

Neuronale Plastizität:
Entwicklung, Lernen und Regeneration

Dr.med.Dr.rer.nat.R.Beck

Neuronale Plastizität:Ontogenese

- z Bis zur 3. Woche nach der Befruchtung - Zellen des dorsalen Ektoderms totipotent (omnipotent)
- z Stammzellen: Zellen, die die Fähigkeit haben, sich zu verschiedenen Arten von reifen Zellen zu entwickeln (McKay, 1997)
- z ab 3. Woche - Neuralplatte - menschliches Nervensystem
- z ab ca. 40 Tagen drei Auftreibungen - Vorderhirn, Mittelhirn, Rautenhirn
- z Entwicklung erfolgt auf chemische Signale aus Mesodermis (Induktion)
- z Nach Bildung des Neuralrohrs - neurale Proliferation (Ventrikularzone)

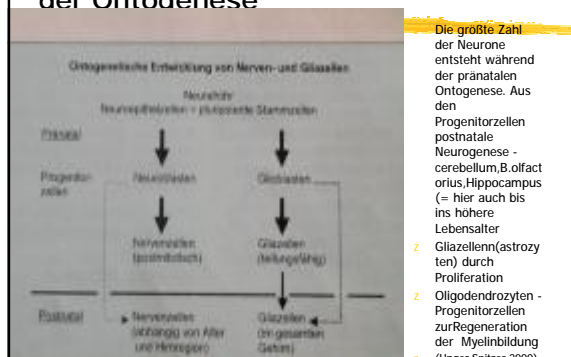
Neuronale Plastizität

- z **Migration** der neu entstandenen Nervenzellen zum Bestimmungsort - Orientierung an radialen/tangentiale Gliazellen
- z **Aggregation:** Einpassung in Verband anderer Zellen
- z **Vermittlung über neuronale Zell-adhäsionsmoleküle**
- z Aufbau einer corticalen Platte - Großhirnrinde (inside - out Muster der corticalen Entwicklung)
- z Neuralleiste - dorsal des Neuralrohrs liegend - Neuronen und Gliazellen des peripheren Nervensystems

Neuronale Plastizität

- z Nach Migration und Aggregation - Dendriten,- und Axonaussprossung - Wachstumskegel
- z **Zielerreichungs - Hypothesen:**
 - y Chemoaffinitäts-Hypothese;
 - y Wegweiserneuronen-Hypothese;
 - y Hypothese vom topographischen Gradienten

Neuronale Plastizität: Darstellung der Ontogenese



Neuronale Plastizität: Neuronentod und Synapsenneuanordnung

- z **Ca. 2 x so viele Nervenzellen wie benötigt werden;**
 - y Wettstreit um Neurotrophine-lebenserhaltende Substanzen, die von den Zielzellen geliefert werden
 - y **aktiver programmierter Zelltod: Apoptose bei Fehlen von geeigneten Neurotrophinen**
 - y **hieraus entsteht eine massive Neuordnung von Synapsen - Selektivitätssteigerung**

Neuronale Plastizität: Darstellung der Apoptose



- Z Exzessive Freisetzung von *Glutamat*-stärkste Noxe (Bindet an die NMDA - und Non-NMDA- AMPA-sowie Kainat -Rezeptoren der Nervenzellen).
- Z Vorgänge bei ischämischen, traumatischen und epilepsiebedingten Zellschäden gleich
- Z (Dirnagel et.al., 1999)

Neuronale Plastizität: Synapsen

Z „Lebensspanne von Synapsen“ (Kendal, 1996, S. 713)

- ! Bildung von Synapsen - frühe Entwicklungsphase - durch genetische und entwicklungsbedingte Prozesse
- ! Feinregulierung der neu gebildeten Synapsen - frühe kritische Entwicklungsphasen - als treibende Kraft externe Stimulation (Aktivitätsmuster)
- ! Regulation einer vorübergehenden oder langanhaltenden Effektivität von Synapsen - durch Erfahrung lebenslang bestimmt

