

Neue Ergebnisse der Hirnforschung:

Kurzfristig vermerkt – lange erinnert: zwei ganz verschiedene Vorgänge

Von Dr. med. Michel Cuénod

Das Gedächtnis spielt in unserem geistigen Dasein eine zentrale Rolle. Das zeigt sich besonders deutlich, wenn das Erinnerungsvermögen eines Menschen krankhaft gestört ist. Solche Amnesien können verschiedene Aspekte der Gedächtnisfunktion betreffen: eine spezielle Kategorie von Erinnerungen — etwa Worte, bestimmte Gesten oder alle Musik — kann ausfallen, es kann aber auch vorkommen, dass neu Erlebtes nicht mehr registriert wird, so dass der Patient in einer ständigen Gegenwart ohne Hintergrund lebt, sich nur noch an Ereignisse erinnert, die sich vor seiner Erkrankung abspielten. Die moderne Hirnforschung hat sich zum Ziel gesetzt, die Verschiedenartigkeit dieser Erscheinungen zu klären.

Es ist für die Forschung von grosser Bedeutung, dass das Gedächtnis ein allgemeines Prinzip des Lebendigen darstellt, dem man in der Natur in verschiedener Form begegnet. Wer je einen Hund oder ein Pferd genauer beobachtet hat, hegt keine Zweifel über die Erinnerungs- und Lernfähigkeit von Haustieren. Aber auch viel primitivere Organismen sind in der Lage, ihre Reaktionen durch frühere Erfahrungen leiten zu lassen, wobei allgemein die Regel gilt, dass die Differenziertheit des Lernvermögens parallel zur Entwicklung des Zentralnervensystems verläuft.

Die Fähigkeit, Informationen zu speichern und sie im gegebenen Moment zu reproduzieren, findet sich auch beim Erbvorgang, indem das Erbgut in den Molekülen der Nukleinsäuren in den Zellkernen festgelegt ist und von Generation zu Generation das «Gedächtnis» der Art weitergibt, die Anlagen des Individuums prägt. Auch die immuno-allergischen Abwehrreaktionen bilden eine Art «Gedächtnis» des Organismus, der dieses Toxin oder jenes Allergen wiedererkennt, mit dem er früher einmal in Kontakt gekommen ist. Die Fortschritte der experimentellen Biologie erlauben es der Forschung von heute, sich mit den Fragen um Art und Ablauf des Phänomens Gedächtnis zu befassen, wenn auch eine gesamtthafte Erklärung noch ins Reich der Hypothesen gehört. Im Moment sind die folgenden Aspekte von besonderer Aktualität: 1. Die Verarbeitung von Informationen, wobei vor allem das Problem der Aufmerksamkeit, der Selektionierung von neuartigen und lebenswichtigen Signalen im Vordergrund steht. 2. Die Speicherung von Information, welche nach heutigen Kenntnissen über zwei Hauptphasen verläuft (eine vorübergehende flüchtige Spur und deren Ueberführung in einen permanenten Eindruck).

Bekannt? Unbekannt? Wichtig? Unwichtig?

Wir wollen versuchen, uns sehr schematisch die Folge von Ereignissen vorzustellen, die sich abspielt, wenn sich ein Tier einem visuellen Reiz gegenüberstellt: der Reiz ruft eine Wahrnehmung hervor und erweckt die Aufmerksamkeit des Tieres, das ihn mit seinen Erinnerungen vergleicht, um festzustellen, ob er unbekannt oder bekannt ist. Im ersten Fall wird er von sämtlichen Motivationssystemen des Tieres auf sein Interesse für den Organismus hin geprüft. Ist die Situation bedeutungsvoll, zum Beispiel in bezug auf Nahrungserwerb oder als Gefahr, so wird sie in Dauerform im Gedächtnis registriert und ruft entsprechendes Verhalten hervor. Wird der Reiz als bedeutungslos erkannt, so wird die Aufmerksamkeit davon abgelenkt und die Reizinformation unterdrückt. Im zweiten Fall, wenn also der Reiz dem Tier bereits bekannt ist, verursacht er direkt entsprechendes Handeln — positiv, wenn der Informationsgehalt wichtig ist, negativ, falls er unwichtig ist. Bereits diese stark vereinfachte

Darstellung der Mechanismen zeigt deutlich, welche grosse Anzahl von Faktoren bei jedem Prägungsvorgang beteiligt sind: Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Motivation, Lernen und Verhalten. Man muss daher bei allen Versuchen, durch welche man in der einen oder anderen Art in den Gedächtnisvorgang eingreifen will, die Beteiligung dieser verschiedenen Faktoren berücksichtigen.

Gedächtnisfunktionen und Gehirnregionen

Die heutigen Kenntnisse über die Funktion des Nervensystems gestatten uns, bestimmten Gehirnregionen besondere Bedeutung für die verschiedenen Aspekte dieser komplexen Vorgänge zuzuschreiben. An Wahrnehmungen sind die Sinnesorgane und ihre zentralen Verknüpfungen massgeblich beteiligt. Die Aufmerksamkeit scheint einer Region im Hirnstamm, der Formatio reticularis, zugeordnet zu sein, die einerseits in den Prozess des Nachrichtempfangs eingeschaltet ist und andererseits durch direkte Verbindungen mit den Sinnesorganen deren Tätigkeit reguliert. Das limbische System, an der inneren Oberfläche des Grosshirns und speziell des Temporallappens, zeichnet sich durch besondere Beziehungen

mit Trieb- und Instinktverhalten sowie mit Affekten und Stimmungen aus.

