



Lernkontrolle



Welche Gehirnregion ist für das Gedächtnis für Objekte zuständig? Welche Befunde bestätigen dies?



Überblick



14.04. Konzepte der Biol. Psychologie

21.04. --- entfällt ----

28.04. Messmethodik

05.05. Elektrophysiologische Verfahren

12.05. Bildgebende Verfahren

19.05. Gehirnerkrankungen

26.05. Das visuelle System

02.06. Mechanismen der Wahrnehmung

09.06. Das sensomotorische System

16.06. Lernen und Gedächtnis

23.06. Hemisphärenasymmetrie

30.06. Entwicklung und Plastizität

07.07. Sprache

14.07. Emotion und Motivation

21.07. Prüfungsvorbesprechung

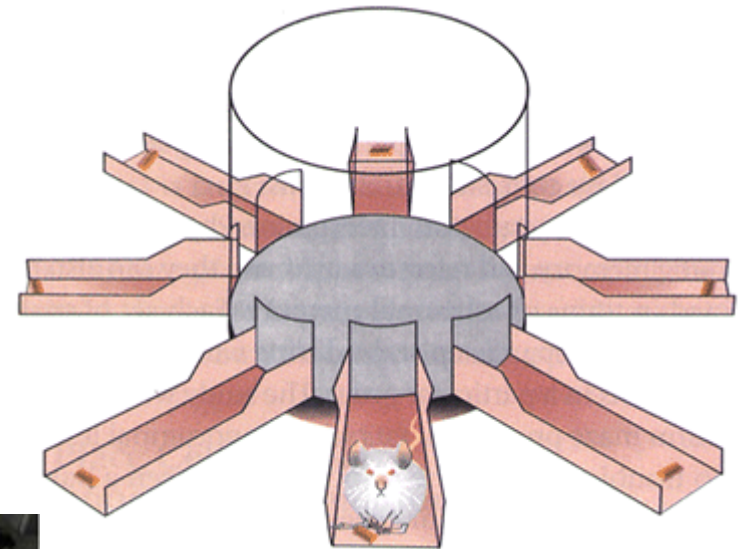




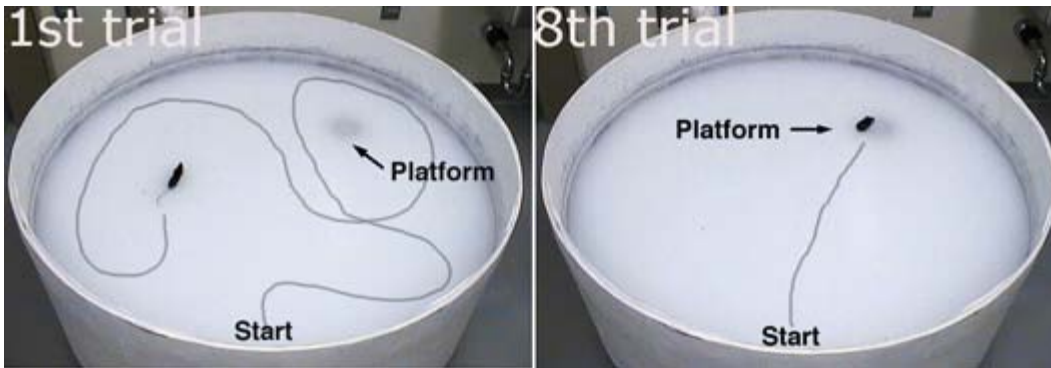
Hippocampus und Raumgedächtnis



Referenzgedächtnis / Arbeitsgedächtnis



Radiales Labyrinth

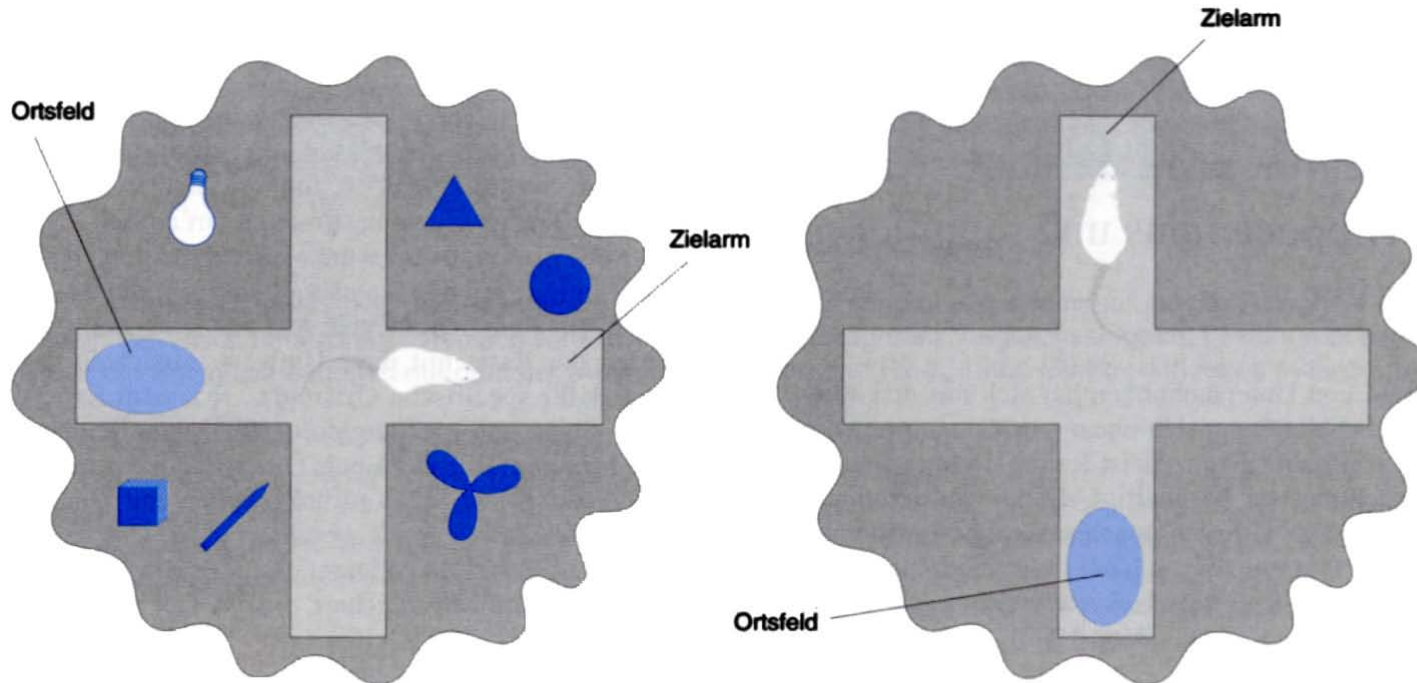


Morris'sches Wasserlabyrinth



Hippocampus und Raumgedächtnis

Die Rolle der Ortszellen



Ratten lernen in einem erhöhten vierarmigen Labyrinth einen Zielarm mit Futterbelohnung zu finden. Das Labyrinth wurde von einem schwarzen Vorhang umgeben, und Objekte, die über dem Labyrinth aufgehängt waren, dienten als Orientierungshilfen. Waren die Ratten mit dem Labyrinth vertraut, wurde das Ortsfeld ("place field") eines seiner Neurone in der Pyramidenzellschicht des Hippocampus bestimmt. In diesem Beispiel hatte das

Neuron ein Ortsfeld am Ende desjenigen Arms, der dem Zielarm gegenüber lag.

Dann wurden alle Orientierungshilfen entfernt, und die Ratte wurde der Reihe nach in jeden Arm des Labyrinths eingesperrt, bis der Arm mit ihrem Ortsfeld bestimmt war. Da es keine Orientierungshilfen gab, konnte die Ratte nicht wissen, in welchem Arm sie sich befand.

Das wichtigste Ergebnis dieses Experiments bestand darin, daß die Ratte,

wenn man sie aus dem Arm mit ihrem Ortsfeld herausließ, den Zielarm abhängig von der Lage des Ortsfelds wählte. In diesem Beispiel war es der Arm, der dem Ortsfeldarm gegenüber lag. Daraus geht hervor, daß die Neurone des Hippocampus eine verschlüsselte Landkarte der physikalischen Räumlichkeit anlegen, die das Verhalten steuert.



Hippocampus und Raumgedächtnis



- Theorie der kognitiven Landkarte
Hippocampus erstellt und speichert allozentrische Landkarten (O'Keefe & Nadel, 1978)
- Theorie der konfiguralen Assoziationen
Hippocampus speichert Reizkombinationen (z.B. Objekt-Positionsverknüpfungen) (Rudy & Sutherland, 1992)



Gedächtnisrelevante Gehirnstrukturen

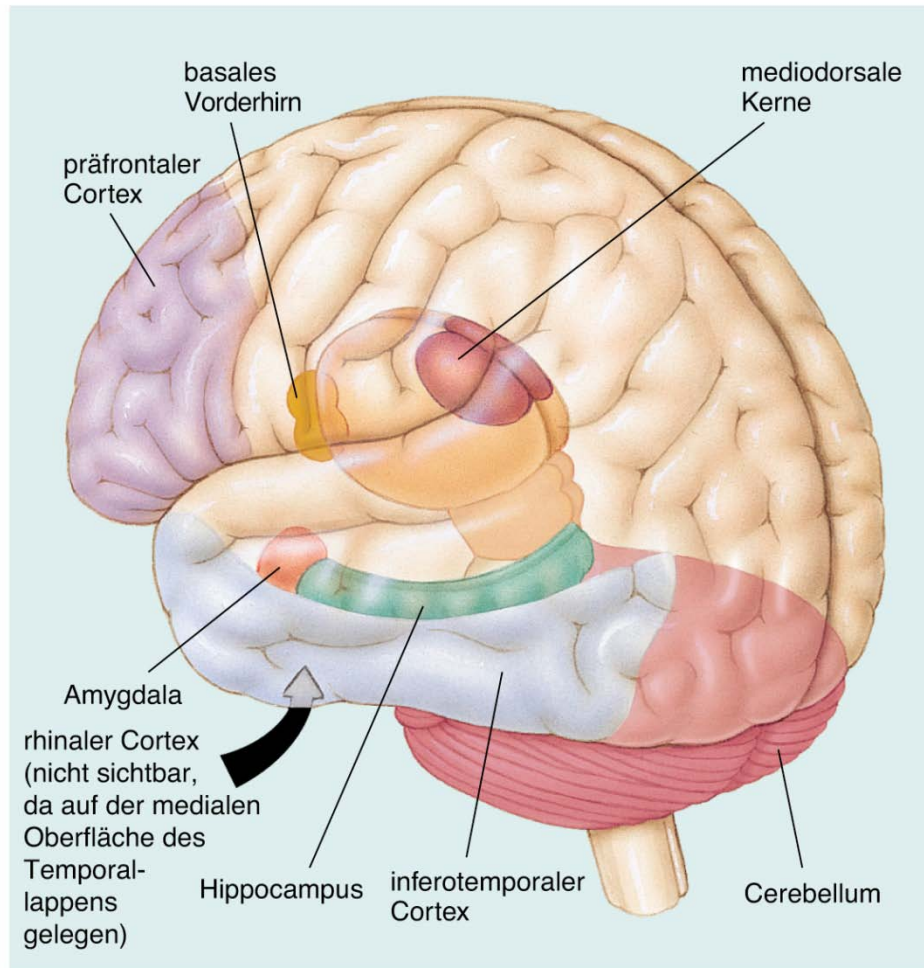


Abbildung 11.16: Die Strukturen des Gehirns, die erwiesenermaßen eine Rolle beim Gedächtnis spielen. Das Striatum ist nicht abgebildet, da es die Sicht auf andere Strukturen verdeckt hätte (siehe Abbildung 3.29).



