

Neuronen und Gliazellen

Einführung

Die Neuronendoktrin

Die Golgi-Färbung

Der Beitrag von Cajal

Exkurs 2.1 Fortschritte in der Mikroskopie

Die Grundstruktur von Neuronen

Das Soma

Exkurs 2.2 Die Expression des menschlichen Verstandes im postgenomischen Zeitalter

Die Nervenzellmembran

Das Cytoskelett

Das Axon

Exkurs 2.3 Die Alzheimer-Krankheit und das neuronale Cytoskelett

Exkurs 2.4 Per Anhalter mit dem retrograden Transport unterwegs

Dendriten

Exkurs 2.5 Geistige Behinderungen und die dendritischen Dornfortsätze

Exkurs 2.6 Gliazellen – mehr als nur der Kitt, der die Nerven zusammenhält

Klassifizierung von Neuronen

Klassifizierung aufgrund der Anzahl der Neuriten

Klassifizierung aufgrund der Dendriten

Klassifizierung aufgrund der Verknüpfungen

Klassifizierung aufgrund der Axonlänge

Klassifizierung aufgrund der Neurotransmitter

Gliazellen

Astrocyten

Myelinierende Gliazellen

Andere nichtneuronale Zellen

Abschließende Bemerkungen

Wiederholungsfragen

Weiterführende Literatur

Einführung

Alle Gewebe und Organe des Körpers bestehen aus Zellen. Die spezialisierten Funktionen von Zellen und ihre Art der Wechselwirkung untereinander bestimmen die Funktionen der Organe. Das Gehirn ist mit Sicherheit das ausgefeiltste und komplizierteste Organ, das die Natur hervorgebracht hat. Aber die grundlegende Vorgehensweise, wie seine Funktionen entschlüsselt werden, unterscheidet sich nicht von derjenigen für das Pankreas oder die Lunge. Wir müssen damit beginnen herauszufinden, wie Gehirnzellen einzeln funktionieren, um dann zu ermitteln, wie sie im Zusammenschluss arbeiten. In der Neurowissenschaft ist es nicht notwendig, zwischen *Geist* und *Gehirn* zu trennen: Sobald wir die individuellen und gemeinsam wirkenden Aktivitäten der Gehirnzellen verstehen, können wir auch die Ursprünge unserer geistigen Fähigkeiten erkennen. Der Aufbau dieses Buches spiegelt diese „Neurophilosophie“ wider. Wir beginnen mit den Zellen des Nervensystems – ihrer Struktur, Funktion und Kommunikationsweisen. In weiteren Kapiteln werden wir untersuchen, wie diese Zellen zu Schaltkreisen zusammengesetzt sind, die Sinneswahrnehmung, Empfindung, Bewegung, Sprache und Gefühle vermitteln.

