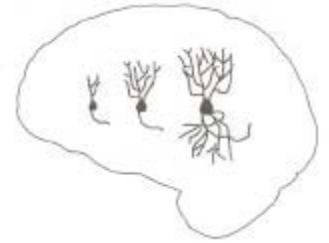


Plastizität



Im Laufe des Lebens verändert sich das Gehirn ständig. Diese Fähigkeit nennt man Plastizität – ähnlich wie sich Plastilin-Knetmasse verformen lässt. Nicht das Gehirn als Ganzes, sondern die einzelnen Neurone können aus verschiedenen Gründen verändert werden – während der Entwicklung, als Antwort auf Hirnschäden und beim Lernen. Unter den verschiedenen Formen der Plastizität ist die synaptische Plastizität die wichtigste – wie Neurone ihre Fähigkeit untereinander zu kommunizieren verändern.

Unsere Zukunft formen

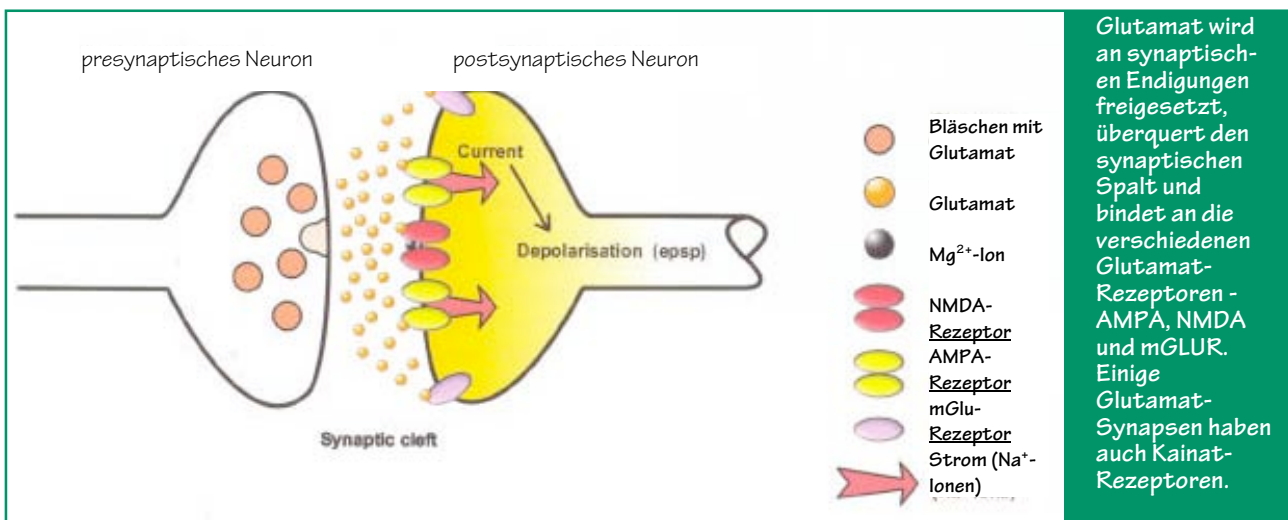
Wie wir im vorangegangenen Kapitel gesehen haben, müssen die Verbindungen zwischen Neuronen früh im Leben fein abgestimmt werden. Sobald wir in Wechselwirkung mit unserer Umwelt treten, fangen diese synaptischen Verbindungen an sich zu verändern – neue werden erstellt, nützliche Verbindungen werden verstärkt, und solche, die selten benutzt werden, werden schwächer oder verschwinden ganz. Synapsen, die aktiv sind, bleiben, während der Rest abgeschafft wird. Die Zukunft des Gehirns wird durch das „trainieren oder verlieren“-Prinzip bestimmt.