Take Home

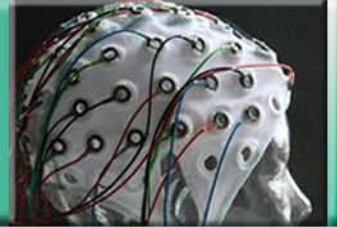


- Gedächtnisrelevante Hirnstrukturen
- Folgen von Schädigungen in diesen Strukturen
spezifische Charakteristika verschiedener Amnesien
(retrograd vs anterograd)
- Hippocampus und Ortsgedächtnis



Entwicklung und Plastizität

Pinel (6. ed) Kapitel 9 & 10



- Neuronale Entwicklung
- Auswirkung von Erfahrung auf die neuronale Entwicklung
- Neuroplastische Reaktionen des adulten ZNS
- Therapie / Neuroplastizität



Drei wichtige Schritte der Zellentwicklung



- Differenzierung
- Wanderung und Bildung geordneter Verbände
- Aufnahme funktionaler Verbindungen zu anderen Zellen

- Geschieht in 5 Stadien



1) Induktion der Neuralplatte

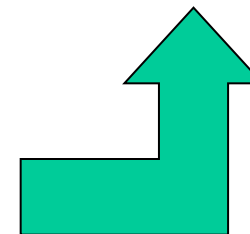
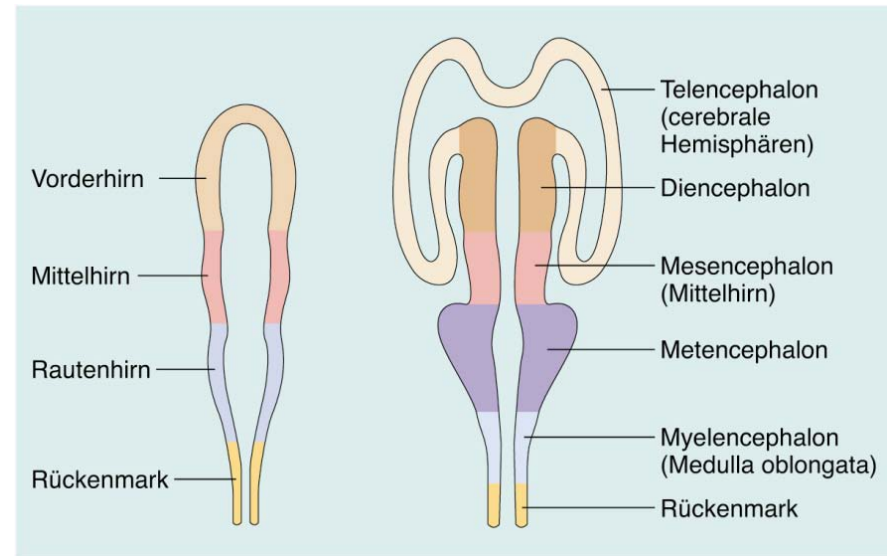
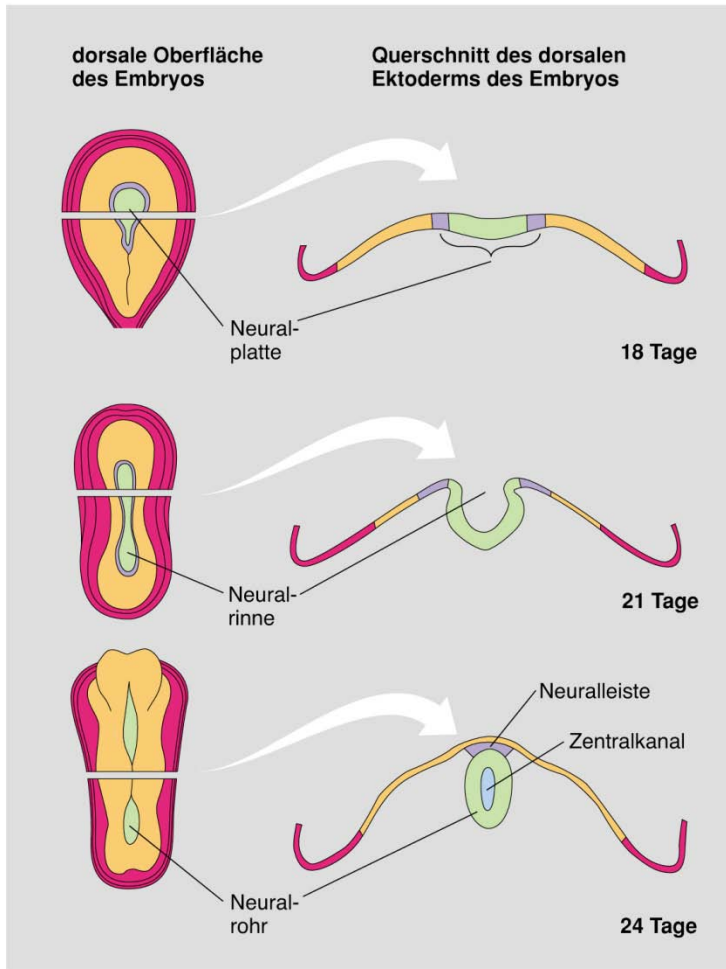


Abbildung 9.1: Hier ist dargestellt, wie sich die Neuralplatte während der dritten und vierten Woche der menschlichen Embryonalentwicklung zum Neuralrohr ausbildet (adaptiert nach Cowan, 1979).



2) Neuronale Proliferation (ab 30 Tage)

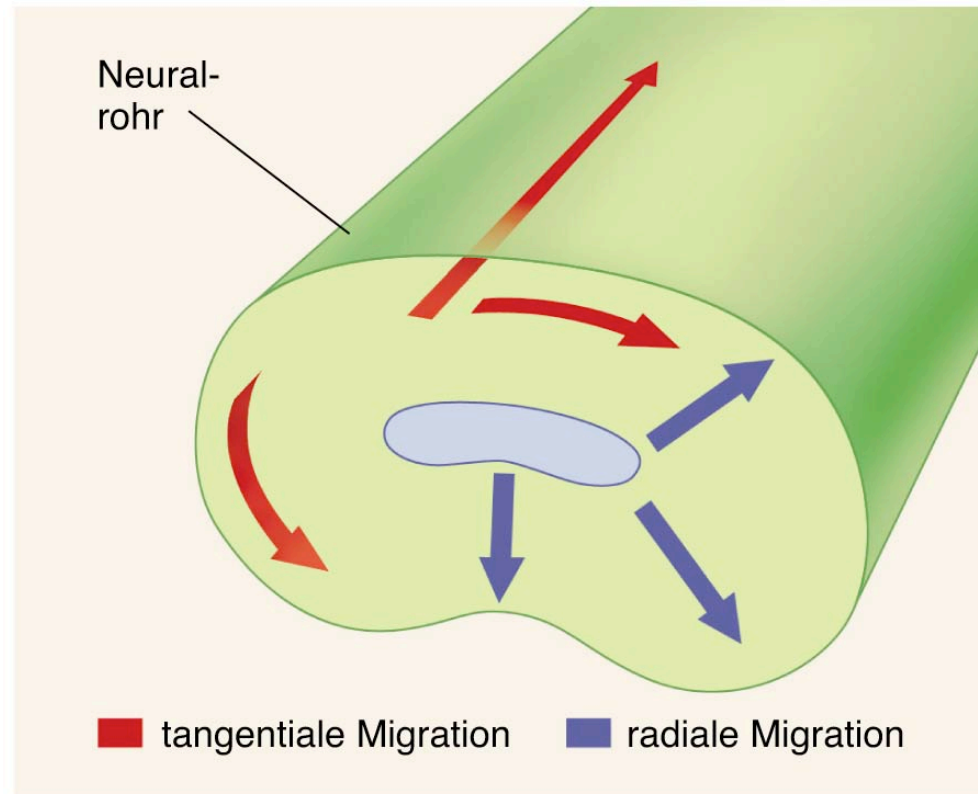


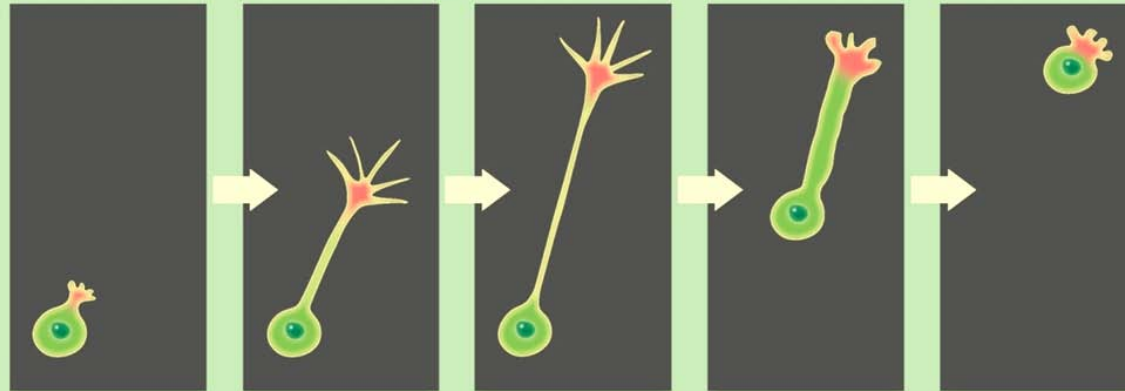
Abbildung 9.2: Die zwei Arten der neuronalen Migration: die radiale Migration und die tangentielle Migration.



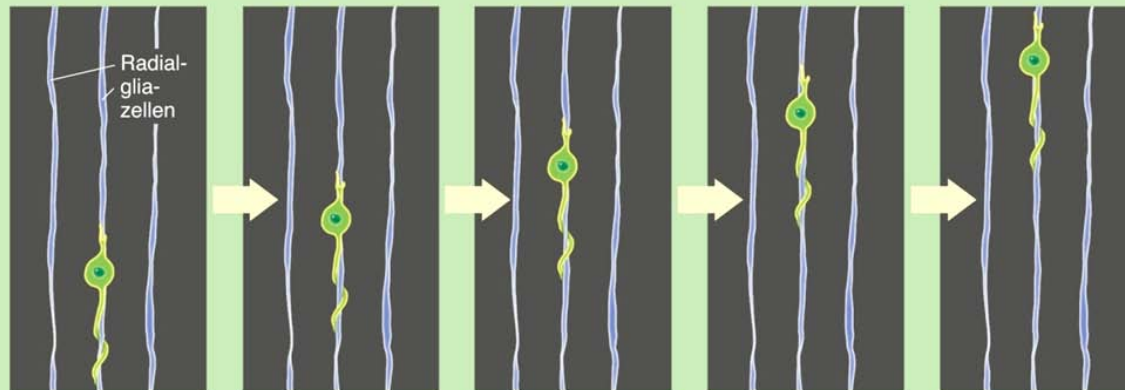
3) Migration und Aggregation



somale Translokation (radial oder tangential)



glia-vermittelte Migration (nur radial)

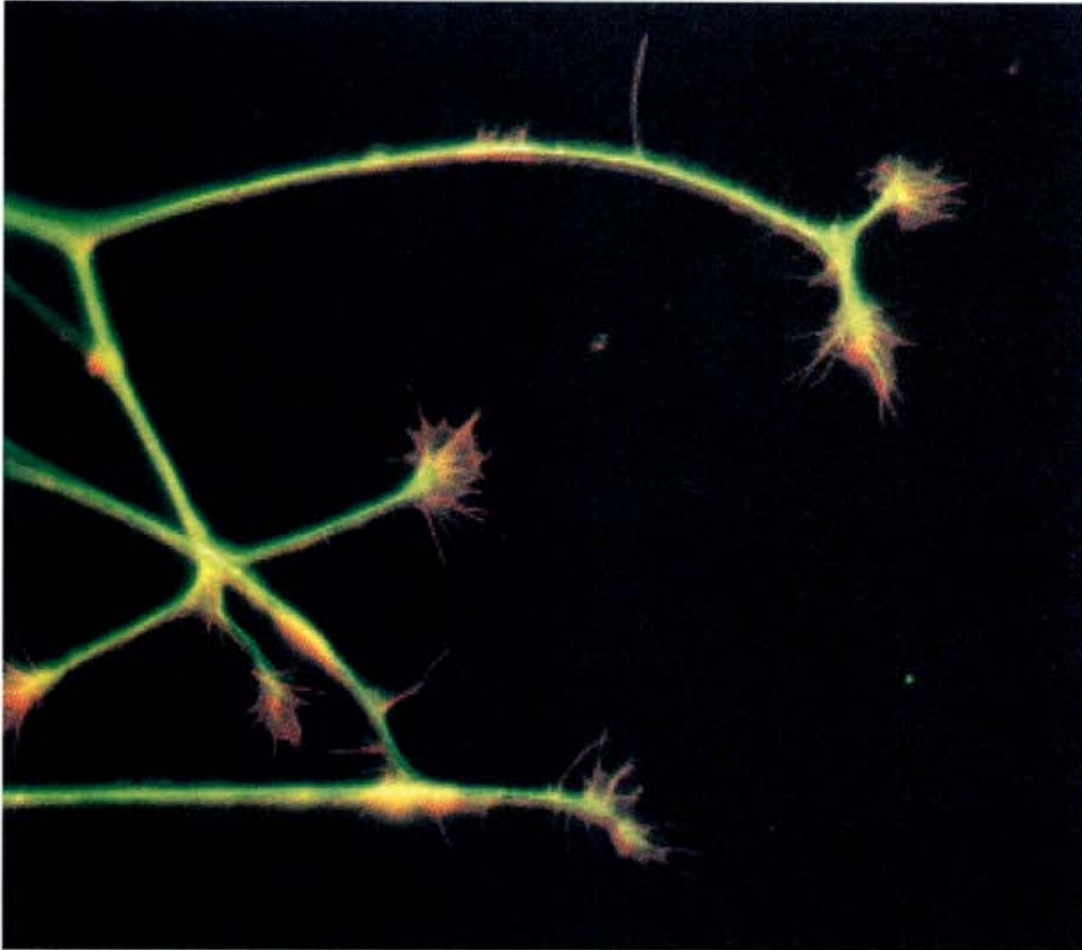


vermittelt durch neuronale Zelladhäsionsmoleküle (NCAMs)

Abbildung 9.3: Zwei Methoden, über die Zellen im sich entwickelnden Neuralrohr migrieren: somale Translokation und glia-vermittelte Migration.



4) Axonales Wachstum und Synapsenbildung



XX Wachstumskegel. Die fingerförmigen cytoplasmatischen Fortsätze (Filopodien) der Wachstumskegel scheinen nach der richtigen Route zu tasten (Abb. 15.4).



Die Chemoaffinitäts-Hypothese



Wenn ein Insekt vor einem gewöhnlichen Frosch baumelt, schnappt der Frosch präzise mit seiner Zunge nach ihm.

Wenn das Auge um 180° gedreht wird, ohne den Sehnerv zu durchtrennen, schnappt der Frosch um 180° in die falsche Richtung.

Wenn der Sehnerv durchtrennt und das Auge um 180° gedreht wird, ist der Frosch zuerst blind; sobald sich aber der Sehnerv regeneriert hat, schnappt der Frosch um 180° in die falsche Richtung. Dies geschieht, weil die Axone des Sehnervs, obwohl sie gedreht sind, wieder zurück zu ihren ursprünglichen synaptischen Stellen im Tectum opticum wachsen.

