

# EUROBRAIN D

## *Welchen Weg muss ich gehen?*

1 WELCHEN WEG  
MUSS ICH GEHEN  
2, 3 & 4 DARAUS  
BESTEHEN ERINNERUNGEN  
2 & 3 ASSOZIATIVES  
LERNEN DER SCHNECKE  
5 & 6 DEN SCHMERZ  
VERGESSEN

Verlaufen Sie sich immer wieder? Dies könnte damit zusammenhängen, wie gut ein Teil Ihres Gehirns, der sogenannte Hippocampus, darauf eingestellt ist, sich Richtungen zu merken. Offensichtlich spielt der Hippocampus, ein tief im Gehirn liegender Bereich, eine entscheidende Rolle bei der Kodierung von Gedächtnisinhalten. In einer neuen Studie, die zum Ziel hatte festzustellen, in welchem Ausmass der Hippocampus zur Erinnerung von räumlichen Anhaltspunkten beiträgt, wählten die Forschenden des Wellcome Department of Neurology an der Universität London eine besonders fähige Gruppe von Versuchspersonen: Londoner Taxifahrer.

Als einzige unter den Grossstädten der Welt müssen sich Personen, die in London als Taxifahrer arbeiten wollen, zuerst einer intensiven Trainingsperiode unterziehen, der sogenannten „Kenntnis“. Während durchschnittlich zwei Jahren müssen sich die Auszubildenden alle Strassen, Gassen, Kreuzungen und Hauptverkehrsstrassen von London einprägen – keine leichte Aufgabe.

Die Forschenden benutzten strukturelle Magnet-Resonanz-Bildgebung zusammen mit einer Technik namens „Voxel basierte Morphometrie“, um die Gehirne der Taxifahrer

genau zu vermessen und mit denen von nicht Taxi fahrenden Kontrollpersonen zu vergleichen. Sie kamen zum Ergebnis, dass das sich Einprägen von Strassenecken und Durchfahrten dazu führte, dass Taxifahrer einen grösseren hinteren Hippocampus aufwiesen als der englische Durchschnittsbürger. Die Untersuchung wurde in der Ausgabe vom 14. März der *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* veröffentlicht.

Die grösseren Hippocampi der Taxifahrer, so die Forschenden, offenbaren zwei interessante Dinge über das Gehirn. Zum einen identifiziert diese Untersuchung mit hoher Wahrscheinlichkeit einen bestimmten Bereich des Hippocampus, den hinteren Hippocampus, als für räumliche Orientierung bedeutsam. Möglicherweise noch wichtiger ist der in dieser Untersuchung erbrachte Nachweis, dass sich der Hippocampus als Reaktion auf Erfahrungen verändern kann; damit ergeben sich neue Informationen über die Plastizität des Gehirns und seine Veränderbarkeit auf Grund von Anforderungen der Umwelt.

Von **Terri Rutter**, Senior-Herausgeber von *BrainWork*, dem neurowissenschaftlichen Rundbrief, einer Publikation der Dana Press



The  
European  
Dana Alliance  
for the Brain

### CONTACT

Béatrice Roth, PhD  
Institut de Physiologie  
7, rue du Bugnon  
CH-1005 Lausanne  
Schweiz  
Tel./Fax: +41 21 692 55 25  
dana1997@iphysiolsg1.unil.ch

Elaine Snell  
Vicarage House  
58-60 Kensington Church Street  
London W8 4DB, UK  
Tel.: +44 207 937 7713  
Fax: +44 207 937 4314  
edab@which.net

# *Daraus bestehen*



Richard Morris

Ein kleiner verdunkelter Raum in einem Laboratorium der Universität Edinburgh wird beinahe vollständig durch einen grossen Container ausgefüllt, der mit einem weissen Tuch überzogen und mit Wasser gefüllt ist. Unter dem Tuch kann man gerade noch die untergetauchten Umrissse von Plattformen erkennen. Das ist das Wasserlabyrinth von Richard Morris. Er führt hier jedoch keine Wasserversuche durch; er untersucht die Grundlagen des Gedächtnisses.