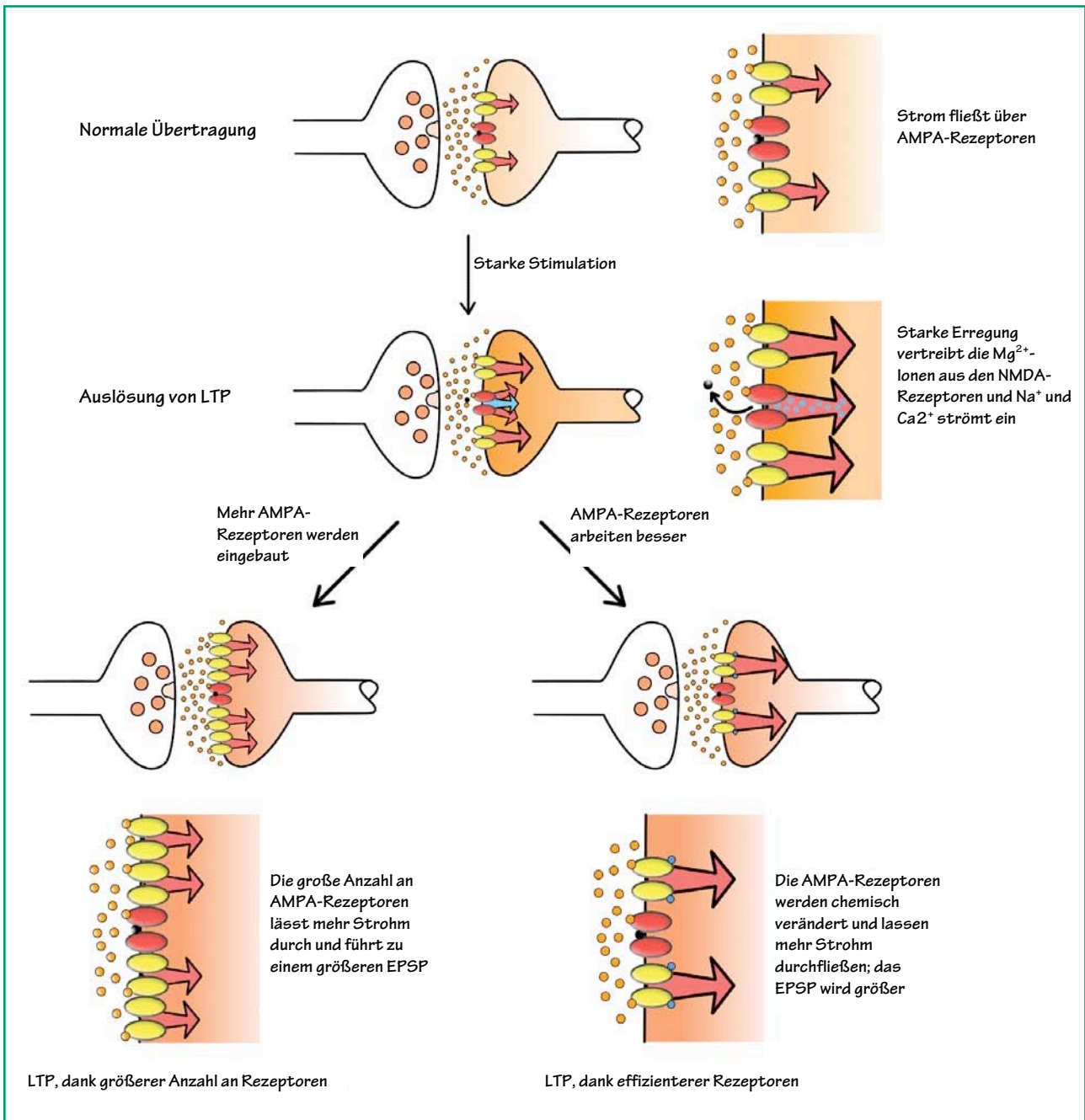
Bei der synaptischen Übertragung werden Neurotransmitter freigesetzt, die dann auf bestimmte Proteine, den Rezeptoren, wirken. Die **synaptische Stärke** misst die normale elektrische Antwort auf die Neurotransmitterfreisetzung. Sie kann variieren und die Veränderungen können einige Sekunden oder Minuten dauern, oder aber ein lebenslanglich bestehen. Neurowissenschaftler beschäftigen sich hauptsächlich mit langanhaltenden Veränderungen der synaptischen Stärke, die von kurzen neuronalen Wechselwirkungen hervorgerufen werden, vor allem mit den Vorgängen der Langzeit-Potenzierung (LTP), die eine Verstärkung, und der Langzeit-Depression (LTD), die eine Abschwächung der Übertragung bezeichnen.