Diese und zahlreiche andere Funktionsabläufe spielen sich beim Wahrnehmungsprozess in Sekundenschleife ab, indem dabei Tausende von Nervenzellen in bestimmten zeitlichen Mustern und in definierten Regionen erregt werden. Diese Erregung wird mittels raffinierter Registrierungsmethoden am Beispiel einzelner Zellen in Form elektrischer Ströme erfasst. Hier von Lokalisation zu sprechen bereitet schon grosse Schwierigkeiten, weil es bis anhin gar nicht möglich war, die Aktivierung des aus Milliarden von Elementen bestehenden Netzwerkes in seiner Gesamtheit — auch während relativ einfacher Prozesse — zu erfassen. Schon seit langem vermutet man, dass es «Engramme» gibt, eine Art Elementarteilchen des Gedächtnisses, ohne dass man aber weiss, woraus sie bestehen oder wo sie sich befinden. Die neuesten Forschungsarbeiten, die auf experimenteller Störung des Gedächtnisses beruhen, deuten darauf hin, dass mindestens zwei Prozesse auseinandergehalten werden müssen: der eine wird am besten als *Immediatgedächtnis* (kurzfristiger Speicher) bezeichnet. Beim zweiten handelt es sich um das *Dauergedächtnis*. Diese beiden Prozesse sind in ihrer Natur grundverschieden, unterscheiden sich anscheinend auch

in bezug auf die Lokalisierung, gehen aber ineinander über und beeinflussen sich gegenseitig.

Immediatgedächtnis

Bekanntlich haben gewisse Hirntraumen Gedächtnisstörungen zur Folge; der Patient erinnert sich nicht an die Ereignisse, die kurz vor dem Unfall stattfanden, während er sich früherer Geschehnisse ohne Mühe erinnert. Dieser spezielle Verlust der Erinnerung an kürzlich Geschehenes — die sogenannte *retrograde Amnesie* — tritt auch infolge von Elektroschocks auf, deren therapeutische Anwendung in der Psychiatrie bekannt ist. Zahlreiche Tierversuche haben gezeigt, dass z. B. Ratten, die man sofort nach einer Dressurübung analogen Prozeduren aussetzte, sich danach verhielten, als ob sie nichts gelernt hätten. Je kürzer der zeitliche Abstand zwischen Dressurübung und Schock war, um so vollständiger war das Vergessen. Auch die Dauer der elektrischen Beeinflussung ist entscheidend — je länger sie dauert, desto wirksamer verhindert sie die Gedächtnis-Aufzeichnung. Andererseits hat der Elektroschock nach einer Pause von einigen Stunden keine Wirkung mehr, das heisst, das einmal Gelernte bleibt erhalten.

Ganz ähnliche Beobachtungen ergaben sich, wenn statt Elektroschockbehandlung einfach die Temperatur künstlich herabgesetzt wurde. Wiederum entstanden Lücken in der Merkfähigkeit, ohne dass das bereits im Gedächtnis konsolidierte Material beeinträchtigt wurde. Und schliesslich ist es seit langem bekannt, dass auch die Tiefnarkose mit Aether oder Barbituraten für das Dauergedächtnis keine Gefahr bedeutet, dass aber ein deutlicher Löscheffekt nachzuweisen ist für Erlebnisinhalte, deren Einprägung unmittelbar vor der Narkose noch nicht abgeschlossen war.

All diese Versuchsanordnungen haben den Umstand gemeinsam, dass sie die elektrische Aktivität der Nervenzellen desorganisieren, vermindern oder unterbre-



chen. Obschon wir die Mitbeteiligung anderer Faktoren nicht gänzlich ausschliessen können, liegt doch die Vermutung nahe, dass durch die genannten Eingriffe in die elektrische Natur der Erregungsvorgänge jene Nachwirkungen des Reizeinflusses unterbrochen werden, welche im Laufe des Wahrnehmungsprozesses als flüchtige Spur im Schaltwerk der Neurone nachweisbar sind. Mit dieser Feststellung wäre nicht nur die Primärsphäre des Speicherprozesses als funktionelle Einheit (Immediatgedächtnis) abgegrenzt, sondern gleichzeitig die Aussage verbunden, dass es sich dabei um einen Prozess handelt, der äusserst labil ist und empfindlich reagiert auf physikalische und chemische Einwirkungen auf das Gehirn und vermutlich auf engste mit *elektrischen* Phänomenen der Nervenaktivität gekoppelt ist. Man könnte diesen Vorgang auch mit einem Film vergleichen, der exponiert, aber noch nicht entwickelt ist.

Dauergedächtnis

Es gibt indessen noch eine andere Art experimenteller Amnesien. Diese betreffen weniger die elektrische Tätigkeit, die im vorstehenden Abschnitt behandelt wurde, als vielmehr die Synthese gewisser chemisch-definierter Strukturbestandteile des Nervensystems. Die Forschungsergebnisse der Molekularbiologie haben gezeigt, dass die Synthese der Zell-Proteine sich nach folgendem Schema abspielt:



wobei die Desoxyribonukleinsäure (DNS) des Zellkerns als Vorlage der «messenger»- (Botschafts-) Ribonukleinsäure (mRNA) dient, die ihrerseits die Reihenfolge der Aminosäuren bestimmt, aus welchen ein spezifisches Protein zusammengesetzt wird. Man kennt ferner Substanzen, welche diese Synthese blockieren, indem sie an verschiedenen Punkten auf die Reaktionskette einwirken. Aus dem Gedanken heraus, dass die Entstehung eines permanenten Engramms eine strukturelle Veränderung bedingt, haben verschiedene Forscher versucht, die Konsolidierung der Gedächtnisspur dadurch zu verhindern, dass sie die Synthese entweder der Hirnproteine oder der RNS blockierten.