Beim Gedächtnis handelt es sich um die beachtliche eigenständige Fähigkeit, Informationen zu verarbeiten, zu speichern und abzurufen. Unterschiedliche Arten von Erinnerungen werden durch verschiedene Bereiche des Gehirns koordiniert.

## **PROFESSOR PAUL BENJAMIN – ASSOZIATIVES LERNEN DER SCHNECKE DIE SCHNECKE LIEFERT HINWEISE AUF DIE GRUNDLAGEN DES GEDÄCHTNISSES**

Wie Forschende an der Universität Sussex herausfanden, bietet die einfache Schnecke eine ideale Möglichkeit, um die Grundlagen von Lernen und Gedächtnis zu untersuchen. Die Schnecke reagiert auf Nahrungsreize zu reagieren, so dass ihr Fressverhalten überwacht werden kann. Da die Schnecke nur als hundert Nervenzellen verfügt, kann das Verhalten mit der Aktivität von einzelnen Nervenzellen gebracht werden, um die komplexen Mechanismen des Gedächtnisses auf der Ebene der Zelle zu untersuchen. Im Schaltkreis des Nervensystems, der für die Nahrungsaufnahme verantwortlich ist, werden nach dem Training Veränderungen von elektrischen Signalen beobachtet. Diese Veränderungen zeigen sich in verschiedenen Strukturen des Nervensystems, die miteinander verbunden sind. Die Gedächtnisspur entspricht einem globalen Muster von elektrischen Signalen im Nervensystem. Professor Paul Benjamin fand heraus, dass das Gas Stickstoffdioxid an der Langzeitgedächtnisses beteiligt ist.

„Schnecken sind gescheiter als man meint“, sagt Professor Benjamin. „Sie lernen aus einem Versuch und sich bis zu 20 Tage lang daran erinnern, was sie gelernt haben.“ Man nimmt an, dass das Lernen bei höheren Tieren auf ähnlichen Mechanismen beruht. An der Schnecke kann man die genauen Effekte in bestimmten einzelnen Nervenzellen untersuchen. Professor Benjamin plant, diese neuen Erkenntnisse in eine Computer-Simulation zu übertragen, die die Nahrungsaufnahme von Schnecken verantwortlich ist.

# Erinnerungen

Es gibt zwar unterschiedliche Denkrichtungen, wie und wo Erinnerungen gebildet werden, doch kann man – allgemein gesprochen – zwei Arten des Gedächtnisses unterscheiden. Motorische und kognitive Fertigkeiten, wie Rad fahren oder eine Strategie verfolgen, werden als prozedurales Gedächtnis bezeichnet. Hierbei ist die Erinnerung wesentlich mit der Ausführung verbunden und lässt sich nicht von ihr trennen. Informationen über Tatsachen und Ereignisse, Menschen und Orte werden als deklaratives oder repräsentativ/darstellendes Gedächtnis bezeichnet, da es im Gehirn auf eine Art niedergelegt ist, die vom manifesten Verhalten unabhängig ist. Prozedurale Gedächtnisinhalte scheinen im Cortex

sowohl gebildet als auch gespeichert zu werden; repräsentative Inhalte werden durch die Interaktion von subcorticalen und corticalen Hirnbereichen gebildet, vermutlich aber ebenfalls im Cortex gespeichert. Professor Richard Morris interessiert sich besonders für die durch den Hippocampus – eine tief im Innern des medialen Temporallappens des Gehirns liegende Struktur, welche die Form eines Seepferdes aufweist – vermittelte Bildung des Gedächtnisses. Zwar bestehen bereits viele Theorien, doch geht seine den Hippocampus untersuchende Forschungsgruppe von der Annahme aus, dass diese Struktur an der „automatischen Speicherung“ von Ereignissen, die in unserer Umgebung ablaufen, mitwirkt. Indem sie während einer kurzen Zeit Spuren bewahrt, ermöglicht sie die Bildung des Langzeitgedächtnisses und stellt ausserdem einen Rahmen zur Verfügung, um Erinnerungen wieder abzurufen.