Ein erster Eindruck wie alles abläuft

Glutamat ist eine gängige Aminosäure die im Körper zum Aufbau von Proteinen benutzt wird. Vielleicht kennst du sie auch als Geschmacksverstärker, dem Mono-Natrium Glutamat. Glutamat ist auch der Neurotransmitter, der an den Synapsen wirkt, die am besten LTP und LTD zeigen. Glutamatrezeptoren liegen hauptsächlich auf der Empfängerseite der Synapse. Es gibt vier Arten: drei inotrope, die **AMPA**, **NMDA** und **Kainat** heißen, und eine metabotrope, **mGluR**. Obwohl alle Arten auf den gleichen Botenstoff reagieren, führen sie unterschiedliche Aufgaben aus. Die inotropen Rezeptoren öffnen ihre Ionenkanäle und tragen zum erregenden postsynaptischen Potential (EPSP) bei; die metabotropen modulieren (siehe S. 8) die Stärke und Richtung der Antwort. Alle Rezeptoren sind wichtig für die synaptische Plastizität, aber am meisten wissen wir über die AMPA und NMDA Rezeptoren, den **Gedächtnis-Molekülen**. Viele Erkenntnisse kommen von bahnbrechenden Entdeckungen von Medikamenten, die auf diese Rezeptoren wirken (siehe Box auf S. 29).

AMPA-Rezeptoren kommen am schnellsten ins Spiel. Sobald sie Glutamat gebunden haben öffnen sie ihre Ionenkanäle und generieren das transitorische erregende postsynaptische potential (EPSPs werden in Kapitel 3 besprochen). Glutamat bleibt nur einen Bruchteil einer Sekunde am AMPA-Rezeptor gebunden; danach schließt der Kanal und das elektrische Potential normalisiert sich wieder. So tauschen Neurone im Gehirn schnell Informationen untereinander aus.





NMDA-Rezeptoren (rot) sind die Moleküle mit denen wir lernen. Transmitter wird vermehrt bei der Einleitung von LTP freigesetzt (oben links). Mg^{2+} (kleiner schwarzer Kreis, oben rechts) blockiert den Ca^{2+} -Kanal in der Zellmembran und wird bei starker Depolarisation abgestoßen (unteres Diagramm). Das passiert wenn Neurone ihre Verbindungen untereinander ändern müssen. LTP kann entstehen, wenn entweder mehr AMPA-Rezeptoren eingebaut werden (gelbe Rezeptoren, unten links) oder wenn die AMPA-Rezeptoren wirksamer werden (unten rechts).

NMDA Rezeptoren: molekulare Auslöser der Plastizität

Glutamat bindet auch an NMDA-Rezeptoren auf dem postsynaptischen Neuron. Das sind die entscheidenden molekularen Maschinen, die die Plastizität auslösen. Wenn nur wenig Glutamat in der Synapse liegt spielen NMDA-Rezeptoren kaum eine Rolle, denn sobald sie den Kanal öffnen wird dieser von einem anderen Ion, Magnesium (Mg^{2+}), verstopft. Wenn ein Neuron jedoch von mehreren Wellen Glutamat erregt wird und es zu einer starken Depolarisation kommt, so wird das Mg^{2+} -Ion vom Kanal elektrisch abgestoßen. Dann können sich NMDA-Rezeptoren sofort an der synaptischen Kommunikation beteiligen und zwar auf zwei Weisen:

erstens lassen sie Na^+ und K^+ durch, wie auch AMPA-Rezeptoren, und tragen so zur Depolarisation bei; zweitens lassen sie Kalzium, Ca^{2+} , ins Neuron. In anderen Worten: NMDA-Rezeptoren spüren die starke Aktivität und informieren das Neuron mittels einem Schwall an Ca^{2+} . Der Ca^{2+} -Einstrom ist auch kurzlebig und hält etwa eine Sekunde an.



Apparatus used for monitoring the tiny electrical voltages that occur at synapses.