Flexner (Philadelphia) und seine Mitarbeiter haben gezeigt, dass linksliberale Injektion von Puromycin, einem Antibiotikum, einerseits die Proteinsynthese verhindert, andererseits eine retrograde Amnesie verursacht. Das Versuchstier wird zunächst darauf dressiert, den richtigen Korridor eines Labyrinths zu wählen, indem es den unrichtigen Gang, in welchem es durch das Bodengitter einen elektrischen Schlag bekommt, zu vermeiden lernt. Behandelt man 24 Stunden nach dem Versuch mit Puromycin, so zeigt sich drei Tage später, dass das Tier keinerlei Erinnerung daran behalten hat. Das Puromycin ist jedoch nur im Temporallappen in dieser Weise wirksam; auf andere Hirngebiete übertragen, beeinflusst es die Retention nicht. Wenn diese Versuche auch nicht restlos unanzweifelbar sind, so legen sie doch den Schluss nahe, dass sich Hemmung der Proteinsynthese und Amnesie wie Ursache und Wirkung zueinander verhalten. Immerhin ist es möglich, dass der Gedächtnisdefekt auch auf andere, weniger untersuchte Auswirkungen des Antibiotikums zurückzuführen sein könnte, zum Beispiel Wirkungen, die mit Fettstoffen zusammenhängen.

Die Forschungsgruppe von Agranoff (Ann Arbor, Michigan) hat ähnliche Versuche an Goldfischen unternommen, die man lehrte, sobald ein Licht aufleuchtete, von einem Teil des Aquariums in den anderen Teil hinüberzuweichen, um einem leichten elektrischen Schlag auszuweichen. Nach etwa zwanzig Versuchen reagierte der Goldfisch «richtig» und bewahrte diese Dressur monatelang. Verabreicht man unmittelbar nach Ende des Versuchs Puromycin und prüft die Wiedergabe des Gelernten drei Tage danach, so verhält sich der Fisch, als ob er nie dressiert worden wäre. Wird jedoch die Injektion eine Stunde

FORTSETZUNG SEITE 32

Der Buchdrucker im Walde

«Ausgehend vom physiologischen Zustand der Pflanze beim Insektenbefall, ergeben sich die wichtigen Gruppen der primären Schädlinge, die gesunde Bäume befallen, und der sekundären Zerstörer, die sich nur auf geschwächten Bäumen mit vermindertem oder völlig unterbundenem Saftfluss ansiedeln. Diese Unterscheidung ist aber nicht immer eindeutig möglich, und sekundäre Schädlinge können unter Umständen zu primären werden. Das ist besonders bei Massenvermehrungen unseres bedeutendsten rindenbrütenden Borkenkäfers, des Buchdruckers, Ips typographus, nach grosser Trockenheit oder heftigen Stürmen der Fall. Seine Populationen erhöhen sich in diesem Fall rasch, und die Einbohrversuche der Käfer in gesunde Stämme häufen sich so sehr, dass eine Schwächung der Bäume erfolgt und ihre Besiedlung möglich wird. Man findet in dieser Hinsicht gerade bei den holzbewohnenden Insekten die verschiedensten Stufen. Gewisse Arten vermögen schon leicht beschädigte Bäume zu befallen, wie der Buchdrucker die Fichte und der Krummzähne Tannenborkenkäfer die Weisstanne; andere lassen sich nur auf abgestorbenen oder seit längerer Zeit gefällten Bäumen nieder. Auf diese Weise sind die Etappen der Holzzerstörung und des Baumabsterbens durch einander folgender Arten von Holzzerstörern gekennzeichnet.»

«Die oligophagen oder strikt monophagen rindenbrütenden Borkenkäfer haben eine sehr interessante Lebensweise. Bei der Fortpflanzung werden die Imagines durch Geruchsstoffe von günstigen Brutbäumen angezogen. Diese Stoffe stammen von der Pflanze selbst, wahrscheinlich auch von Insekten, die diese Bäume bewohnen. Bei den polygamen Arten beginnt das Männchen mit der Bohrarbeit allein, indem es in der Rinde die Rammelkammer anlegt. Hier werden dann zwei bis fünf Weibchen angelockt. Nach der Kopulation bohrt jedes von ihnen aus dieser Kammer einen Muttergang und legt seine Eier in kleine seitliche Nischen. Bei den monogamen Arten legt das Weibchen nach der Begattung den Gang allein an. Sobald die Larven schlüpfen, beginnen sie mit dem Bau von Larvengängen, die sich ständig verbreitern und schliesslich in der Puppenwiege enden. Die schlüpfenden Käfer verlassen diese nach einer Frassperiode durch ein kreisrundes Loch, um im Boden zu überwintern oder um eine neue Generation zu gründen. Ein fertiges Gangsystem besteht demnach aus einem oder mehreren Muttergängen von der Grösse der Imago und aus Larvengängen. Jeder Art ist ein bestimmtes, oft so typisches Frassbild eigen, das sein Urheber mühelos und ohne direkte Untersuchung des Insektes erkannt werden kann. Unser Bild stellt ein Gangsystem des Buchdruckers auf Fichtenholz dar, das jeder Förster in Europa kennt. Die Anfälligkeit des Baumes hängt eng mit dem osmotischen Druck des Saftes zusammen. Die gefährlichsten Schädlinge können Bäume befallen, deren Druck infolge Trockenheit oder Verzehrung durch Blattfresser nur schwach vermindert ist. In Europa leben diese Waldzerstörer auf Koniferen.»