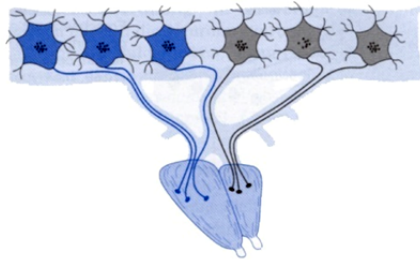
The diagram consists of three rows. Each row shows a frog on the left and a schematic of the retina and tectum opticum on the right. The retina is a circle with colored dots (blue, red, yellow, green) representing different types of photoreceptors. The tectum opticum is a square divided into four quadrants, also with colored dots. Lines represent the optic nerves connecting the photoreceptors to the tectum. In the first row, the frog's eye is straight, and the lines connect correctly. In the second row, the frog's eye is rotated 180 degrees, but the lines remain in their original positions, leading to incorrect connections. In the third row, the frog's eye is rotated 180 degrees and the optic nerve has been cut and regrown, but the lines have returned to their original positions, again leading to incorrect connections.

Sperrys klassische Untersuchung zu Augenrotation und Regeneration

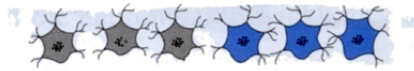
... kann nicht erklären warum neues Zielgewebe falsch innerviert wird.



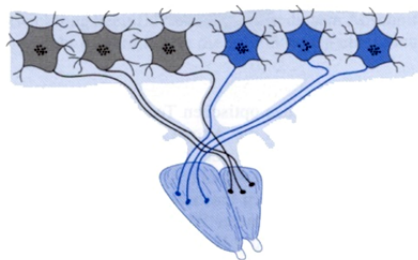
Wegweiserneuronen-Hypothese ?



Die Bahnen, denen die Axone der Motoneurone, die aus dem Rückenmark eines Hühnerembryos in zwei Zielmuskeln einwachsen, normalerweise folgen.



Bevor die Axone der Motoneurone in ihre Zielmuskeln einwachsen konnten, trennten Lance-Jones und Landmesser einen Abschnitt aus dem Rückenmark eines Hühnerembryos heraus und drehten ihn um 180° in Kopf-Schwanz-Richtung um.



Obwohl sich die Zellkörper der Motoneurone nun in einer anomalen Lage befanden, innervierten sie ihre ursprünglichen Zielmuskeln.

15.6 In diesem Experiment wurde ein Abschnitt des Rückenmarks aus einem Hühnerembryo herausgetrennt und um 180° in Kopf-Schwanz-Richtung gedreht reimplantiert. Die Axone der Motoneurone wuchsen trotz der Inversion zu ihren ursprünglichen Zielmuskeln aus. Dieser Befund spricht gegen die Wegweiserneuronen-Hypothese. (Nach Lance-Jones und Landmesser, 1980.)

Fasciculation = Wachstum neuer Axone entlang bereits bestehender Axone (Wegweiser- oder Pionierwachstumskegel)

Zerstörung der Pionieraxone → Kein Wachstum

Aber: Anordnung der Axone bleibt nicht erhalten



Hypothese der topographischen Gradienten

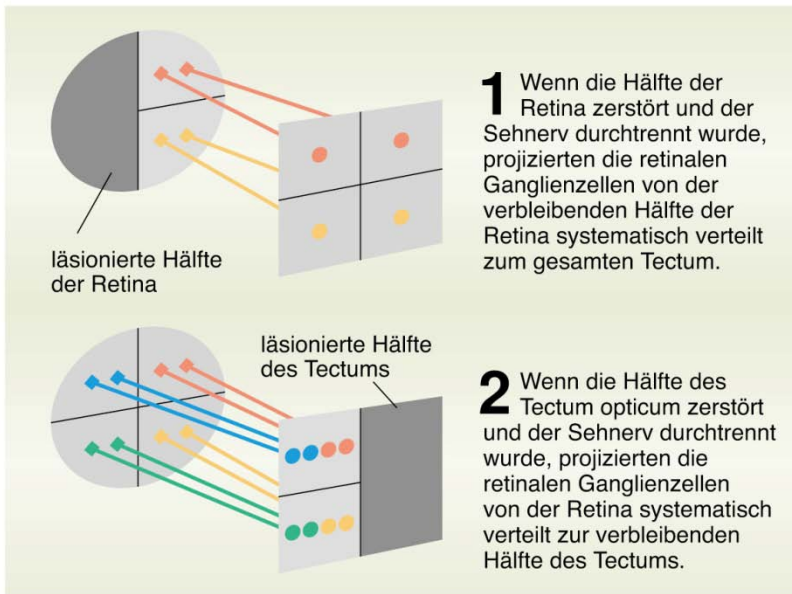
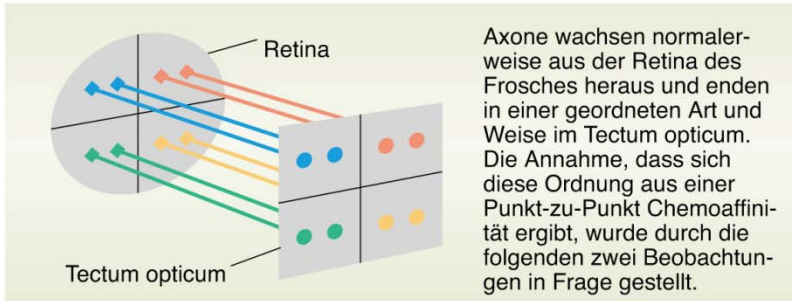


Abbildung 9.6: Die Regeneration des Sehnervs des Frosches, nachdem entweder Teile der Retina oder des Tectum opticum zerstört wurden. Diese Befunde unterstützen die topographische Gradientenhypothese.



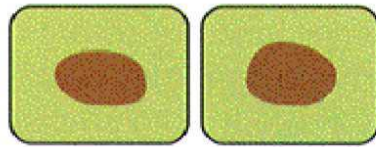
5) Neuronentod



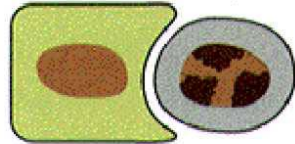
- „Survival of the fittest“
- Neurotrophine
 - Der Nervenwachstumsfaktor (NGF)
 - Fördern Wachstum und Überleben von Neuronen
 - Leitsignale für Axone
 - Stimulieren Synaptogenese
- Apoptose
 - Aktiver Zelltod
 - Entfernt überschüssige Zellen (zu wenig Neurotrophine)
- Nekrose
 - Passiver Zelltod
- Synapsenneuanordnung



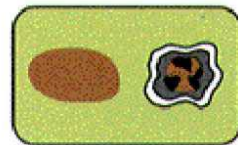
Apoptose



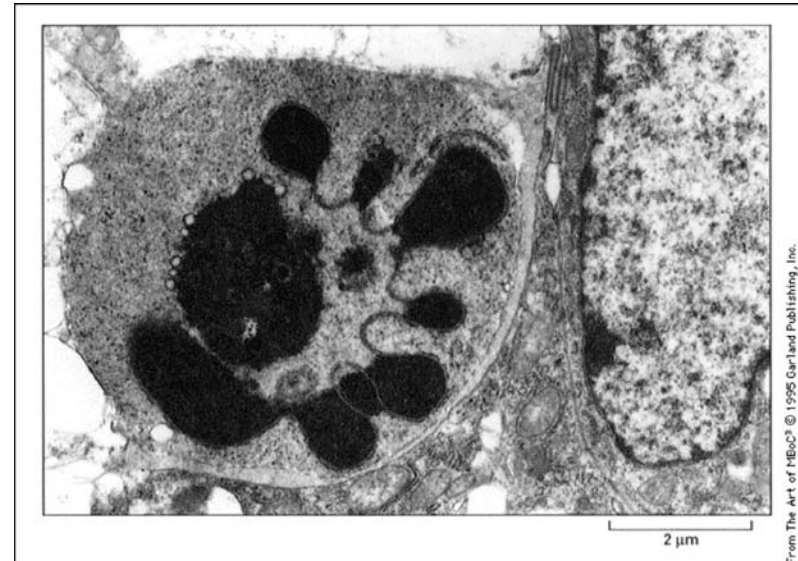
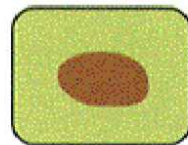
Die rechte Zelle begeht Selbstmord



Die Zelle rundet sich ab und wird von der Nachbarzelle aufgenommen



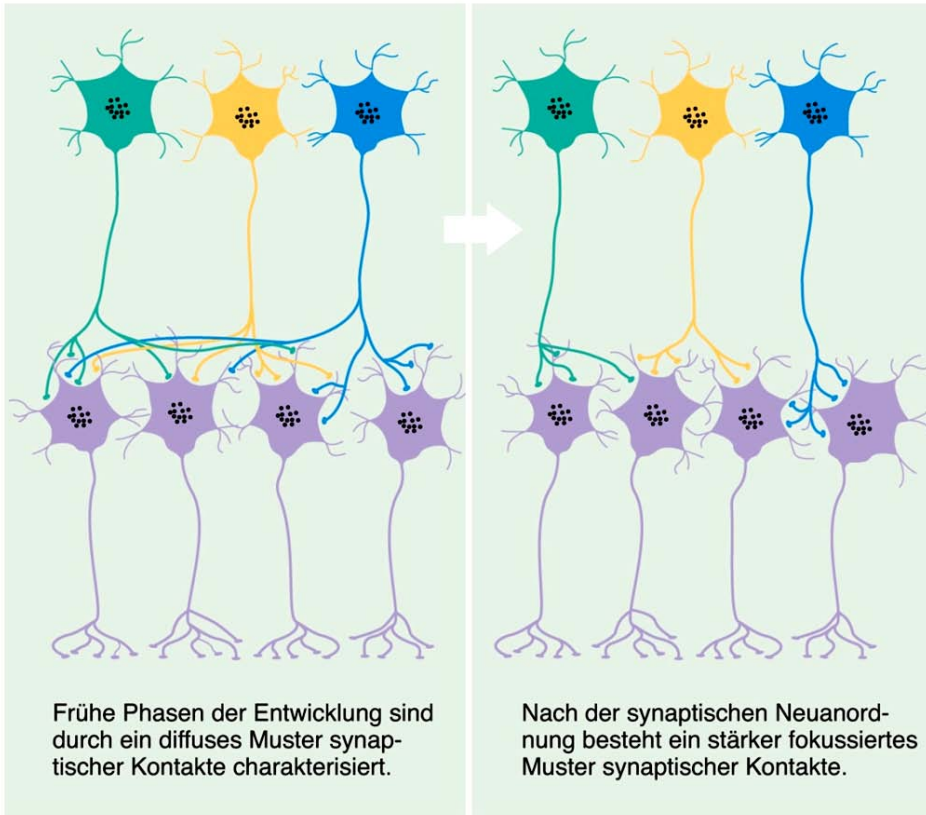
Die Reste werden verdaut und hinterlassen keine Spur



From The Art of MBoc © 1995 Garland Publishing, Inc.



Synapsenneuanordnung nach Neuronentod



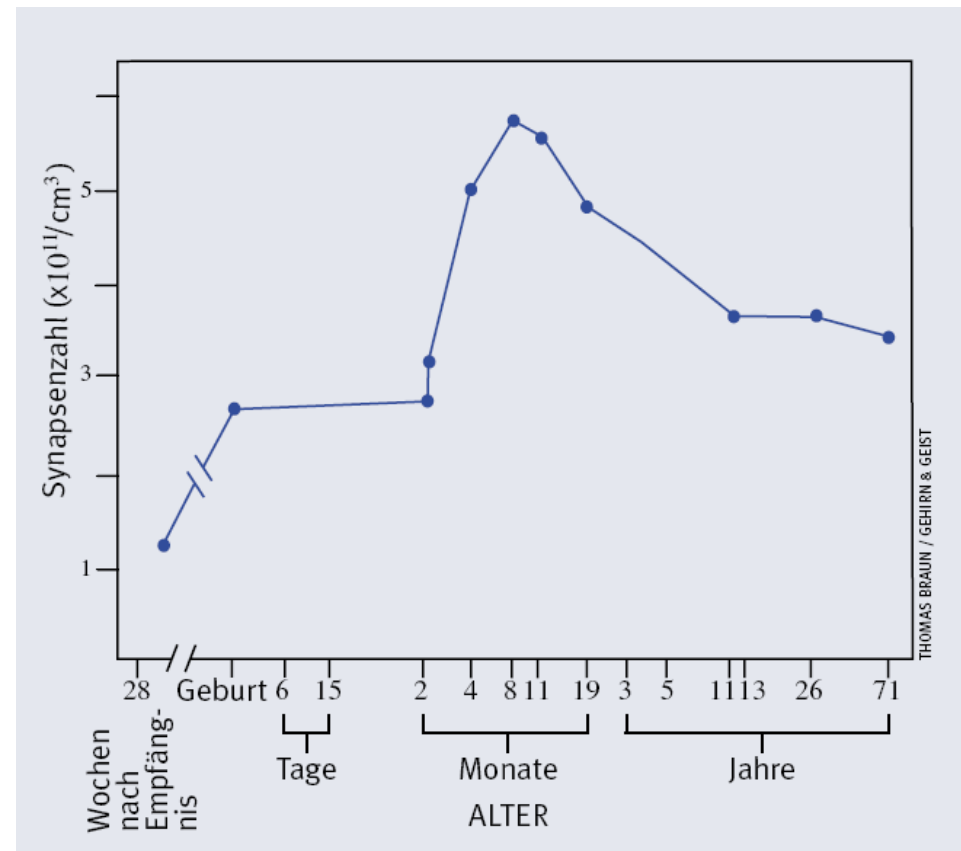
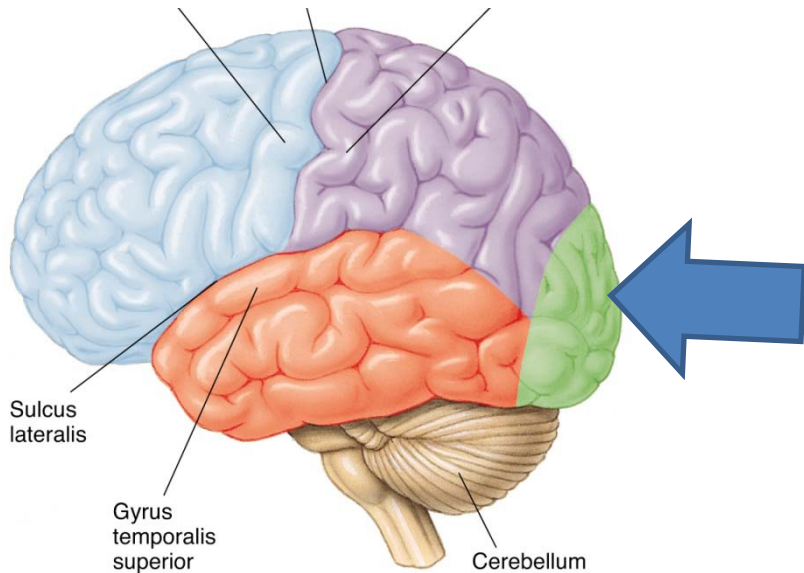
Die synaptischen Kontakte jedes Axons werden auf eine kleinere Anzahl von Zellen konzentriert.