Im Neuron bindet Ca^{2+} an Proteine in der Nähe der Synapse. Viele dieser Proteine sind direkt mit den NMDA-Rezeptoren verbunden und bilden die molekulare Maschinerie. Andere sind Enzyme, die durch Ca^{2+} aktiviert werden und andere Proteine an der Synapse chemisch modulieren. Diese chemischen Veränderungen sind der erste Schritt in der Entstehung von Erinnerungen.

AMPA-Rezeptoren: molekulare Speicher für Erinnerungen

NMDA-Rezeptoren lösen die plastischen Veränderungen aus, aber was macht die Veränderung der Stärke aus? Wird dann etwa mehr Neurotransmitter ausgeschüttet? Kann gut sein, aber ganz sicher sind wir uns, dass an dem wesentlichen Mechanismus AMPA-Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran beteiligt sind. Und zwar auf zwei Wegen. Einerseits werden AMPA-Rezeptoren effektiver gemacht, sodass sie mehr Strom ins Neuron lassen. Andererseits werden mehr AMPA-Rezeptoren in die Synapse eingebaut. Beide Veränderungen führen zu einem größeren EPSP – das ist dann LTP. Im Gegensatz dazu werden bei LTD AMPA-Rezeptoren in Effektivität und Anzahl reduziert. Das schöne an diesem Mechanismus für LTP und LTD ist, dass es zugleich elegant und einfach ist – alles geschieht am dendritischen Dornen und so kann die synaptische Stärke räumlich sehr fein abgestimmt werden. Diese Prozesse sind wahrscheinlich die „Materie“, aus der Erinnerungen bestehen – da werden wir im nächsten Kapitel drauf zurückkommen.

Sport fürs Gehirn

Aber mit den Veränderungen der AMPA-Rezeptoren ist nicht alles getan. Wenn wir uns etwas länger einprägen, verändert sich die Struktur des Gehirns. Synapsen, in die AMPA-Rezeptoren eingebaut wurden (bei LTP), können größer werden oder neue Synapsen können entstehen um die ursprüngliche Synapse zu unterstützen. Andererseits können sich Synapsen, an denen LTD entsteht, verkleinern oder ganz verschwinden. Die Substanz des Gehirns verändert sich als Antwort auf die Hirnaktivität. Gehirne mögen Sport – Denksport natürlich! So wie unsere Muskeln größer werden, wenn wir Sport treiben, so scheint es, dass sich unsere Synapsen vermehren und besser organisieren wenn wir sie viel beanspruchen.

Gedanken und Erinnerungen

Wie gut wir lernen wird von unseren Emotionen bestimmt – wir erinnern uns besser an Ereignisse, die uns glücklich oder traurig stimmen. Auch lernen wir besser wenn wir aufmerksam sind! Diese Zustände sind verbunden mit der Freisetzung von Neuromodulatoren wie dem Acetylcholin (bei Aufmerksamkeit), Dopamin, Noradrenalin und Steroidhormone wie dem Kortisol (bei Neuigkeit, Stress und Angst). Modulatoren wirken vielseitig auf Neurone, zum Teil auch indem sie NMDA-Rezeptoren beeinflussen. Auch aktivieren sie bestimmte Gene, die mit dem Lernen zusammenhängen. Die Proteine, die von diesen Genen stammen, stabilisieren LTP und lassen es länger anhalten.

Der innere Arzt

Synaptische Plastizität spielt noch eine entscheidende Rolle – sie hilft dem Gehirn sich von Verletzungen zu erholen. Wenn zum Beispiel beim Schlaganfall Neurone untergehen, die für bestimmte Bewegungen zuständig sind, ist noch nicht alles unwiderruflich verloren. Die Neurone wachsen zwar nicht nach, aber dafür können sich andere Neurone anpassen und deren Aufgaben zum Teil übernehmen und so das zerstörte Netzwerk zusammenflicken. Dieser Vorgang des Neu-Erlernens, zeugt vom Selbstheilungsvermögen des Gehirns.

Jeffery Watkins,
ein medizinischer Chemiker,
revolutionierte die Erforschung
erregender Übertragung im Gehirn
indem er das Medikament AP5 (unten)
entwickelte, dass auf bestimmte
Glutamat-Rezeptoren wirkt.