«Die Hoffnung ist berechtigt, dass sich mit der Zeit die Zerstörungen durch Schädlinge eindämmen lassen. Mit einer vollständigen Austilgung dieser Geisseln des Waldes wird aber nie gerechnet werden dürfen. Mischwälder sind wohl weniger anfällig, doch nicht gänzlich vor Angriffen geschützt. Welches auch immer die Zusammensetzung des Waldes sei: das geschlagene Holz muss vor Sekundärschädlingen in jedem Fall geschützt werden. Trotz der Nützlichkeit vorbeugender Massnahmen liegt die Aufgabe des Försters in der ständigen Bereitschaft, gegen die waldgefährdenden Schädlinge vorzugehen. Er hat den Beginn einer Massenvermehrung frühzeitig zu erkennen, was nach den Worten eines deutschen Entomologen «schon die halbe Bekämpfung bedeutet». Die anzuwendenden Methoden können sowohl mechanischer, chemischer als auch biologischer Art sein. Die mechanischen Verfahren sind heute weitgehend aufgegeben. Eine Ausnahme bildet der Einsatz von Fangbäumen, die ihren Wert bei der Tilgung lokaler Borkenkäferherde behalten. Dieses Vorgehen besteht darin, nach Entfernung der angegriffenen Bäume gesunde zu fällen, auf denen sich die Imagines niederlassen. Bevor ihre Nachkommen sich fertig entwickelt haben, werden die Fangbäume über einem Tuch entrinde und die Rinde verbrannt. Rechtzeitig und mit Umsicht durchgeführt, gelang es kürzlich, während einer Massenvermehrung des Buchdruckers, Ips typographus, in der Schweiz, die entstandenen Herde unter Kontrolle zu halten.»

Der Herausgeber des Prachtwerkes «Der Wald», Forstingenieur Walter Kümmerly, möge uns verzeihen, dass wir aus der umfassenden Fülle des Stoffes ausgerechnet die



Frassspur des Buchdruckers

angeführten Abschnitte aus dem von Prof. Dr. Paul Boye, Zürich, geschriebenen Kapitel «Die Waldzerstörer» zitieren — die Versuchung, die das Wortspiel mit dem Namen «Buchdrucker» bot, war unwiderstehlich. Zudem steckt gerade in den Angaben über diesen Schädling soviel für den Laien Interessantes, dass sie als gutes Beispiel dafür dienen mögen, mit welcher Faszination man das Buch durchgeht. Es enthält in neun von ausserlesenen Fachleuten geschriebenen Kapiteln mit 112 Schwarzweiss-, 71 Farbaufnahmen, 17 Strichzeichnungen und einer grossen Uebersichtskarte mehr, als nur die umfassende Information, die der Untertitel «Welt der Bäume — Bäume der Welt» verspricht: das ganze Werk ist eine einzige, grossartige Liebeserklärung an den Wald. Ein Glücksfall dürfte zu seiner Entstehung und zum erstaunlich billigen Preis (Fr. 58.—) beigetragen haben: Herausgeber Kümmerly fand gewiss im weltbekannten Familienverlag Kümmerly & Frey einen besonders verständnisvollen und grosszügigen Verleger.

Magenschmerzen?

Entlasten Sie schnell Ihren Magen mit 2 Rennie-Pastillen.

Dank ihrer säurelösenden, schmerzstillenden sowie verdauungsfördernden Eigenschaften machen die Rennie-Pastillen die Gärungs- und Säure im Augenblick unschädlich. Alle Schmerzen sind schnell vergessen. 2 Rennie-Pastillen zum Nachtisch. In Apotheken und Drogerien.



RENNIE PASTILLEN

ERWECKEN SIE DIE GALLE IHRER LEBER —

Sie fühlen sich dann viel frischer

Jeden Tag soll die Leber einen Liter Galle in den Darm entleeren. Gelangt diese Gallenmenge nicht richtig dorthin, so werden die Speisen nicht verdaut. Hieraus entstehen Blähungen und Verstopfungen. Abführmittel sind nicht immer angezeigt! Erzwungener Stuhlgang kann das Übel nicht beseitigen. Carters kleine Leberpillen fördern den für Ihren Darm nötigen, freien Abfluss der Galle. Als vegetabilisches, mildwirkendes Präparat regen sie den Gallenzufluss an. Für Fr. 2.35 erhalten Sie in Apotheken und Drogerien.

CARTERS kleine Leberpillen



**Mechanismen der synaptischen Uebertragung im Nervensystem**

Im Rahmen der Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft in Einsiedeln fand am 29. und 30. September ein internationales Symposium über «Mechanismen of Synaptic Transmission» statt. Das Interesse von 30 Wissenschaftlern galt einem besonders wichtigen Element des Nervensystems: der Synapse. Der folgende Bericht stammt von Dr. Mario Wiesendanger und Dr. Michel Cuénod, beide Mitarbeiter am Institut für Hirnforschung an der Universität Zürich.