In diesem Kapitel befassen wir uns mit der Struktur der verschiedenen Zelltypen im Nervensystem: *Neuronen* und *Gliazellen*. Unter diese weit gefassten Kategorien fallen viele Zelltypen, die sich in Bezug auf ihre Struktur, Chemie und Funktion unterscheiden. Dennoch ist die Unterscheidung zwischen Neuronen und Gliazellen wichtig. Es gibt zwar viele Neurone im menschlichen Gehirn (etwa 100 Milliarden), aber die Anzahl der Gliazellen übertrifft die der Neuronen um das Zehnfache. Aufgrund dieser Zahlen mag der Eindruck entstehen, dass wir uns mehr mit den Gliazellen beschäftigen sollten, um Erkenntnisse über die zellulären Funktionen des Nervensystems zu gewinnen. Neuronen sind jedoch für die einzigartigen Funktionen des Gehirns die wichtigsten Zellen. Es sind die **Neuronen**, die Veränderungen der Umgebung wahrnehmen, diese Veränderungen anderen Neuronen mitteilen und die körperlichen Reaktionen auf diese Wahrnehmungen auslösen. **Gliazellen** tragen zur Gehirnfunktion vor allem dadurch bei, dass sie benachbarte Neuronen isolieren, stützen und ernähren. Wäre das Gehirn ein Keks mit Schokoladenstücken, dann wären die Neuronen die Schokoladenstücke und die Gliazellen der Teig, der den übrigen Raum ausfüllt und bewirkt, dass die Schokoladenstücke an Ort und Stelle gehalten werden. Tatsächlich wurde der Begriff „Glia“ von dem griechischen Wort für Leim abgeleitet. Dies vermittelt den Eindruck, die Hauptfunktion dieser Zellen bestehe darin zu verhindern, dass uns das Gehirn aus den Ohren fließt. Wie wir in diesem Kapitel noch erfahren werden, zeigt die Einfachheit dieses Bildes wahrscheinlich auch das Ausmaß unserer Unwissenheit über die Funktion der Gliazellen. Wir sind jedoch weiterhin davon überzeugt, dass die Neuronen den größten Teil der Informationsverarbeitung im Gehirn bewerkstelligen. Deshalb werden wir auch unsere Aufmerksamkeit zu 90 % auf 10 % der Gehirnzellen richten: auf die Neuronen.

Die Neurowissenschaft hat, wie andere Gebiete auch, eine eigene Sprache. Um diese Sprache anwenden zu können, muss man das Vokabular erlernen. Wenn Sie dieses Kapitel gelesen haben, nehmen Sie sich einige Minuten Zeit, um die Liste der Schlüsselbegriffe zu wiederholen, und

vergewissern Sie sich, dass Sie ihre Bedeutung verstanden haben. Ihr Wortschatz der Neurowissenschaft wird sich zunehmend erweitern, während Sie das Buch durcharbeiten.

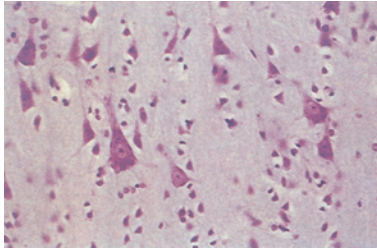
Die Neuronendoktrin

Um die Struktur von Gehirnzellen zu untersuchen, mussten Wissenschaftler mehrere Hindernisse überwinden. Das erste war die geringe Größe. Die meisten Zellen haben einen Durchmesser von 0,01–0,05 mm. Die Spitze eines ungespitzten Bleistifts misst etwa 2 mm, Neuronen sind also 40–200-mal kleiner. (Tabelle 2.1 enthält eine Übersicht über das metrische System.) Diese Größe liegt an oder sogar unterhalb der Grenze dessen, was mit bloßem Auge noch zu erkennen ist. Deshalb waren vor Entwicklung des zusammengesetzten Mikroskops im späten 17. Jahrhundert Fortschritte in der Neurowissenschaft unmöglich. Selbst danach bestanden weitere Hindernisse. Um Gehirngewebe mithilfe eines Mikroskops betrachten zu können, musste man sehr dünne Schnitte herstellen, im Idealfall nicht dicker als der Zellendurchmesser. Gehirngewebe hat jedoch eine Konsistenz wie Wackelpudding – nicht fest genug für dünne Schnitte. Die Untersuchung der Anatomie von Gehirnzellen musste also noch auf die Entwicklung einer Methode warten, das Gewebe zu verfestigen, ohne seine Struktur zu zerstören, und auf ein Instrument zur Erzeugung sehr dünner Schnitte. Im frühen 19. Jahrhundert entdeckten Wissenschaftler, wie man Gewebe härten oder „fixieren“ kann, indem man es in Formaldehyd einlegt, und sie entwickelten eine spezielle Vorrichtung namens Mikrotom, um sehr dünne Schnitte herzustellen.