Postnatale Gehirnentwicklung bei Kindern



Abbau überschüssiger Kontaktstellen aufgrund von Lernerfahrungen („use it or loose it“) in der Sehrinde bereits ab 6 Monaten





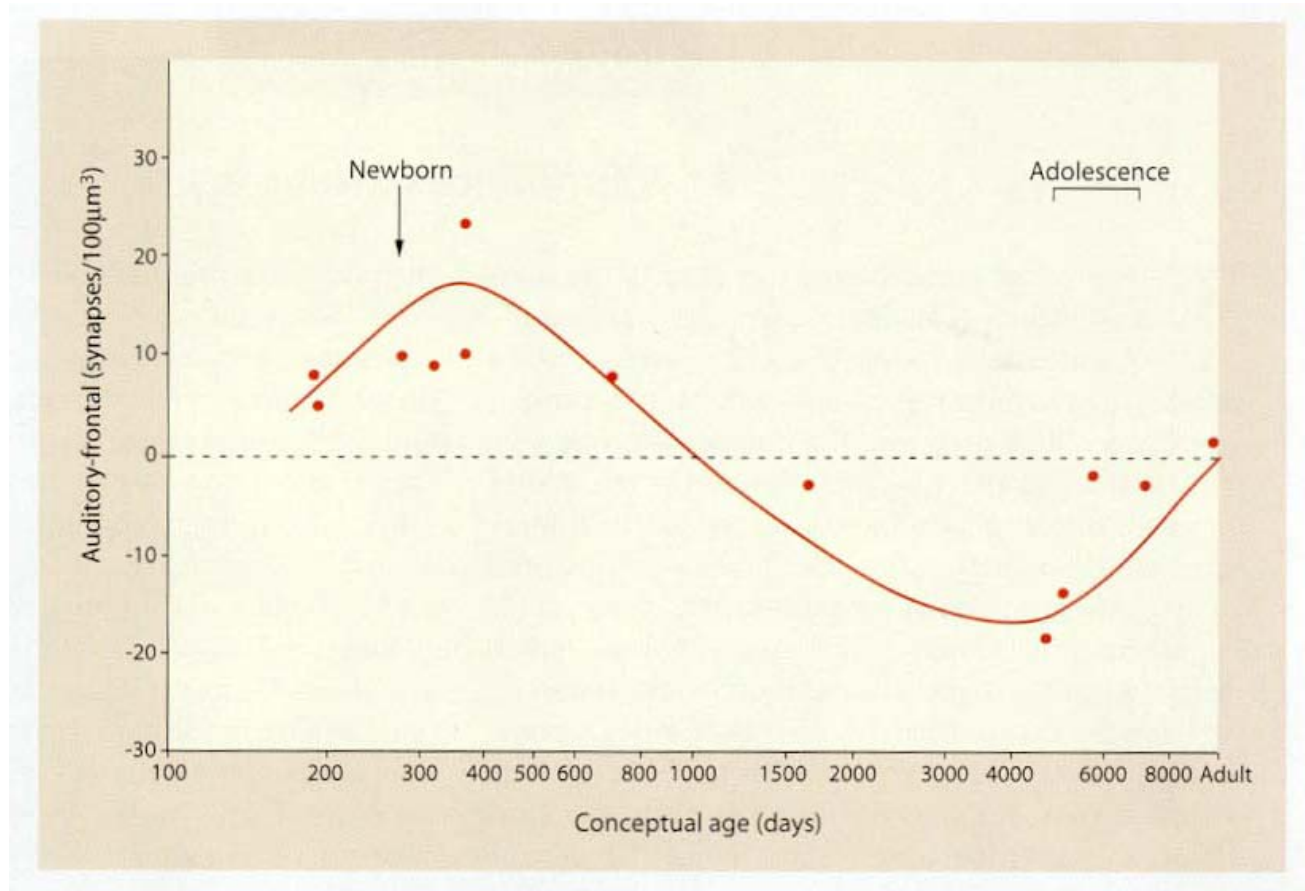
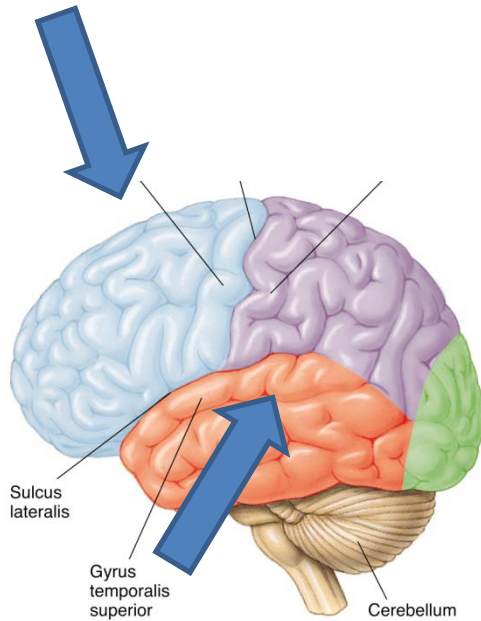
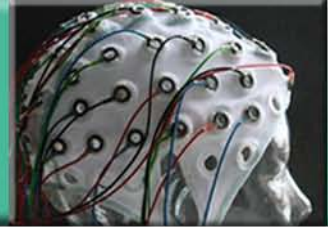
Postnatale Gehirnentwicklung bei Kindern



- Vervierfachung des Gehirnvolumens von Geburt bis zum Erwachsenenalter.
- Aber:
 - Alle Neurone sind bereits im 7. pränatalen Monat vorhanden
- Drei Wachstumsformen:
 - Synaptogenese
 - Myelinisierung
 - Dendritenverzweigung



Synaptogenesis

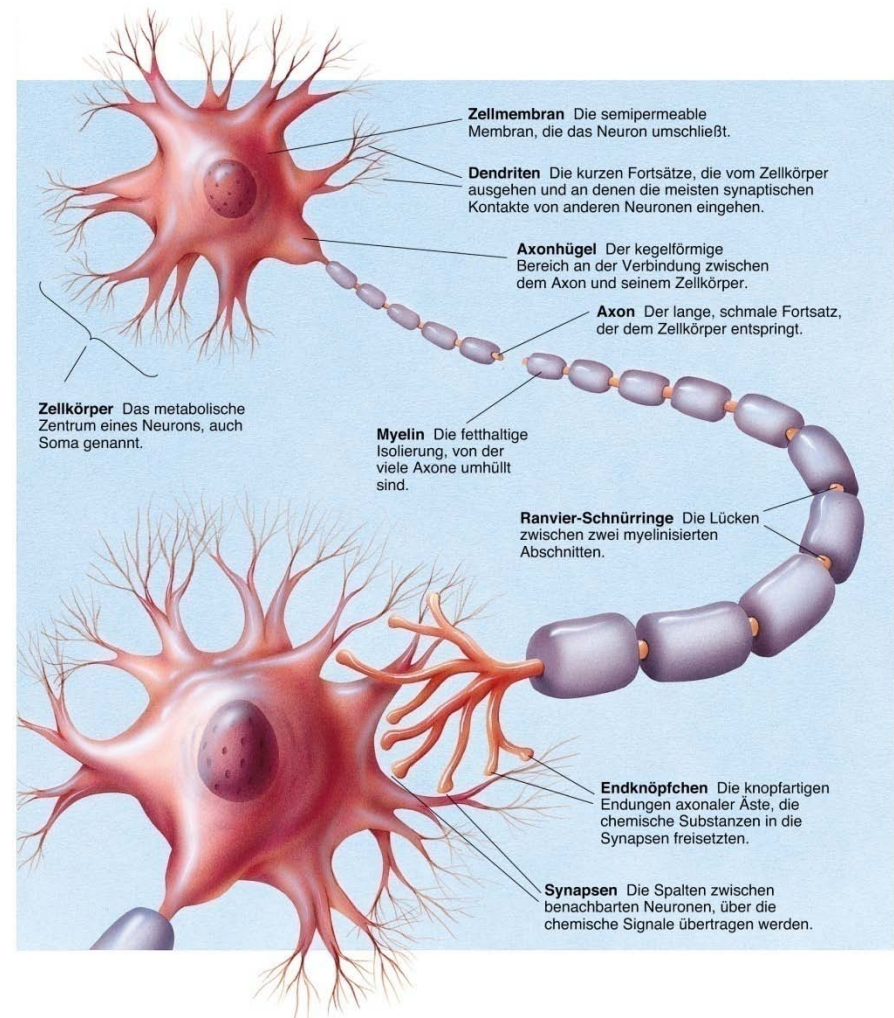




Myelinisierung



- Sensorische / motorische Bereiche:
 - 0-10 Monate
- Präfrontaler Kortex:
 - bis Adoleszenz

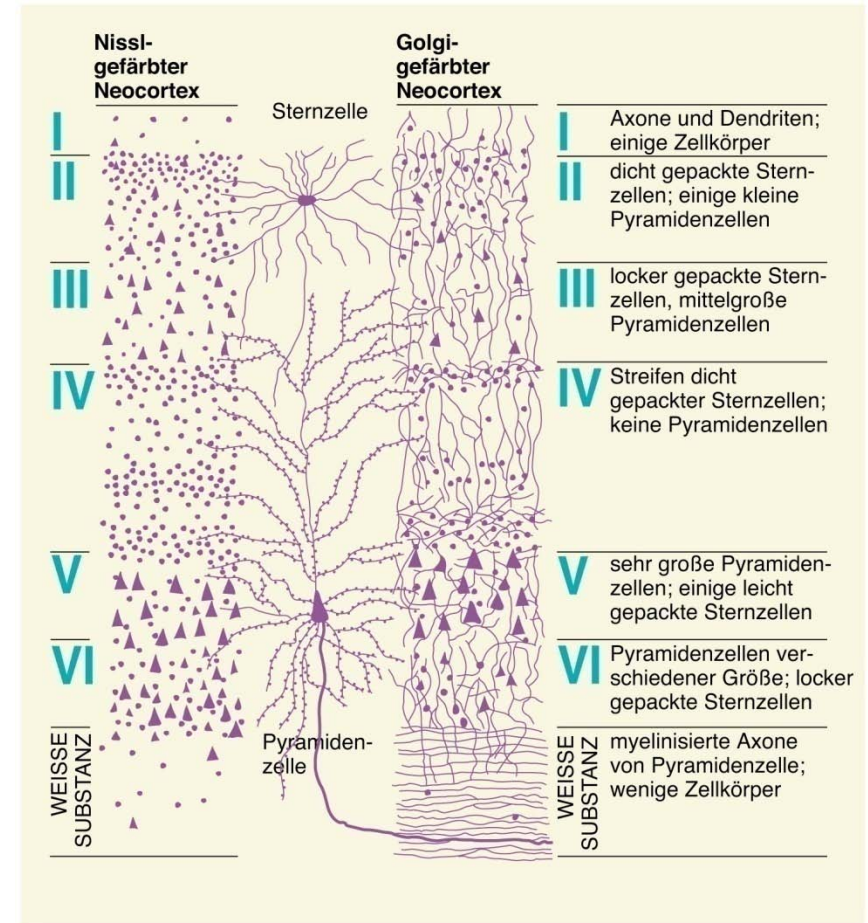




Dendritenverzweigung



- Folgt dem Muster der Migration von tiefen zu oberflächennahen Schichten (inside-out)