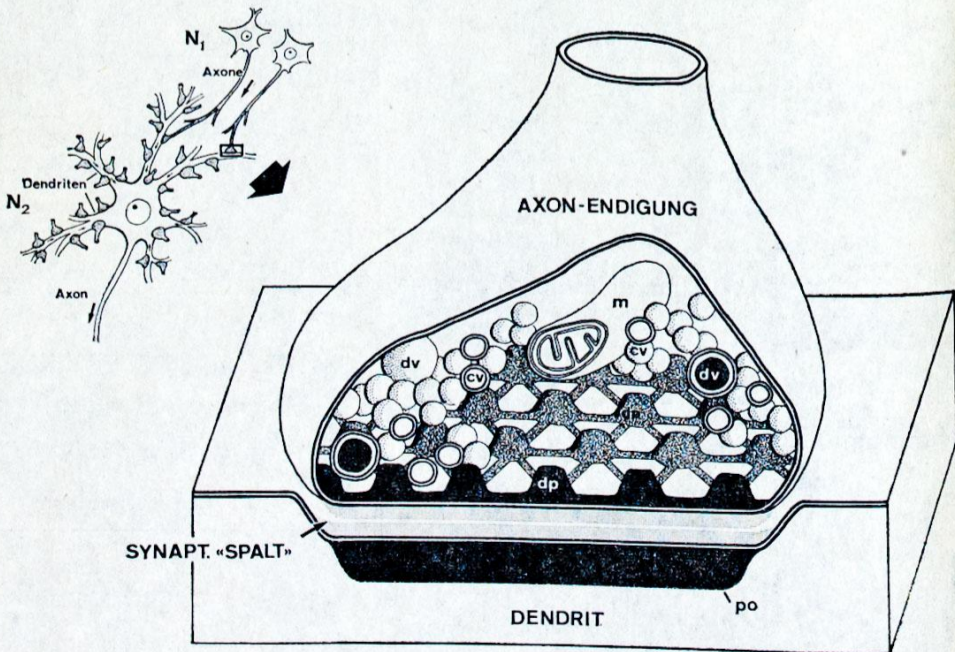
**Begriffsbestimmung**

Der Begriff Synapse wurde vom großen englischen Neurophysiologen Sherrington Ende des letzten Jahrhunderts geprägt; man versteht darunter die Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen, den Bausteinen des Nervensystems. Das Gehirn — man rechnet beim menschlichen Nervensystem mit etwa 10<sup>10</sup> Neuronen — bildet ein auf kleinem Raum komprimiertes, außerordentlich komplexes «Netzwerk». Mit besonderen Färbemethoden gelang es Held bereits 1897, an den feinsten Verzweigungen der Nervenfasern «Endknöpfe» darzustellen. Die Oberfläche der Nervenzellkörper und ihrer dendritischen Verzweigungen sind dicht besetzt mit solchen Endigungen anderer Neurone. Um die Jahrhundertwende war man sich auch schon über das Prinzip des Informationsflusses im klaren. Die Eingänge sind die Kontakte der somatodendritischen Membran mit den zahlreichen Endknöpfen. Im allgemeinen hat die Nervenzelle nur einen einzelnen Ausgang (Axon). Den Synapsen kommt eine Art Ventilfunktion zu, indem die Erregungsübertragung nur in einer Richtung möglich ist. Dieses klassische Bild ist links in der Abbildung dargestellt.

Bedeutende Fortschritte in der Synaptologie sind in den letzten 15 Jahren zu verzeichnen, und zwar seit der Einführung verschiedener Mikromethoden in der Neurobiologie. Die Kenntnis der Struktur und der Funktionsmechanismen der Synapsen ist für das Verständnis der Arbeitsweise des Gehirnes als Ganzes grundlegend. Die elektrischen und chemischen Prozesse bei der synaptischen Uebertragung lassen sich nicht voneinander trennen und finden eine gemeinsame Basis in der Anordnung bestimmter Makromoleküle (Ultrastruktur). Der in einer Nervenfasernendigung ankommende elektrische «Nervimpuls» führt nämlich zur Ausschüttung einer Ueberträgersubstanz (Transmitter) aus den synaptischen Bläschen in den synaptischen Spalt, der den präsynaptischen Endfuß von der postsynaptischen Membran trennt. Das heißt: die Weiterleitung der in elektrischen Impulsen codierten Botschaft erfolgt an der Synapse über einen chemischen Prozeß. Die Ueberträgersubstanz bewirkt dann eine Veränderung der Durchlässigkeit der polarisierten, postsynaptischen (Rezeptor-)Membran für bestimmte Ionen. Der resultierende Ionenfluß ist die Ursache der postsynaptischen Potentialänderungen (mit einer Mikroelektrode meßbar). Erregung am Ausgang der Nervenzelle und damit Weiterleitung der Information ist nur dann möglich, wenn an den vielen Eingängen eine bestimmte momentane Konstellation vorhanden ist, ähnlich wie bei den logischen Elementen der elektronischen Rechenanlagen. Im Falle des Neurons heißt das: Der Impuls wird dann weitergeleitet, wenn eine kritische Depolarisation der Membran erfolgt, infolge zeitlicher und räumlicher Summation von vielen erregenden synaptischen Potentialen. Eine Gruppe von Ueberträgersubstanzen verändert das Membranpotential im Sinne einer Zunahme (Hyperpolarisation); dadurch entfernt sich das Membranpotential vom kritischen Erregungszustand. Die Prozesse der Depolarisation und Hyperpolarisation sind die wichtigste Grundlage für die «Bahnung» und «Hemmung» in Gehirn und Rückenmark. Die Synapsen sind die strategischen Punkte, an welchen der Informationsfluß geregelt wird.

