampus ab. Die CREB-1-Phosphorylierung ist ein intrazellulärer Prozess, der durch Second Messenger in Reaktion auf G-Protein-gekoppelte Rezeptoren initiiert werden kann. Wir können spekulieren, dass die Hippocampus-Aktivität eine Voraussetzung für die Phosphorylierung und damit für die Gedächtniskonsolidierung ist.