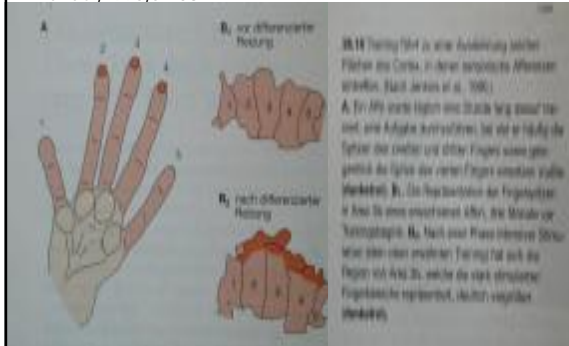
Neuronale Plastizität

Z Neurone und Synapsen, die nicht aktiv sind, überleben auch nicht

- y frühe visuelle Deprivation - weniger dendritische Dornen, weniger Synapsen im primären visuellen Cortex als normale Tiere
- y Ratten in „abwechslungsreichen“ Gruppenkäfigen haben dickere Cortices und stärkere Dendritenentwicklung und mehr Synapsen / Neuron als isoliert aufgezogene Artgenossen
- Z Auswirkung von Erfahrung auf die neuronale Entwicklung

Veränderung der somatotopischen Karte des Cortex durch Erfahrung:

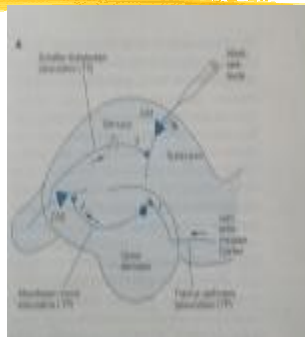
Kandel, 1996, S. 708ff



Neuronale Plastizität: Lernen

Die Speicherung expliziter Gedächtnisinhalte ist bei Säugtieren mit **Langzeitpotenzierungen** im **Hippocampus** verbunden (Kandel, 1996, S. 699ff.)

- 3 afferente Verbindungen
 - 1 Tractus perforans
 - 1 Moosfasern zu den Pyramidenzellen in der CA3-Region des Hippocampus
 - 1 Schaffer-Kollaterale zur CA1 Pyramidenzellenregion
- kurze, hochfrequente Salve von Impulsen auf eine Verbindung - erhöhte exzitatorische postsynaptische Potentiale
- in Hirngewebe über Stunden erhalten
- beim Tier über Tage, Wochen
- (Kandel, 1996, S. 699ff)

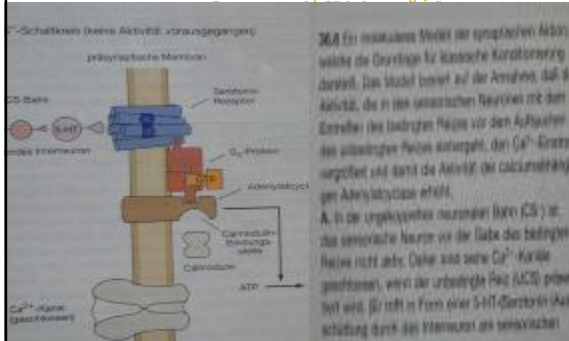


Neuroplastizität: Lernen

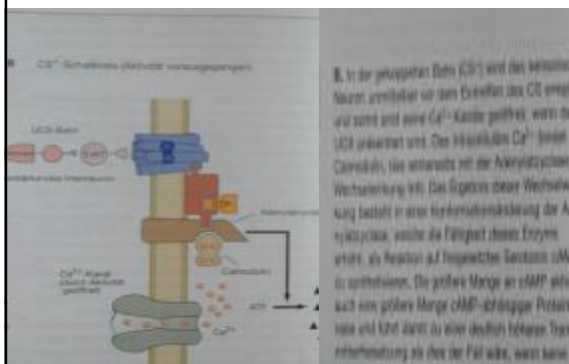


- Die Induktion einer von NMDA-Rezeptoren vermittelten LTP:
- LTP=lang anhaltende Bahnung synaptischer Übertragung nach Aktivierung einer Synapse durch intensive hochfrequente (tetanische) Stimulation des präsynaptischen Neurons:
- es kommt nur dann zu einer LTP, wenn auf das Feuern des präsynaptischen Neurons ein Feuern des postsynaptischen Neurons folgt (=Co-occurrence = Hebb'sche Regel, 1949)
- Bahnung der synaptischen Übertragung = fundamentaler Mechanismus von Lernen und Gedächtnis (Reverberationskreise)
- (Pinel, 2002, S. 439ff)

Zelluläre Grundlagen von Lernen (Kandel, 1996, S.698)