Diese technischen Fortschritte eröffneten das Gebiet der **Histologie**, der mikroskopischen Untersuchung der Gewebestruktur. Aber Wissenschaftler, die das Gehirn untersuchen, waren noch mit einem weiteren Hindernis konfrontiert: Frisch präpariertes Gehirn sieht unter dem Mikroskop einheitlich cremefarben aus. Das Gewebe zeigt keine Unterschiede in der Pigmentierung, die es den Histologen ermöglichen würden, einzelne Zellen voneinander abzugrenzen. Der endgültige Durchbruch in der Neurohis-

Tabelle 2.1 Längeneinheiten im metrischen System

Längeneinheit	Abkürzung	Angabe in Meter	zum Vergleich
Kilometer	km	10^3 m	etwa die Länge von 10 Fußballfeldern
Meter	m	1 m	etwa die Schrittlänge eines Menschen
Zentimeter	cm	10^{-2} m	Dicke des kleinen Fingers
Millimeter	mm	10^{-3} m	Dicke eines Zehennagels
Mikrometer	μm	10^{-6} m	nahe der Auflösungsgrenze eines Lichtmikroskops
Nanometer	nm	10^{-9} m	nahe der Auflösungsgrenze eines Elektronenmikroskops



2.1 Neuronen nach Nissl-Färbung. Ein Dünnschnitt von Hirngewebe wurde mit dem Nissl-Farbstoff Kre-sylviolett gefärbt. Die Ansammlungen von stark gefärbtem Material um die Zellkerne sind Nissl-Schollen. (Hammersen, 1980, Abb. 493.)

tologie war die Einführung von Färbemethoden, mit denen sich einzelne Zellteile im Hirngewebe markieren ließen.

Eine dieser Färbemethoden, die auch heute noch Anwendung findet, wurde vom deutschen Neurologen Franz Nissl im späten 19. Jahrhundert entwickelt. Nissl zeigte, dass basische Farbstoffe einer bestimmten Klasse die Zellkerne aller Zellen sowie Materialansammlungen um die Zellkerne von Neuronen herum anfärben (Abb. 2.1). Diese Ansammlungen bezeichnet man als *Nissl-Schollen*, die Methode als die **Nissl-Färbung**. Sie ist aus zwei Gründen besonders hilfreich: Zum einen lassen sich Neuronen und Gliazellen voneinander unterscheiden, zum anderen können Histologen so die Anordnung oder **Cytoarchitektur** von Neuronen in verschiedenen Teilen des Gehirns untersuchen. (Die Vorsilbe *Cyto-* stammt von dem griechischen Wort für Zelle.) Die Untersuchung der Cytoarchitektur führte zu der Erkenntnis, dass das Gehirn aus vielen spezialisierten Regionen besteht. Wir wissen jetzt, dass jede Region eine eigene Funktion hat.