„Ich nehme an, dass hier ein automatisches Speichersystem existiert, das Ereignisse und Einzelheiten unseres täglichen Lebens registriert, ohne dass wir es kontrollieren könnten“, meint Richard Morris. Selbst das, was keinerlei Konsequenzen hat, wird gespeichert – vorausgesetzt wir haben es beachtet. „Ein Beispiel: Was haben Sie heute zu Mittag gegessen? Es ist leicht, sich daran zu erinnern – und verlangt von keinem von uns eine anstrengende Gedächtnisleistung während des Essens.“ Aber eine derartige Information wird höchstens einige Tage lang aufbewahrt und gibt so Gelegenheit zu einer Konsolidierung des Gedächtnisses in eine dauerhaftere Form. Das System der Gedächtnisbildung muss entscheiden, welche Information es wert

ist, gespeichert zu werden und welche nicht.

Dank der adaptiven Fähigkeit des Hippocampus (ein Ausdruck seiner Plastizität), sind wir in der Lage, für eine unbegrenzte Zeit eine grosse Menge von Informationen zur Verfügung zu haben. Möglicherweise verzichten wir anschliessend auf die meisten von ihnen, aber wir haben die Gelegenheit, wenn es darauf ankommt, aus ihnen bleibende Erinnerungen zu bilden. Zu entscheiden, ob es für uns nützlich ist, etwas zu behalten ist die Grundlage von Wissen und hängt von unseren Interessen ab. „Für einen Rechtsanwalt hat die Gerichtsakte eines jungen Delinquenten mehr Bedeutung als etwa für einen Schauspieler, dessen Priorität vielleicht darin besteht, sich die Zeilen von *Hamlet* zu merken“, meint Professor Morris.

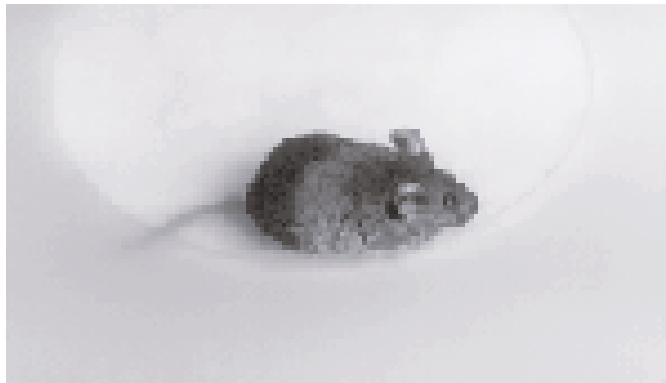
Die Idee zu Professor Morris' Untersuchungen über die Entstehungsweise von Erinnerungen basierte auf Forschungsarbeiten, die in den 70er Jahren in London durchgeführt wurden und die Existenz von sogenannten „Ort-Zellen“ (place cells) nachwiesen. Als die Forschenden die Aktivität einzelner Nervenzellen von Ratten registrierten, entdeckten sie bei Ratten, die von einer Ecke des Käfigs zu einer anderen liefen, dass voneinander unabhängige Zellen zu feuern begannen und während ihrer Fortbewegung Signale weiterleiteten, aus denen eine Art Landkarte entstand, die den Tieren Informationen über ihren jeweiligen Standort vermittelte.