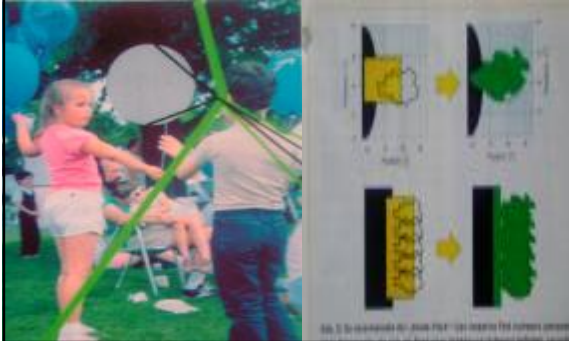
Zelluläre Grundlagen von Lernen und Gedächtnis



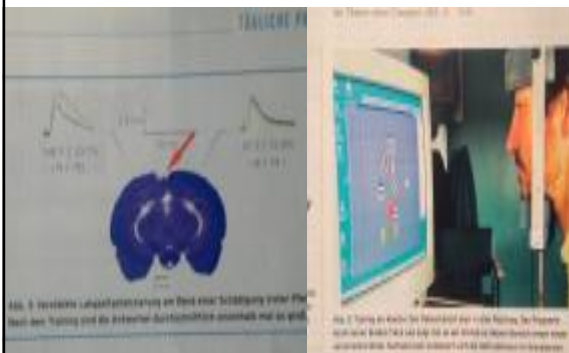
Neuronale Plastizität: Lernen

- z Molekulares Alphabet des Lernens? (implizit, explizit)
- y Assoziative Veränderungen an den Synapsen ohne komplexe Eigenschaften eines neuronalen Netzwerks
 - ! = zellulärer Vorgang -
 - LTP resultiert aus Adenylatcyclase,- und NMDA-Rezeptor-Proteineigenschaften
- z Späte LTP - Phase = Langzeitgedächtnis
 - y Genexpression
 - y Proteinsynthese
- z sowohl in der CA1-als auch in der CA3- Region stützt sich diese späte Phase auf cAMP-induzierte Gene

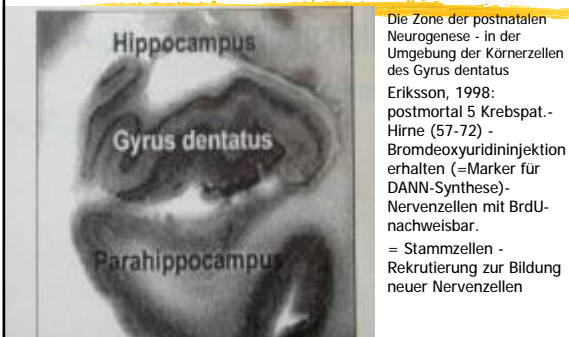
Neuroplastizität: LTP nach Trauma (Reparaturstrategien des Gehirns: Schaden macht jung. MEDrubin(2001),56-60)



Synaptische Plastizität nach Trauma stärker



Postnatale Neurogenese Bildung neuer Nervenzellen in alten Gehirnen? (Unger, J., Spitzer, M., Nervenheilkunde 2/2000, 65-68)



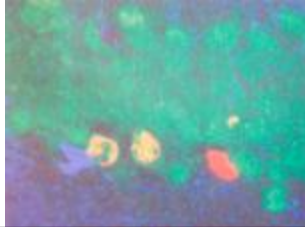
Postnatale Neurogenese

z Forschung mit adulten Stammzellen (DÄB, Jg. 98, 2001)

y Steigerung der Neurogenese

1 Steigerung der Proliferation durch Wachstumsfaktoren

- EGF: epidermaler Wachstumsfaktor-Stimuliert die Gliazellproliferation
- FGF-2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Stimuliert Proliferation, fördert neuronale Differenzierung



y Verhinderung der Apoptose von jungen Neuronen

- 1 antiapoptotisches Molekül Bcl-2

Postnatale Neurogenese

z „Zusammenfassend ist im postnatalen Gehirn eine zahlenmäßig beschränkte Population pluripotenter, teilungsfähiger Stammzellen in bestimmten Hirnregionen, vor allem im Gyrus dentatus des Hypocampus, vorhanden, aus denen sich Nervenzellen differenzieren können.....Die Bedeutung dieser De-novo-Genese von Neuronen für Hirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis sowie für neuronale Regeneration ist derzeit ungeklärt...“
(Unger/Spitzer, Nervenheilkunde 2000)