**Morphologische Aspekte**

Mit Hilfe des Elektronenmikroskopes wurde eine Fülle von Elementen im Feinbau der Synapse entdeckt, welche die Grundlage für funktionelle



Die Axonenendigungen einer Nervenzelle N<sub>1</sub> verbinden sich mit einem Dendriten oder dem Zellkörper eines anderen Neurons N<sub>2</sub> (oben links). Die Rekonstruktion einer Axonenendigung, die mit einem Dendriten in synaptischem Kontakt steht (nach elektronenmikroskopischen Aufnahmen, Vergrößerung etwa 200 000fach), ist rechts dargestellt. Die Endigung ist kolbenartig aufgetrieben und enthält Mitochondrien (m), synaptische Bläschen (cv) und größere dunkle Bläschen (dv). Auf der präsynaptischen Seite der Membran liegt ein hexagonales Netz (dp: «dense projections»), dessen Maschen von synaptischen Bläschen besetzt sind. Es wird vermutet, daß der Transmitter durch diese Aussparungen hindurch ausgeschüttet wird. Auf der dendritischen Membran ist eine durchgehende dunkle Schicht (po) aufgelagert. Der synaptische Spalt wird von zwei Lamellen ausgefüllt, die eng miteinander verbunden sind und so die beiden Nerven-elemente zusammenhalten (schematische Darstellung der synaptischen Organisation nach Akert und Pfenninger, 1968).

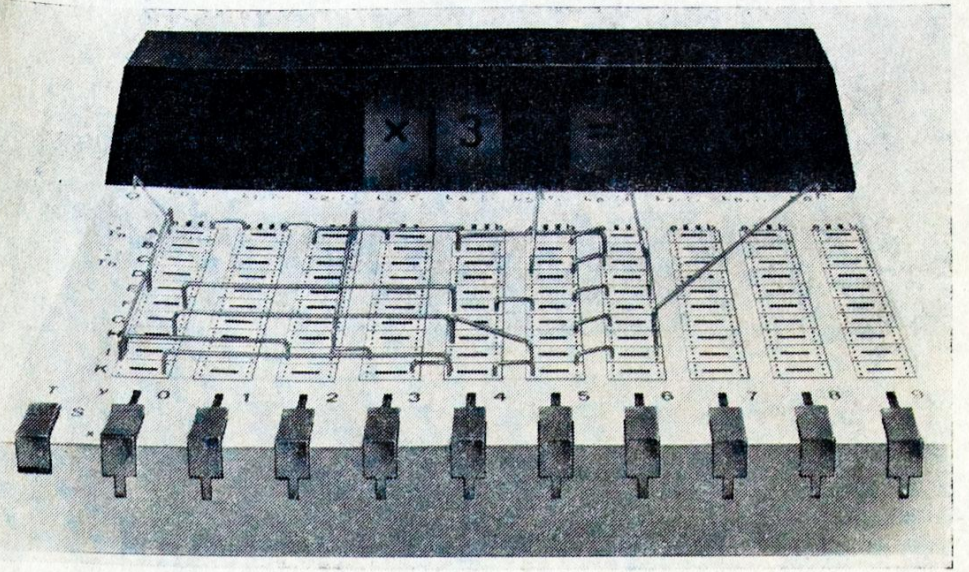
Fragestellungen bilden. Gray (London) gab eine Uebersicht über neue Entwicklungen in der ultrastrukturellen Erforschung der Synapsen, wozu er und seine Mitarbeiter Grundlegendes beigetragen haben. Sie versuchten insbesondere morphologische Kriterien für die bahnenden und hemmenden Synapsen auszuarbeiten. Die Bläschenform und die postsynaptische Membran scheinen dabei besonders wichtige Kriterien zu sein. Akert, Pfenninger und Sandri (Zürich) haben auf Grund besonderer gewebechemischer Methoden neue Elemente der synaptischen Ultrastruktur entdeckt. Die Abbildung zeigt schematisch eine Synapse mit einer Verdichtung der präsynaptischen Membran in Form eines sechseckigen Netzes; die Aussparungen im Netz entsprechen interessanterweise gerade der Größe der kleinen synaptischen Bläschen. In Zusammenarbeit mit Moor (Zürich) konnte die Zürcher Gruppe Erkenntnisse der konventionellen Ultradünnschnitttechnik mit der Gefrierätzung bestätigen. Besonders wichtig ist die Tatsache, daß die synaptischen Bläschen nicht durch die Fixation entstehen, sondern tatsächlich *in vivo* vorhanden sind.

**Die Ueberträgersubstanzen**

Die Differenzierung und die Analyse der in Frage kommenden Ueberträgersubstanzen standen im Mittelpunkt des Symposiums. Zu den Substanzen, die man in Nervenendigungen des peripheren und zentralen Nervensystems gefunden hat und von denen man annimmt, daß sie entweder selbst als Transmitter wirken oder jedenfalls eine Rolle bei der chemischen Uebertragung spielen, gehören das Acetylcholin, die Gruppe der Monoamine und einige Aminosäuren. Als wichtige Untersuchungsmethode sei die Autoradiographie genannt. Es lassen sich damit die Aufnahmefähigkeit und der Ort der Speicherung der vermutlichen Ueberträgersubstanzen prüfen. Man injiziert die radioaktiv markierten Substanzen in die Blutbahn. Nach einiger Zeit können dann die markierten Stoffe im elektronenoptischen Bild als schwarze «Körner» in den Synapsen festgestellt werden. Auf diese Weise konnten zum Beispiel Taxi und Droz (Paris) Bilder von Synapsen mit markiertem Noradrenalin vorweisen. Die Ueberträgersubstanz an der spezialisierten Synapse zwischen motorischer Nervenfasern und Muskelfasern, der sogenannten Endplatte, ist Acetylcholin. Der Effekt einer Durchtrennung des motorischen Nervs und der zeitliche Verlauf der Veränderungen in der Enzymaktivität wurden von Nickel und Waser (Zürich) ebenfalls mit Hilfe der Autoradiographie untersucht. Carlsson (Göteborg) verwendet den Fluoreszenz-Nachweis der Ueberträgersubstanz (Monoamine). Damit gelingt es, Kerne und Bahnen der adrenergen und serotoninhaltigen Neurone in Gehirn und Rückenmark nachzuzeichnen und den Gehalt mit verschiedenen funktionellen Zuständen des Organismus in Bezug zu bringen. Zum Beispiel gelang es Lichtensteiger und Langemann (Zürich), den Katecholamingehalt mit hormonellen Zyklen zu korrelieren. Tränzer und Thoenen (Basel) konnten die Darstellung der Katecholamine im Elektronenmikroskop wesentlich verbessern und mit ihrer Methode die pharmakologische Beeinflussung katecholaminhaltiger Nervenendigungen studieren.