„Hier an der Universität Edinburgh geht es uns darum, Methoden zu entwickeln, die zum Verständnis der Mechanismen des Gedächtnisses beitragen. Wir versuchen Verhaltenstests auszuarbeiten, die uns

## ISSSES

Schnecke eine einzigartige Möglichkeit, Schnecken werden darauf trainiert, auf kann. Da die Schnecke über nicht mehr von Molekülen und Zellen in Beziehung der Stufe von Einzelzellen zu untersuchen. tlich ist, bildet sich eine Gedächtnisspur. en in Einzelzellen festgestellt. Diese die mit Nahrungsaufnahme zusammen- rischer Aktivität auf allen Ebenen des yd (NO) an den frühen Stadien des

ie können auf Grund eines einmaligen s sie über ein Langzeitgedächtnis verfü- ekularen und zellulären Veränderungen nen Nervenzellen untersuchen. tion des Netzwerks einzubauen, das für



Maus auf einer Plattform des Wasserlabyrinths

erkennen lassen, was Tiere über die Welt lernen und wissen. Das Wasserlabyrinth ist ein Beispiel dafür“, erklärt Professor Morris, „und macht es möglich, verschiedene Arten des Lernens und des Gedächtnisses gleichzeitig zu untersuchen.“

Beim einfachsten Versuch, muss eine Ratte oder eine Maus im zwei Meter breiten Becken schwimmen, bis sie die Fluchtmöglichkeit in Form einer versteckten Plattform findet. Das Tier klettert hinauf und versucht – indem es sich im Raum umsieht – sich zu merken, wo sich die Plattform befindet. Wenn man das Wasser trübt, kann es nicht sehen, wo die Plattform versteckt ist, aber es lernt sehr rasch sie zu finden. Eine Ratte, deren Hippocampus beschädigt ist, lernt dies jedoch nur mit grosser Mühe.

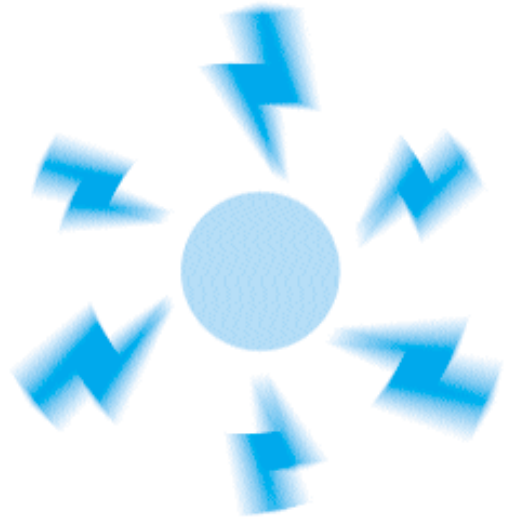
Um die Bedeutung der Plastizität des Hippocampus zu erkunden, verabreichte man den Tieren sogenannte NMDA-Antagonisten, Substanzen, die die Effizienz der Signalübertragung zwischen Hirnzellen hemmen. „Die Zellen werden nicht beschädigt, sie generieren weiterhin Nervenimpulse, können aber keine neuen

Verbindungen herstellen“, erklärt Richard Morris. Sein Team hat kürzlich herausgefunden, dass diese Substanzen die Fähigkeit des Tieres beeinträchtigen, sich daran zu erinnern, was es soeben getan hat, während sein prozedurales Lernen intakt bleibt. „Es ist als hätten wir – und vielleicht haben wir tatsächlich – selektiv das automatische Speichersystem gestört.“

Fachleute aus den Bereichen der Neurowissenschaften, der Psychologie und der Psychiatrie sind von diesem Konzept des Gedächtnisses fasziniert. Die Forschung in Edinburgh ist ein Beispiel der weltweiten Bemühungen, nicht nur die ausserordentliche Fähigkeit von Tier und Mensch zu verstehen, Informationen selektiv aufzunehmen, sondern auch herauszufinden, was geschieht, wenn das Gehirn durch eine Verletzung oder eine Krankheit beschädigt ist.

Von Elaine Snell, EDAB, London

# ***Den Schmerz vergessen***



Um den durch Operationen erzeugten Schmerz zu beseitigen wurde 1846 am Massachusetts General Hospital (MGH) eine revolutionäre neue Substanz eingeführt: Äther. Vorgängig hatte die einzige „Medizin“ für Patienten, die unters Messer kamen, in einem kräftigen Schluck Whiskey und in der Aufforderung des Chirurgen, „die Zähne zusammenzubeissen“, bestanden. Seither hat sich im Bereich der Chirurgie vieles geändert, nicht aber die Reaktionsweise des Körpers auf Schmerzen.