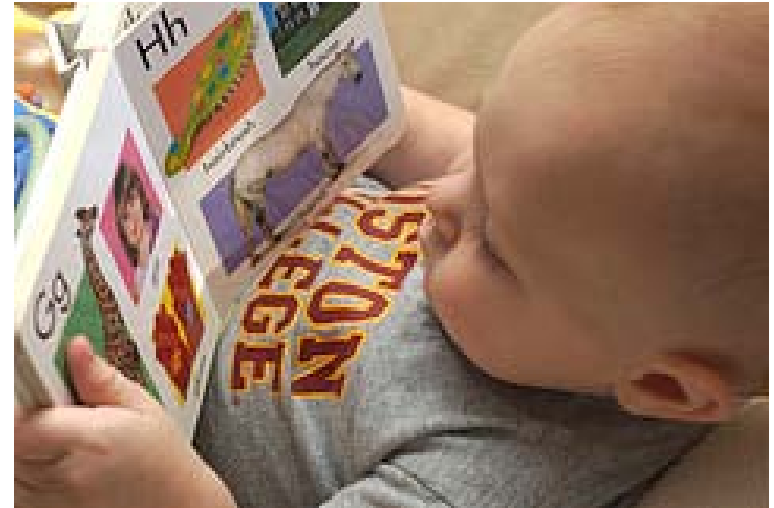




Erfahrung und frühe Entwicklung

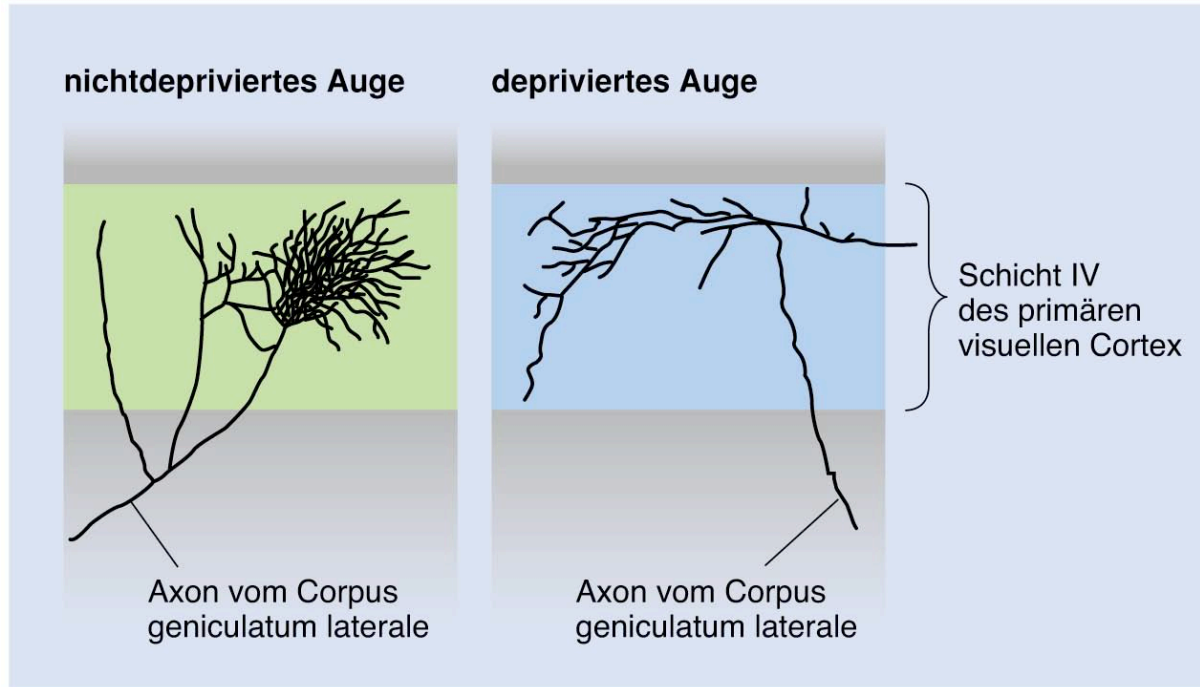


- „Use it or loose it“
- Pruning:
Abbau überschüssiger
Kontaktstellen aufgrund
von Lernerfahrung





Die Auswirkung von Erfahrung: Monokulare Deprivation



wesentlich geringere Verzweigung der Axone des CGL, die Information vom deprivierten Auge in die Schicht IV des primären visuellen Cortex übertragen



Monokulare Deprivation II

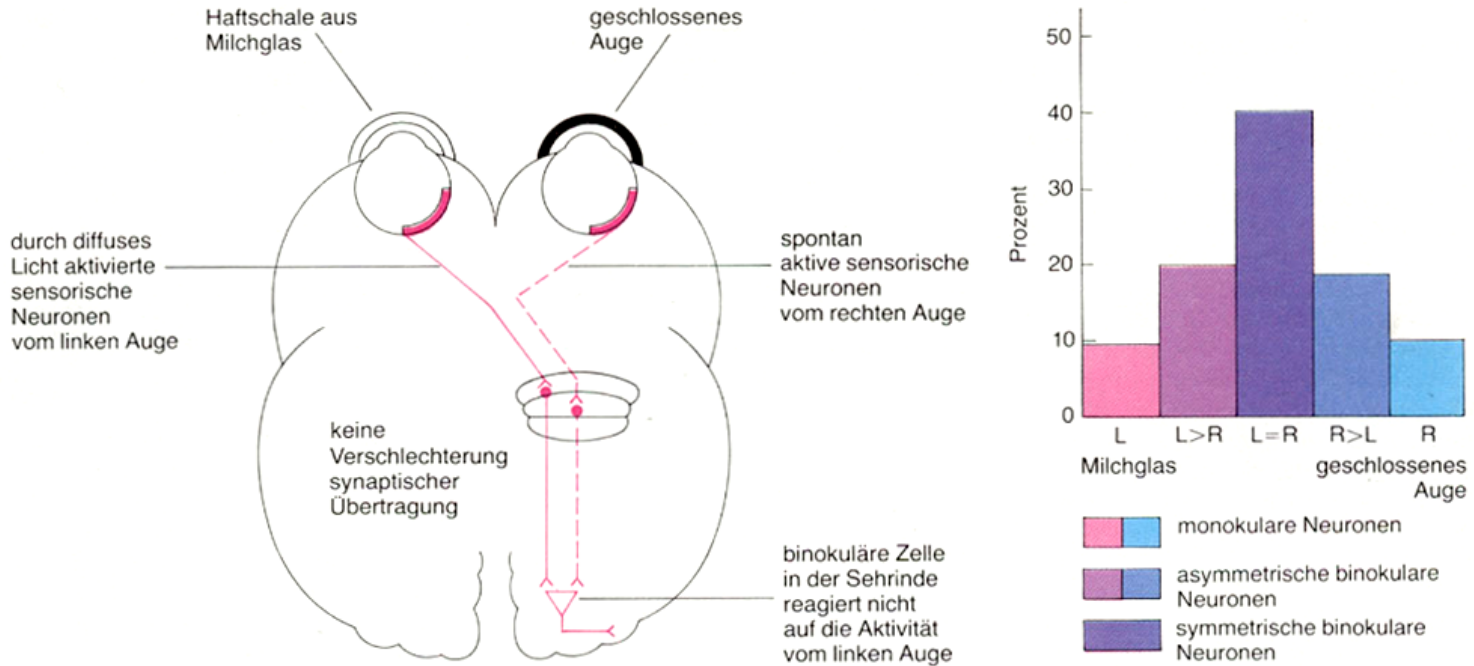


Bild 9: An den Verbindungen zwischen den Augen und den gemeinsamen Zielzellen in der Hirnrinde ändert sich nichts, wenn die Sehrinden-Neuronen daran gehindert werden, auf Aktivitäten vom offenen Auge zu reagieren. Das läßt sich auf einfache Weise erreichen, indem man das offene Auge mit einer Haftschale aus Milchglas abdeckt. Dadurch kann es zwar noch Helligkeitsunterschiede registrieren, aber keine Konturen mehr auflösen. Da die Sehrinden-Neuronen nur auf Konturen und kaum auf Helligkeitsschwankungen reagieren, lassen sich die vom Milchglas-Auge kommenden Fasern durch ständig wechselnde Beleuchtung stark

aktivieren, ohne dabei die nachgeschalteten Sehrinden-Neuronen zu erregen. Wie aus der symmetrischen Verteilung der Augendominanz zu erkennen (rechts), verändert sich nichts in der Verschaltung der Hirnrinde, obwohl die sensorischen Neuronen im geschlossenen und im „offenen“ Auge unterschiedlich aktiv waren. Die Dominanz ist also nicht zugunsten des stimulierten Auges verschoben. **Damit aktivitätsabhängige Modifikationen in der neuronalen Verschaltung zustandekommen, müssen offenbar die Sehrinden-Neuronen auch auf die einlaufenden Signale ansprechen, also erregt werden.** Ein weiteres Experiment konnte dies bestätigen.



Monokulare Deprivation III

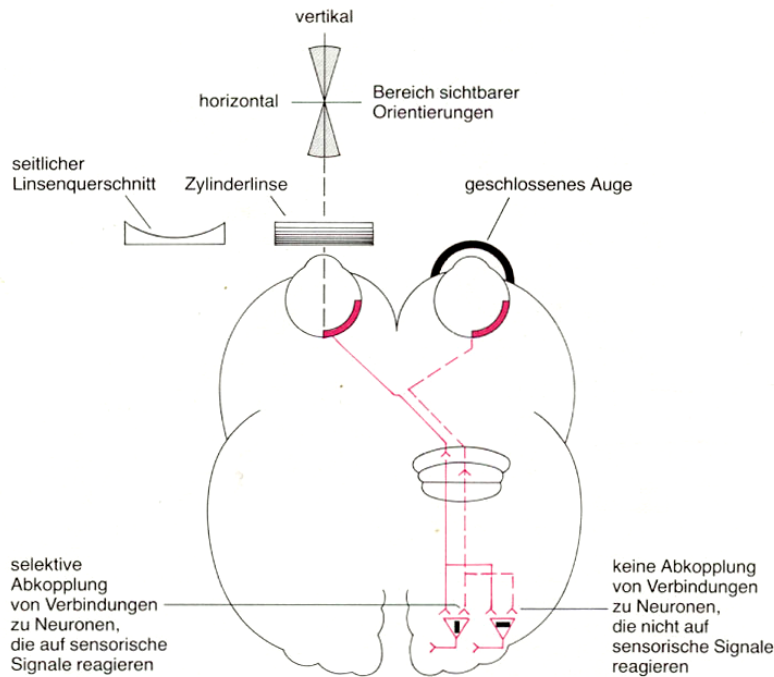
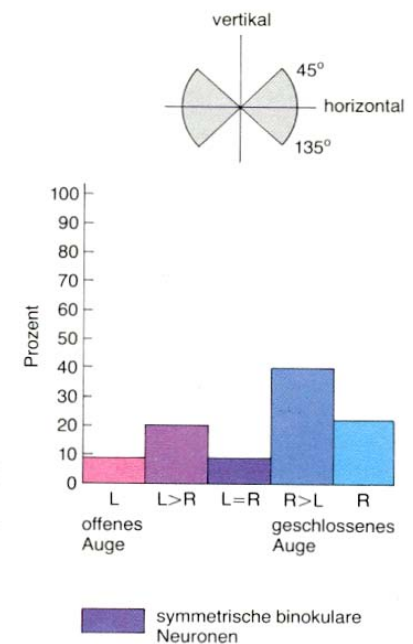
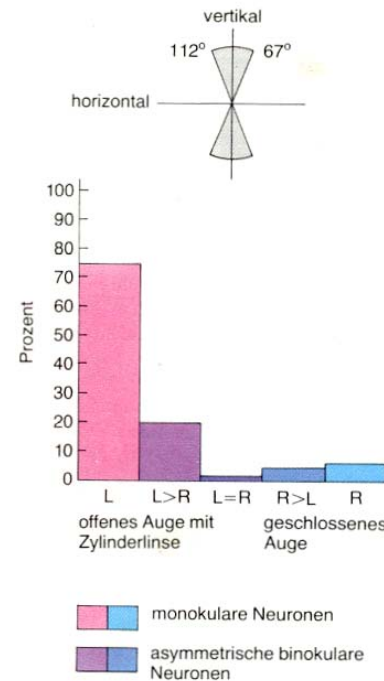


Bild 11: Die Hypothese, daß die Neuronen der Sehrinde erregt werden müssen, um erfahrungabhängige Veränderungen ihrer Verschaltung zu erreichen, läßt sich mit einer speziellen Brille prüfen. Sie verschließt ein Auge völlig, während das andere über eine Zylinderlinse nur

vertikale Konturen scharf zu sehen bekommt. (Der Querschnitt der Linse entlang der gestrichelten Linie ist hier in die Ebene geklappt dargestellt.) Daher können die Bahnen vom offenen Auge nur jene Sehrinden-Neuronen erregen, deren rezeptive Felder vertikal orientiert

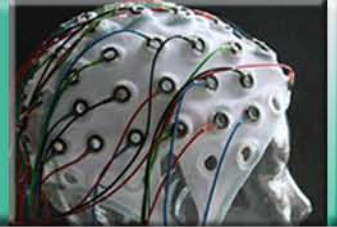


sind (Bild 5). Entsprechend verschiebt sich die Dominanz dieser Neuronen zugunsten des offenen, also linken Auges (linkes Diagramm). Im rechten Diagramm sind alle jene Neuronen zusammengefaßt, deren Orientierungspräferenz so weit von der Vertikalen abweicht, daß sie

vom offenen Auge nicht erregt werden konnten. Ihre Dominanz verschiebt sich nicht zum offenen Auge. Doch zeigt sich in dieser Verteilung zusätzlich der Effekt, daß bei längerem Erfahrungszeitzug die Zahl der symmetrisch binokularen Sehrinden-Neuronen abnimmt.