Die sehr kleinen Mengen der interessierenden Stoffe stellen natürlich Probleme bei der chemischen Analyse. Wiederum hat hier eine wichtige Untersuchungsmethode ein neues Feld eröffnet: die differentielle Ultrazentrifugierung von Hirnhomogenaten. Whittaker (London) isolierte eine Fraktion mit besonders reichem Acetylcholin Gehalt.

**Logikus**



Logikus heißt ein Spielcomputer von der Größe einer Kleinschreibmaschine, der es jedermann ermöglichen soll, die Prinzipien, nach denen auch die Großrechenanlagen arbeiten, kennen zu lernen. Das Gerät, aus 50 Umschaltern, 10 Glühlampen und einem ausgedehnten Programmierfeld bestehend, kann logische Schlüsse ziehen, dezimal wie dual rechnen und beherrscht eine Reihe von Spielen. Durch Drahtverbindungen auf dem Programmierfeld des Schaltplattes läßt sich das «Elektronengehirn» für eine Reihe von Aufgaben programmieren.

Die elektronenoptische Untersuchung ergab eine Ansammlung von Nervenendigungen (den sogenannten Synaptosomen). Trotz der Manipulierung konnte man in den gezeigten Bildern die synaptischen Endigungen mit den Bläschen mit erstaunlicher Deutlichkeit erkennen. In letzter Zeit haben Whittaker und Mitarbeiter sogar eine fast reine Bläschenfraktion isolieren können. Die Methode wird in Zukunft von besonderer Bedeutung sein als Ausgangspunkt für die chemische Analyse der Transmitter. Die Ueberträgersubstanzen kommen nicht nur in den Nervenendigungen, sondern auch in den Blutplättchen vor. Pletscher und Mitarbeiter (Basel) haben die Mechanismen ihrer Befreiung und Bindung an die Zellorganellen studiert.

**Biochemische und metabolische Gesichtspunkte**

Methoden und Probleme der Biosynthese von Ueberträgersubstanzen und deren Regulation wurden vor allem vom Amerikaner Axelrod (Bethesda) dargelegt. Er zeigte, daß die Noradrenalin-Synthese in den synaptischen Endigungen aus Tyrosin über Dopa und Dopamin erfolgt. Noradrenalin wird in den granulierten Bläschen gespeichert. Nach der Ausschüttung kann Noradrenalin entweder enzymatisch inaktiviert oder von den Bläschen wieder aufgenommen werden.

Die Transmitterwirkung auf die synaptische Membran ist, jedenfalls bei den Wirbeltieren, von kurzer Dauer (im Millisekundenbereich). Das Acetylcholin wird durch die Acetylcholin-Esterase abgebaut. Dieses Enzym gehört zu den wichtigsten und am meisten studierten Enzymen im Nervensystem. Aus einer sehr großen Menge elektrischer Organe des Zitteraals gelang Leuzinger (New York) die kristalline Darstellung und die molekulare Analyse dieses Enzyms. Die Synthese, Speicherung, Bereitstellung und Ausschüttung der Transmitter und damit der Prozeß der synaptischen Uebertragung ist abhängig von allgemeinem Körperstoffwechsel. Als Modell zur Prüfung der synaptischen Uebertragung wurden von Larrabee (Baltimore), Dolivo (Lausanne) Haefely (Basel) und Dunant (Lausanne) sympathische Ganglien benutzt: eine Ansammlung von Nervenzellen des vegetativen Systems mit zuführenden (präsynaptischen) und abführenden (postsynaptischen) Nervenästen. Dieses Präparat hat den Vorteil, daß die synaptische Uebertragung *in vitro*, unter verschiedenen, genau definierten Bedingungen studiert werden kann. So wurde zum Beispiel die Rolle des Traubenzuckers und des Sauerstoffes untersucht. In einer Arbeitsgemeinschaft zwischen Dolivo (Lausanne) und Rowiler (Genf) wurden zudem die Funktionsausfälle mit ultrastrukturellen Veränderungen korreliert.