In Vollnarkose, sagt Clifford Woolf, Leiter der Forschungsarbeiten im Bereich der Plastizität von Nervenzellen am Massachusetts General Hospital (MGH), „sind sich die Patienten der Schmerzen während einer Operation nicht bewusst, ihr Nervensystem registriert jedoch den Schmerz.“ Dies führt leider zu postoperativen und manchmal auch zu chronischen Schmerzen.

Letztlich geht es indessen nicht darum, den Schmerz völlig zu beseitigen, denn die Fähigkeit der Schmerzempfindung kann eine schützende Funktion haben. „Andauernde Schmerzen hingegen bringen keinen biologischen Vorteil“ meint er, „und verursachen bloss übermässiges Leiden und Elend.“

Bevor er nach Boston kam, hatte Woolf 20 Jahre am University College London verbracht und dort wichtige Beiträge zum Verständnis von anhaltenden Schmerzen geleistet. In den 80er Jahren wies er nach, dass ein Trauma an der Peripherie, das zu einer Schädigung des Gewebes führt,

eine Brandwunde am Finger etwa, zu lang anhaltenden Veränderungen der Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark führen kann.

„Wie bei einer Stereoanlage, bei der man die Lautstärke anhebt“ merkt er dazu an, „wird das Zentralnervensystem empfindlicher; die Schmerzschwelle wird herabgesetzt und die Reaktionen werden übermässig stark.“

## **Überempfindlich**

Daniel Carr, ein Schmerzforscher am Tufts-New England Medical Center, bringt diese Reaktion in Zusammenhang mit einem „post-traumatischen Stressphänomen im Rückenmark, das es in einen überempfindlichen Zustand versetzt, der anhält lange nachdem die schmerzhaften Reize aufhören“.

In Zusammenarbeit mit Ru-Rong Ji vom MGH fand Woolf kürzlich heraus, dass die Wahrnehmung von Schmerz ungefähr innert einer Minute die Aktivierung jener Proteine auslöst, die bei der Verursachung einer fortbestehenden Überempfindlichkeit eine zentrale Rolle spielen. Die Forscher versuchen nun die vielschichtige Kette von Ereignissen, die mit einem schädlichen Reiz beginnt und zu lange andauernden Schmerzen führt, zu entwirren.

Die durch Schmerzen ausgelösten Proteine, die sogenannten ERKs (durch extrazelluläre Signale regulierte Kinasen) empfangen und beantworten Signale von ausserhalb der Zellen. Wenn ERKs in Nervenzellen des Rückenmarks nach

einer schmerzhaften Einwirkung Schmerzsignale empfangen, werden sie aktiviert. Die „eingeschalteten“ ERKs bewirken dann Veränderung in einem bestimmten Teil der Zelloberfläche, dem NMDA-Rezeptor. Die Ionenkanäle, die Eingangstore der Zelle, die die elektrische Aktivität regulieren, sind in den veränderten Rezeptoren eher bereit sich zu öffnen und bleiben während längeren Zeitperioden offen. Dieser Vorgang macht die Zellen für zehn Minuten oder auch Stunden überempfindlich. Anhaltende Schmerzen könnten von länger dauernden – vielleicht sogar andauernden – Veränderungen von Genen im Kern von Nervenzellen des Rückenmarks herrühren.