Auswirkung von Erfahrung auf neuronale Entwicklung



- Retinotopie Organisation der Hörrinde
- Augenprismen bei Schleiereulen
- Unterbrechung der Spontanaktivität des Nervus opticus bei neugeborenen Frettchen.



Mechanismen der Auswirkung von Erfahrung auf neuronale Entwicklung



- 1) Neuronale Aktivität → Zelladhäsionsmoleküle
- 2) Neuronale Aktivität → Neurotrophine
- 3) Erfahrung → frühe Neurotransmittersysteme



Drei neuroplastische Reaktionen im adulten NS



- Degeneration
- Regeneration
- Reorganisation



Neuronale Degeneration nach Axotomie

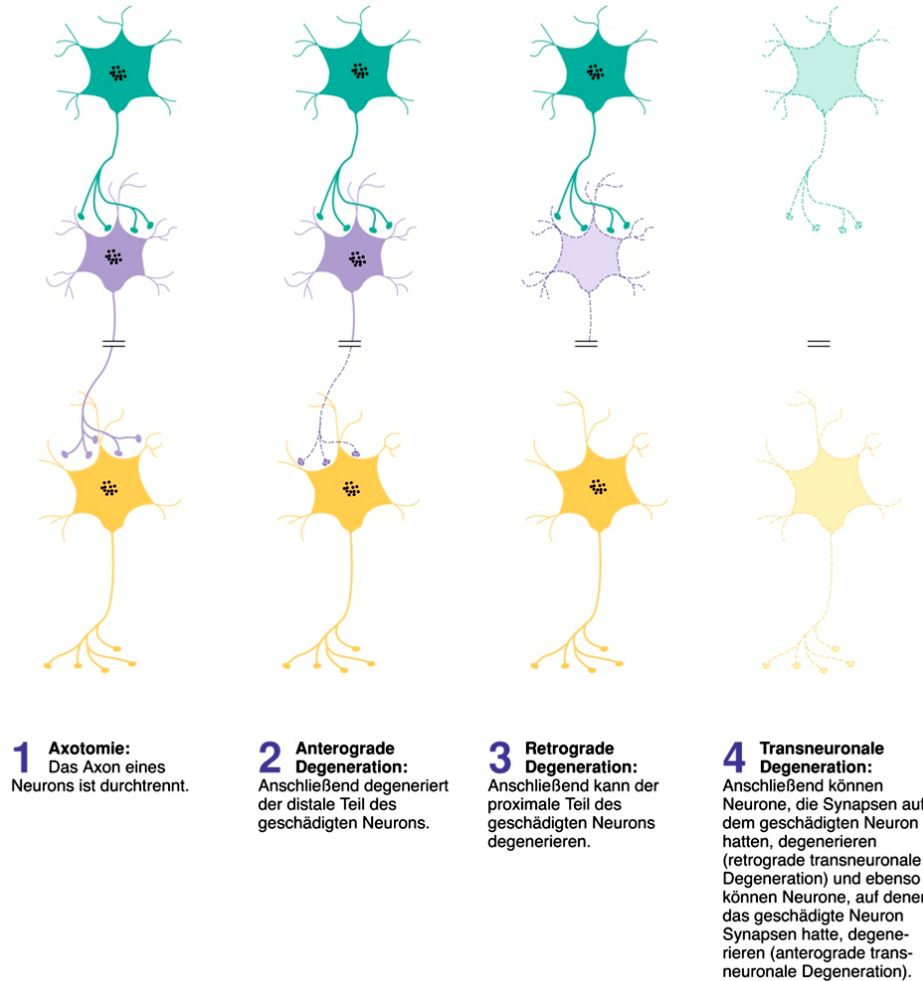
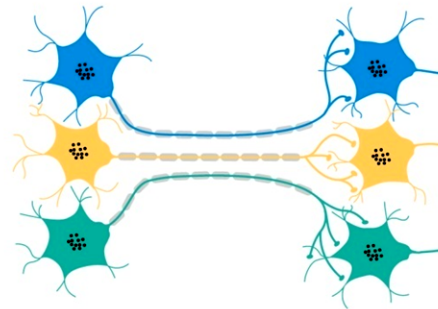


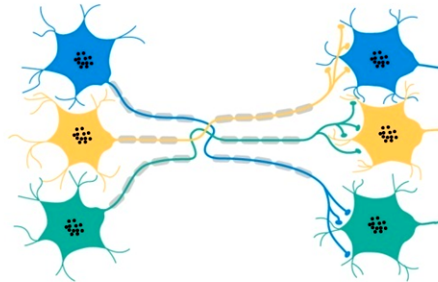
Abbildung 10.15: Neuronale und transneuronale Degeneration nach einer Axotomie.



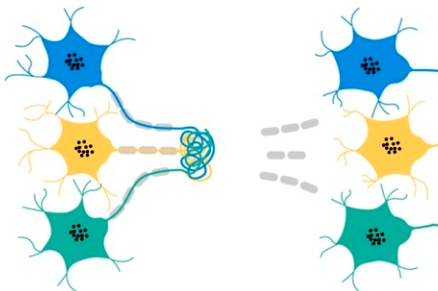
Drei Formen der neuronale Regeneration im PNS (nach Axotomie)



Wenn ein Nerv ohne Durchtrennung der Myelinscheiden der Schwann-Zellen geschädigt wird (z. B. durch eine Quetschung), regenerieren einzelne Axone und wachsen zu ihren korrekten Zielorten.



Wenn ein Nerv geschädigt wird und die durchtrennten Enden der Myelinscheiden der Schwann-Zellen etwas von einander getrennt wurden, wachsen die regenerierenden Axone oft in falsche Myelinscheiden ein und gelangen somit zu falschen Zielorten.



Wenn ein Nerv geschädigt wird und die durchtrennten Enden der Myelinscheiden der Schwann-Zellen weit voneinander getrennt sind, findet üblicherweise keine funktionelle Regeneration mehr statt.

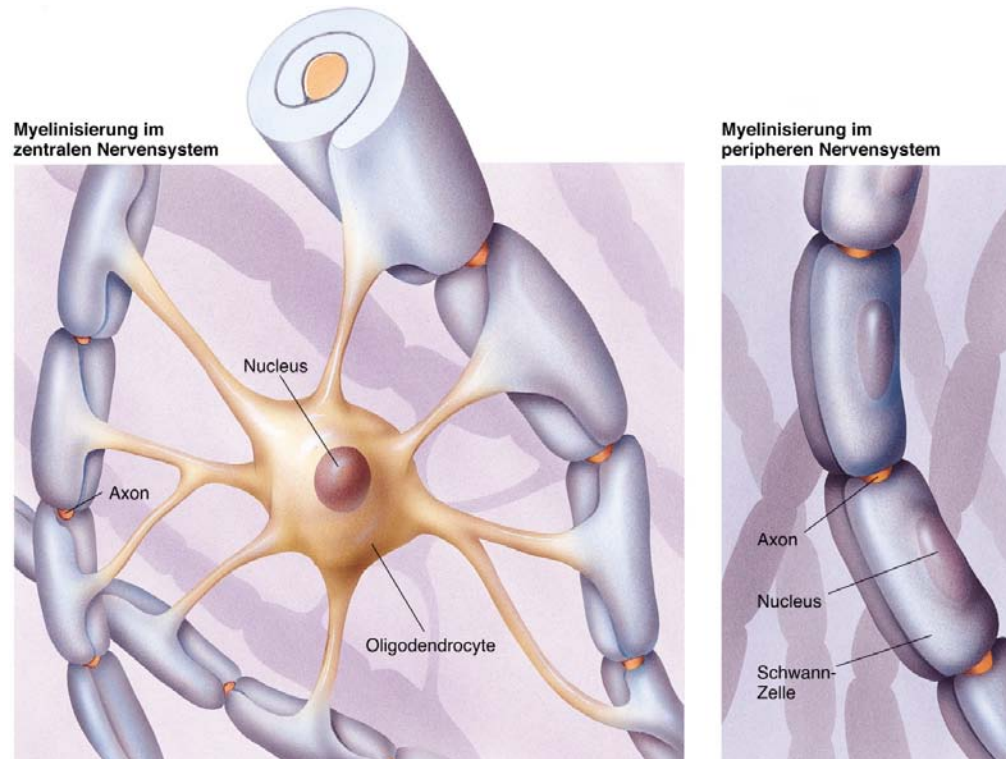
Abbildung 10.16: Drei Arten der axonalen Regeneration bei peripheren Nerven von Säugetieren.



Warum keine Regeneration im ZNS?

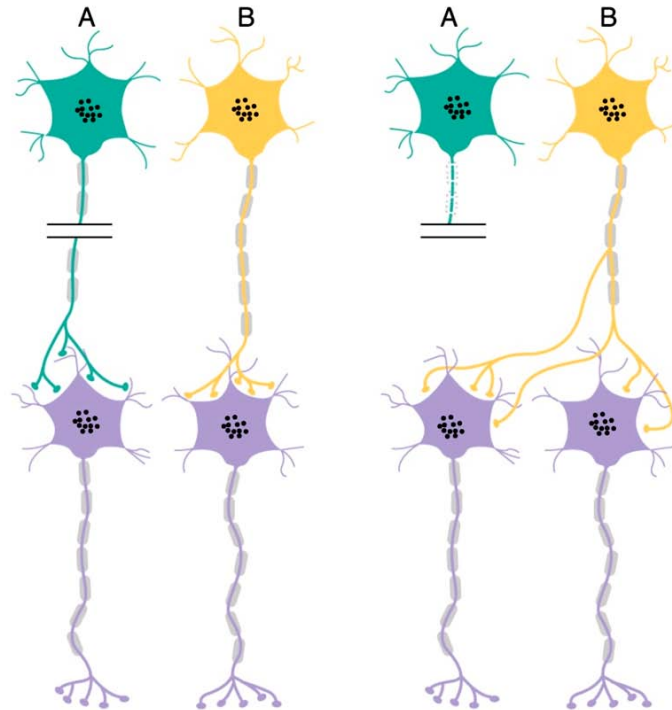


- Schwann-Zellen produzieren neurotrophe Faktoren und Zelladhäsionsmoleküle.
- Nicht aber Oligodendroglia.





Neuronale Regeneration: Sprouting



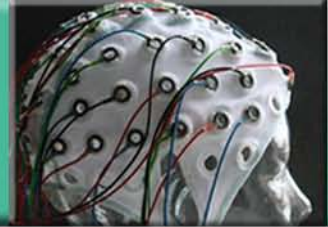
Axotomie von Neuron A

Degeneration von Neuron A
und kollaterale Ausprossung
von Neuron B

Abbildung 10.17: Kollaterale Ausprossung nach einer neuronalen Degeneration.



Neuronale Reorganisation in sensorischen Systemen



Durchtrennung der sensorischen Neurone eines Arms durch Amputation: Tastempfindungen in der amputierten Hand bei Berührung des Gesichts (Pons, 1991).

??

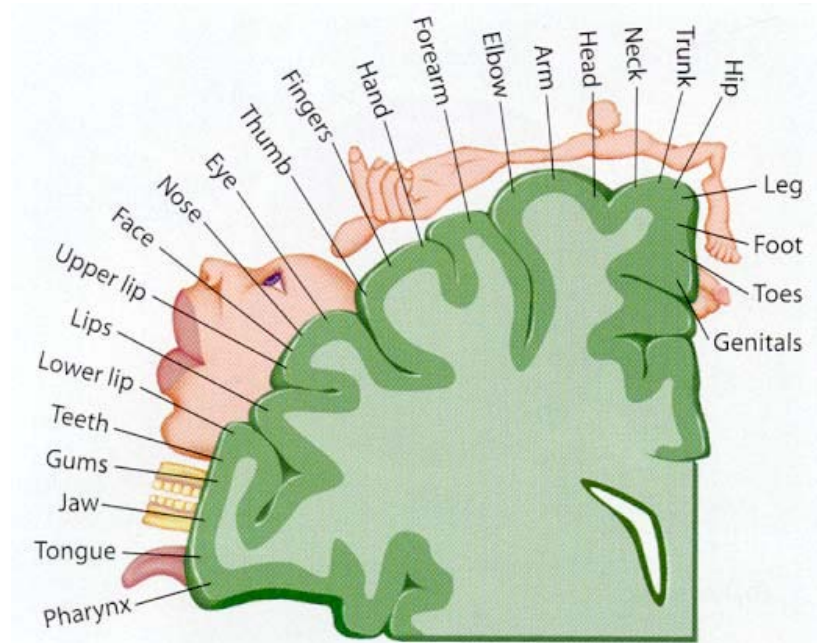


Figure 15.27 Map of a human homunculus in somatosensory cortex. This cross section (coronal section) shows only the dorsal half of one hemisphere. The medial surface of the hemisphere is at the right and the lateral surface, at the left. The cortex is indicated by the darker green color. The section is at the anterior-posterior level just posterior to the central sulcus, within the somatosensory cortex of the parietal lobe.



Neuronale Reorganisation in sensorischen Systemen



Kortikale Gesichtsrepräsentation breitet sich in das vormalige Armsareal des somatosensorischen Kortex aus.