**Elektrophysiologie und Pharmakologie**

Zur Aufklärung elektrophysiologischer Funktionsprinzipien wurden nicht nur Neuronen von Säugetieren untersucht, sondern auch von Ameisen (Steiner, Basel), von Mollusken (Tauc, Paris) und von Goldfischen (Yasargil, Zürich, und Diamond, London). Bei den Goldfischen interessierten die sogenannten Mautherschen Riesenneurone, deren Dendriten besondere integrative Bedeutung zukommt. Bei der Meeresschnecke *Aplysia* entdeckten Tauc und Mitarbeiter neben kurz dauernden synaptischen Potentialen solche von ungewöhnlich langer Dauer (im Minutenbereich). Bei wiederholten Reizungen nimmt die synaptische Uebertragungspotenz zu oder ab. Im letzteren Fall bestand eine direkte Korrelation mit der auf der Verhaltensstufe beobachteten «Gewöhnung». Hösl, Creutzfeldt und Mackawa (Basel und München) haben die synaptischen Effekte verschiedener zuführender Nervenbahnen auch in den sogenannten Pyramidenzellen der Hirnrinde bei der Katze mit intrazellulären Elektroden untersucht.

Curtis (Canberra) ist ein Pionier auf dem Gebiete der Mikro-Iontophorese, einer Methode, die eine Brücke zwischen biochemischer und elektrophysiologischer Forschung schlägt. Die Ergebnisse sind zudem eine wichtige Grundlage für die Neuropharmakologie. Mittels mehradriger Mikroelektroden (5 Glaskapillaren werden zusammen

unter Hitze ausgezogen bis zu einem Gesamtspitzen Durchmesser von ca. einem tausendstel Millimeter) können kleinste Mengen verschiedener Pharmaka direkt an die Neuronen herangebracht werden unter gleichzeitiger Registrierung der Nervimpulse. Ihm gelang zudem die subtile intrazelluläre Messung des Membranpotentials mit der zentralen Kapillare, während die sie umgebenden Kanülen die zu prüfenden Substanzen direkt an das Neuron heranbringen. Dadurch können «richtige» und «falsche» Transmitter auf ihre Membranwirkung, beziehungsweise auf den eingeleiteten Ionenmechanismus untersucht werden. Die bestehenden Resultate an Synapsen des Rückenmarkes wurden ergänzt durch ähnliche Befunde von Bruggencate (Göteborg). Steiners vergleichende Untersuchungen am Rattenhirn und am Ameisenhirn zeigten, daß die Neuronen auf einen mutmaßlichen Transmitter bei den zwei so verschiedenen Tierarten teils gleichartig, teils aber auch gegensätzlich reagieren.

Am Schluß des Symposiums wurde man daran erinnert, daß eine Erregung nicht nur über den beschriebenen chemischen Prozeß erfolgen kann. Die Mechanismen einer elektrotonischen Ausbreitung, auch über Membranen hinweg, haben Weidmann (Bern) sowie Girardier, Hyde und Matter (Genf) an Herzmuskelzellen untersucht. Baumann (Genf) hat zusammen mit Fuortes und Smith (Bethesda) die Koppelung der Erregung zwischen Sinneszellen innerhalb eines Facettenauges mittels einer eleganten Technik studiert.

**Schlußbemerkungen**

Zwei wesentliche Punkte kamen klar zum Ausdruck:

1. Ein Fortschritt in der Biologie ist dann am erfolgversprechendsten, wenn ein interdisziplinärer Arbeitseinsatz verwirklicht werden kann. Gewisse Probleme können vom Physiologen nicht mehr ohne Hilfe des Biochemikers oder Morphologen gelöst werden und umgekehrt. In der Synaptologie, einem Brennpunkt der neurobiologischen Forschung, ist dieser Zusammenschluß vielleicht besonders notwendig. Diese Idee war auch gewissend bei der Gründung des Institutes für Hirnforschung in Zürich vor 5 Jahren. Wie Posternak (Genf) bei der Eröffnung des Symposiums betonte, muß auch der Informationsaustausch auf interdisziplinärer Ebene erfolgen.

2. Die Grundlagenforschung, in diesem Falle die Synaptologie, wird nicht betrieben im Sinne von «l'art pour l'art». Zunächst tritt die praktische Bedeutung nicht immer klar hervor. Heute sehen wir, daß die Psychopharmakologie dank der Grundlagenforschung eine unglaubliche Entwicklung erlebt. An diesem Symposium wurde zum Beispiel die Hypothese aufgestellt, daß die antidepressiven Medikamente auf zwei Neuronensysteme wirken, die noradrenergen und die serotoninhaltigen Neuronen, wobei die einen mehr auf den Antrieb wirken, die andern auf die Gemütslage. Ferner sei angedeutet, daß Anhaltspunkte für eine chemische Fehlsteuerung bei der Parkinsonschen Krankheit («Schüttellähmung») bestehen. Eine genaue Abklärung, insbesondere des Katecholaminstoffwechsels und der katecholaminhaltigen Neuronen im Hirnstamm, wird vielleicht auch bei dieser Krankheit in Zukunft eine erfolgreiche medikamentöse Therapie ermöglichen.

Mario Wiesendanger / Michel Cuénod

**Floristischer Atlas Mitteleuropas**

ap Die Verbreitung aller Pflanzenarten in Mitteleuropa (Bundesrepublik, DDR, westliche CSSR, Oesterreich, Schweiz, Norditalien und nordwestliche Jugoslawien) soll statistisch erfaßt und mit Hilfe von Großrechenanlagen auf Karten übertragen werden. Nach einer Mitteilung von Heinz Ellenberg, dem Direktor des Systematisch-Geobotanischen Institutes der Universität Göttingen, wird auch ein Inventar des gesamten Pflanzenbestandes aufgestellt. Es ist als Grundlage für die Erforschung der Ursachen der Verbreitung verschiedener Pflanzenarten — insbesondere der Unkräuter — gedacht, und soll für die Steigerung der landwirtschaftlichen Erträge nutzbar gemacht werden. Auflage des geplanten Kartenwerkes: 2500 Exemplare.