#### **Sachen, die man gern vergessen würde**

Anhaltende Schmerzen, sagt Woolf, sind wie schlimme Erinnerungen, die nicht vorbeigehen. Und im Grunde genommen sind die „bemerkenswerten Ähnlichkeiten“ zwischen Schmerzmechanismen und Gedächtnisinhalten, einschliesslich der Veränderungen am NMDA-Rezeptor, offensichtlich. Die Verbindung ist, wie er sagt, vom Standpunkt der Evolution her sinnvoll. „Um zu überleben, muss selbst der einfachste einzellige Organismus auf die Umgebung reagieren. Als mehrzellige Organismen entstanden und Nervensysteme entwickelten, wurde es bedeutsam, eine feindliche Umgebung nicht nur zu erkennen sondern sie sich auch zu merken.“

Carr ist ebenfalls der Meinung, dass die Parallelen zwischen Schmerzen und Gedächtnis erstaunlich sind. „Wenn man eine Checkliste jener Mechanismen erstellt, die sowohl an der Schmerzempfindung als auch an der Langzeitpotenzierung beteiligt sind – letztere ist die wichtigste Theorie, wie Nervenzellen ein Gedächtnis entwickeln – gibt es eine beträchtliche Menge von Überlappungen. Bei niedrigeren Tierarten lassen sich die beiden Vorgänge nicht unterscheiden.“

#### **Strategien gegen chronische Schmerzen**

Eine Strategie besteht darin, die Sensibilisierung zu unterbrechen bevor sich überhaupt Gedächtnisinhalte bilden können. Zu diesem Vorgang, der „präventive Schmerzlinderung“ genannt wird, gehört, dass man Schmerzmittel vor und nicht nur während und nach der Operation verabreicht, um so die Nervenbahn vom verletzten Gewebe zum Rückenmark zu blockieren. „Diese Methode löst kein Problem, aber sie kann das Entstehen einer langdauernden Veränderung verhindern. Die Technik scheint, zumindest in einigen Fällen, zu funktionieren: Ein Bericht von Allan Gottschalk und seinen Mitarbeitenden an der University of Pennsylvania Medical School aus dem Jahr 1998 beschreibt, dass die präventive Schmerzlinderung bei Patienten, deren Vorsteherdüsen entfernt wurden, die Schmerzen entscheidend verringerte.

Woolf und Ji haben an Laborratten bereits eine weitere Methode ausprobiert; sie blockierten die Tätigkeit der ERKs, um den empfundenen Schmerz zu verringern. Dieses Vorgehen wäre beim Menschen nicht angebracht, da ERKs in jeder Zelle des Körpers vorhanden ist und die Nebenwirkungen einer allgemeinen Deaktivierung beträchtlich sein könnten. Aber Woolf glaubt, dass diese Arbeit zu für den Menschen brauchbaren Therapien führen wird: „Wir hoffen eine Besonderheit der ERKs im Zentralnervensystem herauszufinden, die es uns ermöglichen wird, sie ins Visier zu nehmen ohne irgend eine andere Zelle zu beeinflussen“ sagt Woolf.

Von **Steve Nadis**, der in Cambridge, Massachusetts, USA, zum Thema Wissenschaft und Medizin schreibt.

Editorial Board:  
**Pierre J. Magistretti, Chairman,**  
**Colin Blakemore, Leslie Iversen,**  
**Wolf Singer, Piergiorgio Strata,**  
**Jacques Glowinski, Norbert Herschowitz**  
 Production Manager:  
**Béatrice Roth**  
 Contributing Editor:  
**Elaine Snell**



**The  
 European  
 Dana Alliance  
 for the Brain**

Chairman  
**William Safire**

Vice Chairmen  
**Colin Blakemore,**  
*PhD, ScD, FRS*  
**W. Maxwell Cowan,**  
*BM, BCh, DPhil, FRS*

Chief Executive  
**Colin Blakemore,**  
*PhD, ScD, FRS*

Executive Committee  
**Alain Berthoz, Dr ès Sci, Dr Ing**  
**Albert Gjedde, Dr Med**  
**Malgorzata Kossut, MSc, PhD**  
**Pierre J. Magistretti, MD, PhD**  
**Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS**  
**Wolf Singer, MD, PhD**  
**Piergiorgio Strata, MD**

**Dana Alliance  
 for Brain Initiatives - US**

Executive Director  
**Barbara E. Gill**

European Dana Alliance for the Brain Limited  
 Registered Office: 165 Queen Victoria Street,  
 London EC4V 4DD  
 Registered in England: 3532108