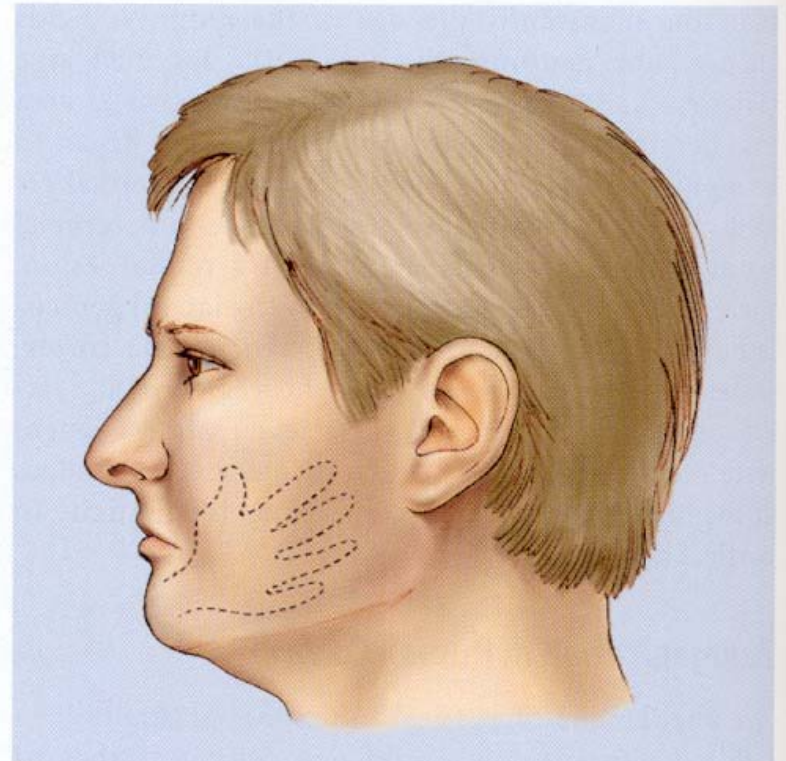


Figure 15.28 The drawing shows the hand representation sketched on the face of the amputee studied by Professor Ramachandran. The hand map on the face was obtained as described in Figures 15.1 and 15.2. Do you now have an idea as to why this might occur? See text for discussion.

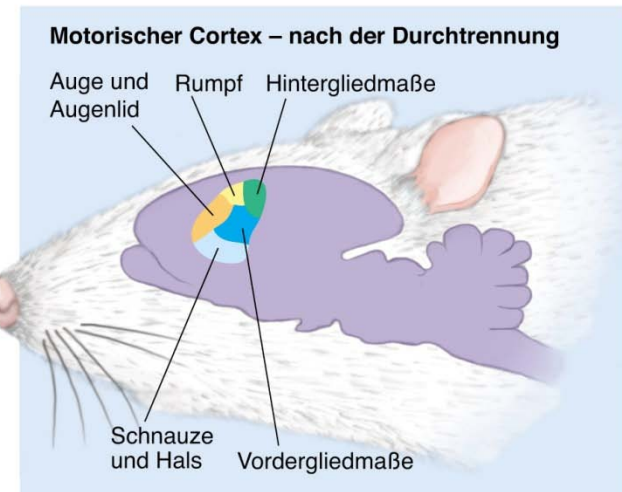
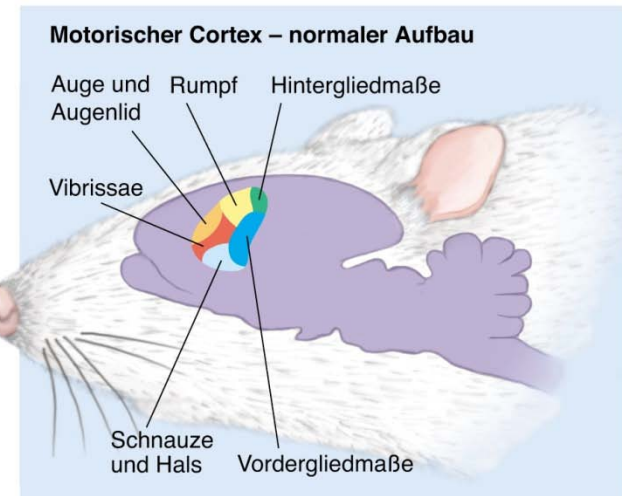
Ramachandran (1993)



Neuronale Reorganisation

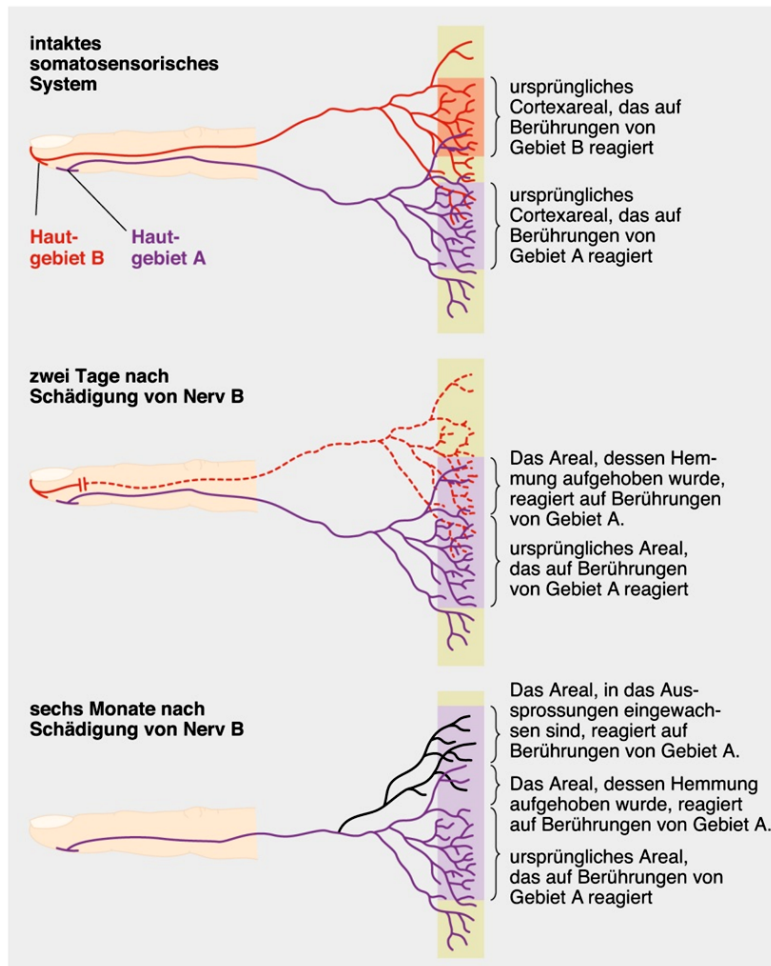


- Motorisches System
Reorganisation des motorischen Cortex bei der Ratte, im Anschluss an eine Durchtrennung der motorischen Neurone, die die Bewegungen der Tastaare (Vibrissae) kontrollieren.





Das Zwei-Stadien-Modell der neuronalen Reorganisation



- 1) Verstärkung bereits bestehender Verbindungen über den Wegfall von Hemmung
- 2) Bildung von neuen Verbindungen über kollaterale Aussprossungen



Reorganisation nach Hirnschädigungen

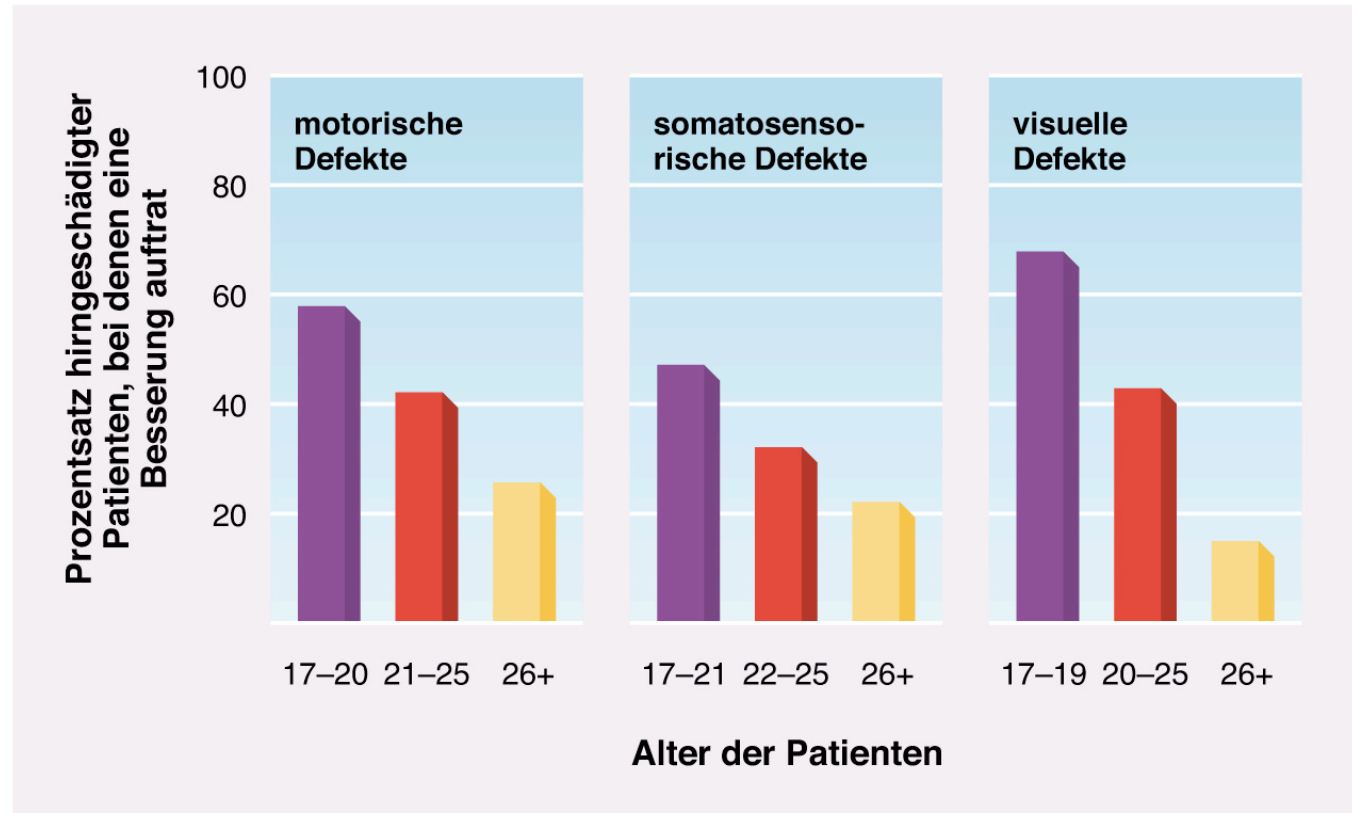


Abbildung 10.20: Prozentsatz der Patienten, die im Anschluss an eine Gehirnverletzung Besserung zeigen. Teuber (1975) beurteilte die Defizite von hirngeschädigten Soldaten in der Woche nach ihrer Verletzung und nochmals 20 Jahre später.



Adulte Neurogenese im Hippocampus nach Schädigung

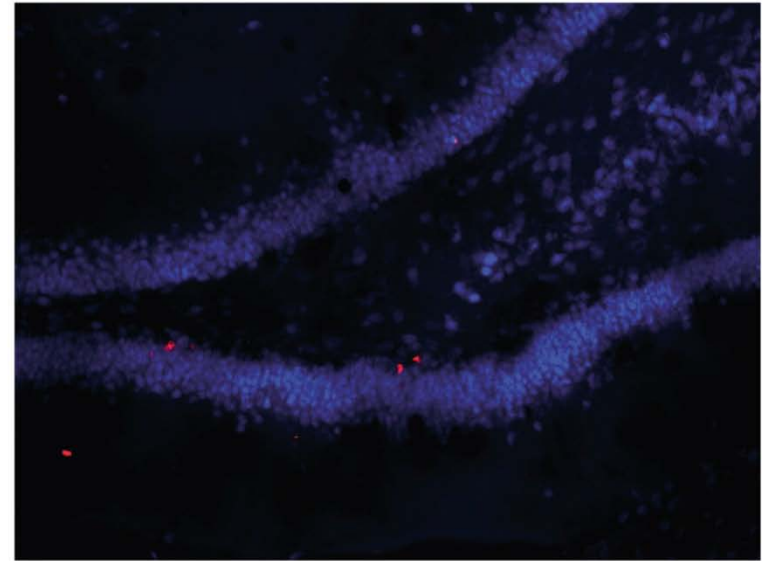
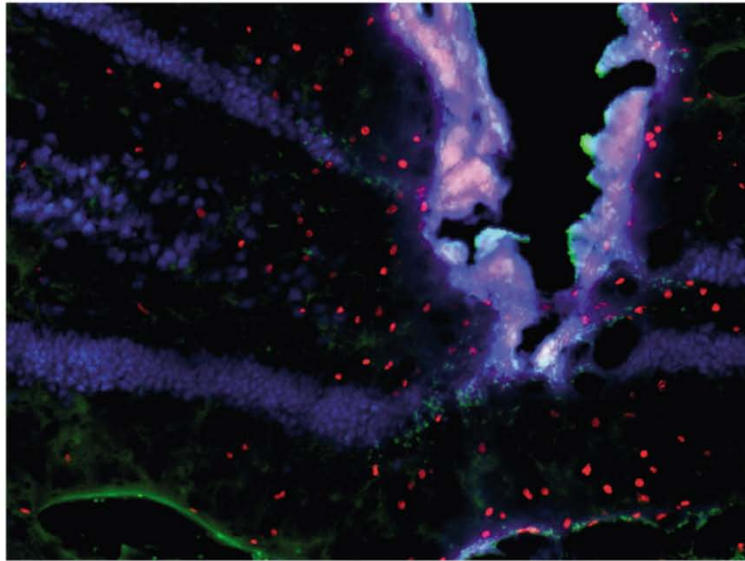
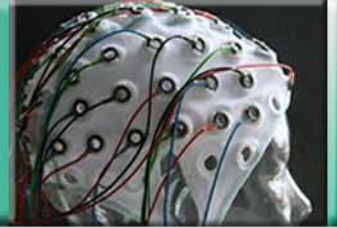


Abbildung 10.21: Gesteigerte Neurogenese im Gyrus dentatus nach einer Schädigung. Die linke Abbildung zeigt (1) eine elektrolytische Läsion des Gyrus dentatus (geschädigte Neurone sind türkis gefärbt) und (2) die resultierende Zunahme in der Bildung neuer Zellen (rot gefärbt), von denen sich viele zu reifen Neuronen entwickeln (dunkelblau gefärbt). Die rechte Abbildung zeigt den vergleichbaren Kontrollbereich in der ungeschädigten Hemisphäre, der die übliche Anzahl neuer Zellen (rot gefärbt) aufweist (Fotos von Carl Ernst und Brian Christie).



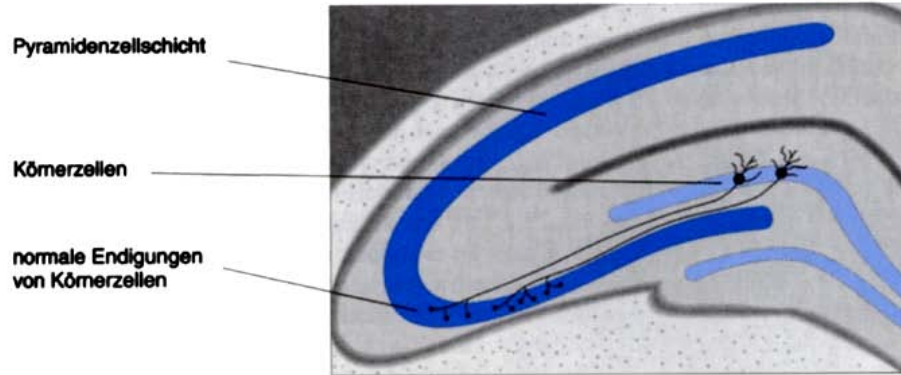
Förderung der funktionellen Reorganisation



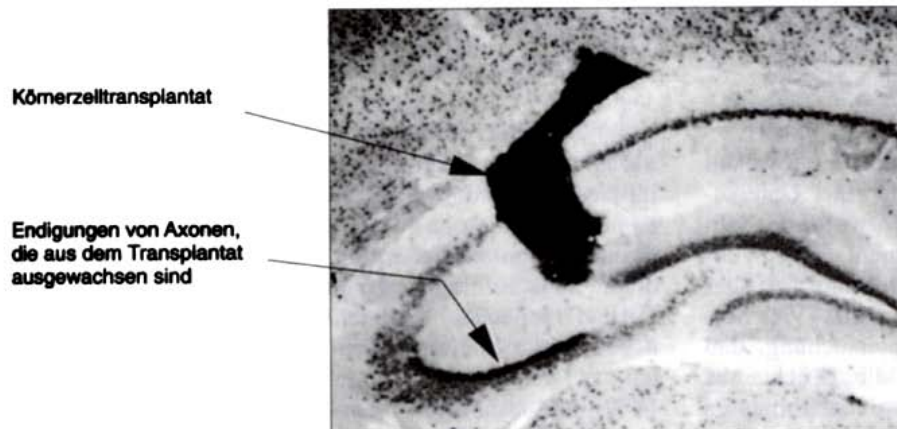
- Rehabilitationstraining
Exp. Ischämien im motorischen Cortex bei Affen
→ bessere Erholung durch Training
Rückenmarksverletzungen
Phantomschmerzen
- Gentechnik
Neurotrophin produzierende Stammzellen
Neurotrophin produzierende Viren
- Neurotransplantation
Zwei Ansätze



Neurotransplantation I



Körnerzellen im Gyrus dentatus der Ratte projizieren normalerweise in die CA3-Region der hippocampalen Pyramidenzellschicht.



Körnerzellen wurden aus einem Rattenembryo entfernt, mit Meerrettichperoxidase markiert und in den Hippocampus einer erwachsenen Ratte implantiert. Wie dieses Schnittpräparat zeigt, liegen die Endknöpfe der Axone, die aus dem Körnerzelltransplantat ausgewachsen sind, in der CA3-Region der hippocampalen Pyramidenzellschicht.

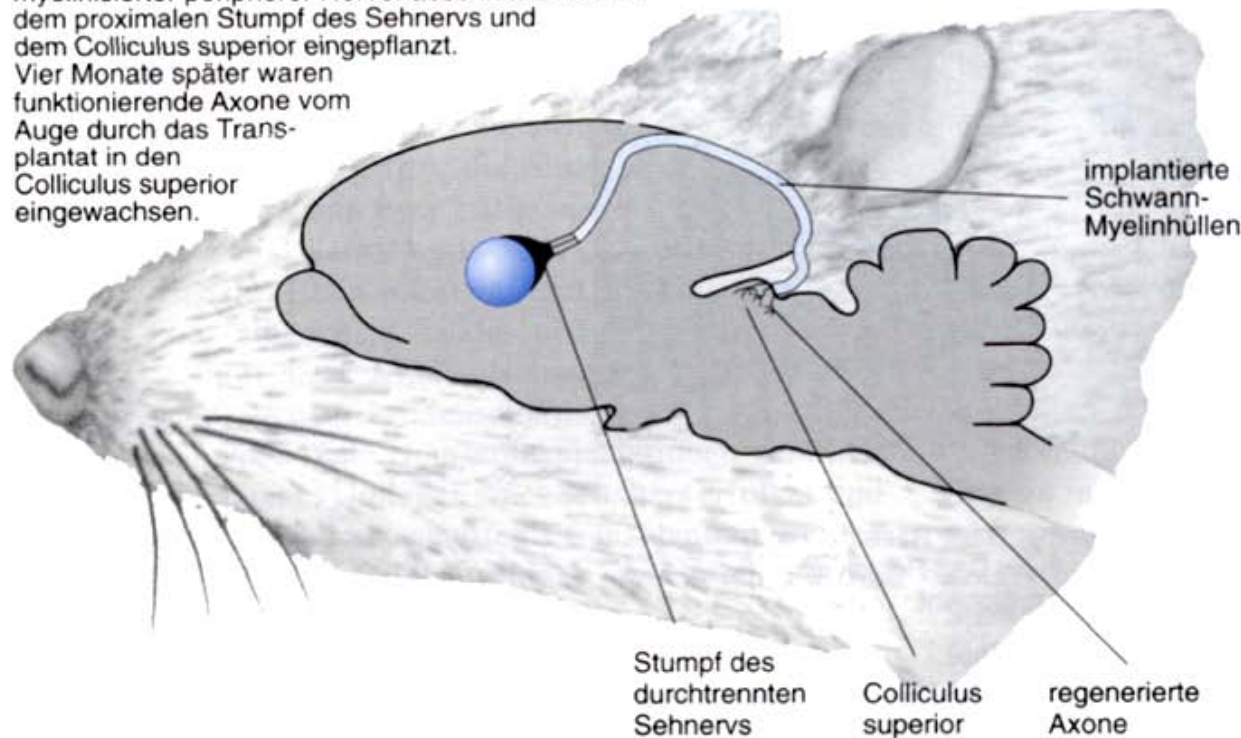
15.25 Axone aus einem Körnerzellimplantat im Hippocampus einer Ratte. Diese Axone wachsen zu ihren normalen Zielgebieten aus: den Pyramidenzellen der CA3-Region im Hippocampus.



Neurotransplantation II



Der Sehnerv einer Ratte wurde durchtrennt und ein myelinisierter peripherer Nervenabschnitt zwischen dem proximalen Stumpf des Sehnervs und dem Colliculus superior eingepflanzt. Vier Monate später waren funktionierende Axone vom Auge durch das Transplantat in den Colliculus superior eingewachsen.



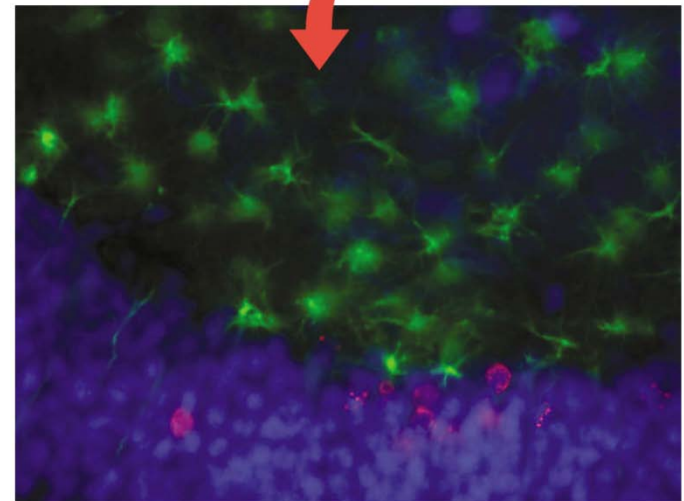
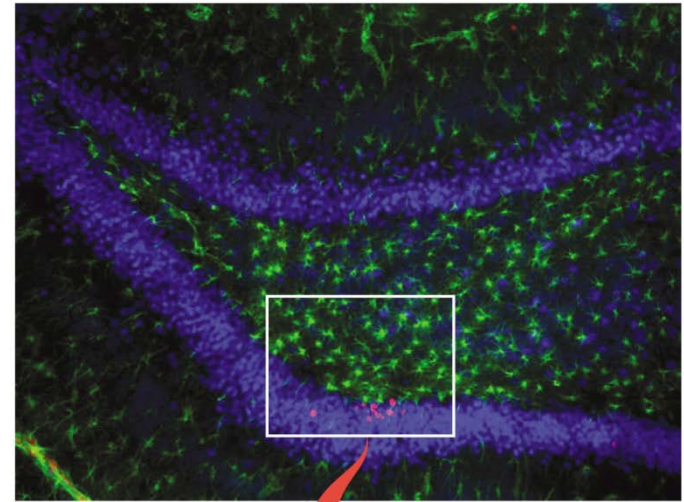
15.26 Stimulation und Lenkung der axonalen Regeneration vom Auge zum Colliculus superior durch eine implantierte Schwann-Myelinhülle. (Nach Bray, Vidal-Sanz und Aguayo, 1987.)



Neurogenese im adulten Gehirn

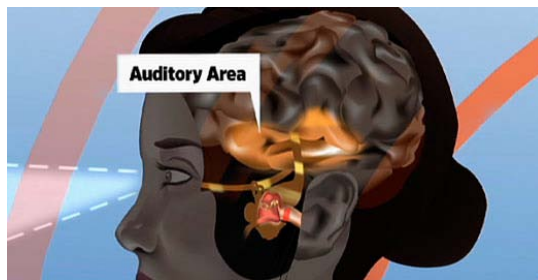
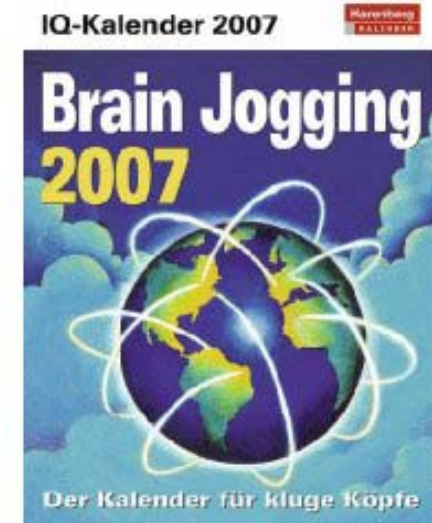
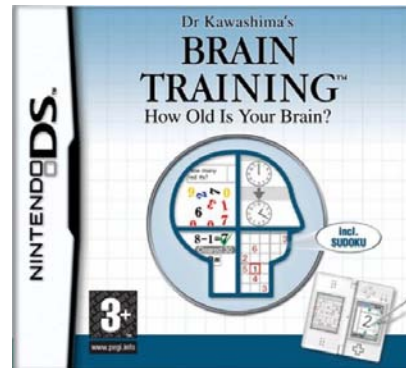
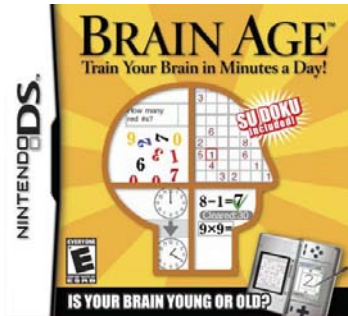


- Zunahme von Neuronen in singrelevanten Gehirnstrukturen bei Singvögeln vor der Paarungssaison.
- Neurogenese im Bulbus olfaktorius und im Hippocampus erwachsener Tiere.
- Adulte neuronale Stammzellen im Ependym wandern zum Bulbus olfaktorius.
- 60% mehr Hc Neurone bei Ratten in stimulierender Umgebung. (?)



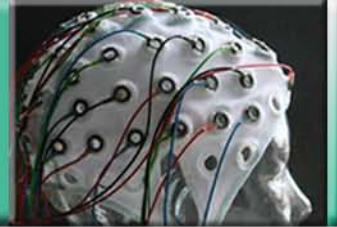


Entwicklung und Plastizität





Take Home



- 5 Stadien der neuronalen Entwicklung
besonders Hypothese zum axonalen Wachstum
- Auswirkung von Erfahrung auf neuronale Entwicklung
- Neuroplastizität im adulten Gehirn
 - Degeneration
 - Regeneration
 - Reorganisation