Die Golgi-Färbung

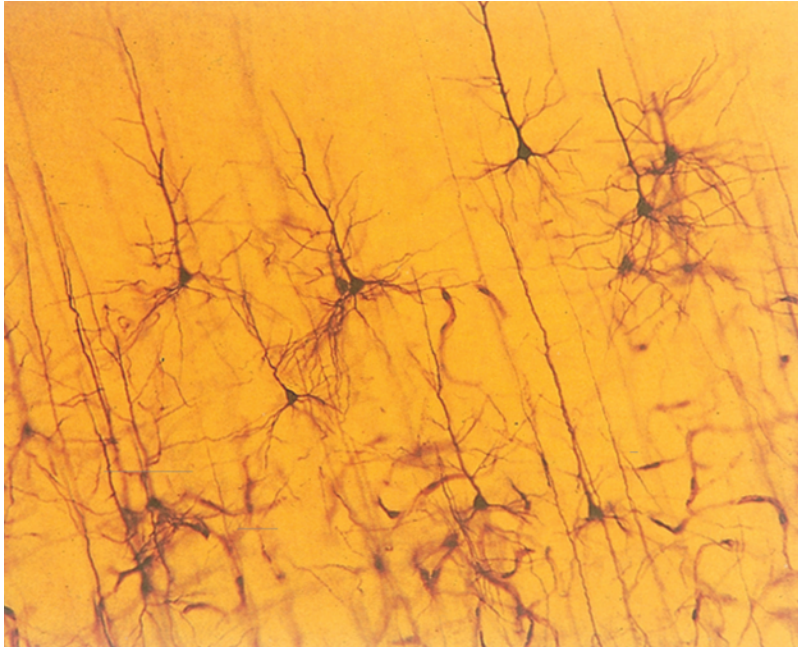


2.2 Camillo Golgi (1843–1926). (Finger, 1994, Abb. 3.22.)

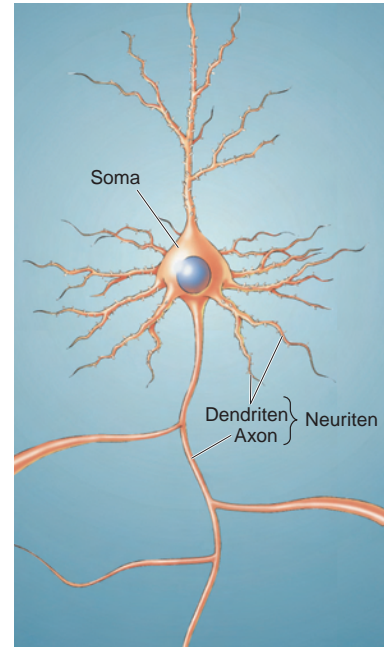
Die Nissl-Färbung liefert jedoch nicht alle Informationen. Ein nach Nissl gefärbtes Neuron sieht nicht wesentlich anders aus als eine Ansammlung von Protoplasma mit einem Zellkern darin. Neuronen sind jedoch viel mehr als das. Wie viel mehr, konnte man erst erkennen, als die Arbeit des italienischen Histologen Camillo Golgi (Abb. 2.2) publiziert wurde. 1873 entdeckte Golgi, dass bei Einlegen von Hirngewebe in eine Silberchromat-lösung – eine Methode, die man heute als **Golgi-Färbung** bezeichnet – ein geringer Anteil der Neuronen vollständig dunkel gefärbt wird (Abb. 2.3). Das zeigte, dass der neuronale Zellkörper – also der Bereich des Neurons um den Zellkern, der bei der Nissl-Färbung sichtbar wird – tatsächlich nur einen geringen Teil der Gesamtstruktur eines Neurons darstellt. Abbildungen 2.1 und 2.3 demonstrieren, wie verschiedene histologische Färbemethoden deutlich unterschiedliche Ansichten desselben Gewebes liefern können. Heute ist die Neurohistologie weiterhin ein aktives Gebiet der Neurowissenschaft, und hier gilt das Credo: „*The gain in brain is mainly in the stain*“ („Der Wissenszuwachs beim Gehirn ist vor allem eine Frage der Färbemethode“).

Die Golgi-Färbung zeigt, dass Neuronen aus mindestens zwei unterscheidbaren Teilen bestehen: einer Zentralregion, die den Zellkern enthält, und zahlreichen dünnen Schläuchen, die von der Zentralregion abgehen. Für den kugelförmigen Bereich mit dem Zellkern gibt es verschiedene Bezeichnungen, die gleichbedeutend verwendet werden: **Zellkörper**, **Soma** (Plural: Somata) und **Perikaryon** (Plural: Perikarya). Die dünnen Schläuche, die vom Soma ausgehen, bezeichnet man als **Neuriten**. Sie umfassen zwei Typen: **Axone** und **Dendriten** (Abb. 2.4).

Vom Zellkörper geht normalerweise ein einziges Axon ab. Das Axon besitzt auf seiner gesamten Länge einen einheitlichen Durchmesser, und wenn es sich verzweigt, bilden die Zweige im Allgemeinen fast einen rechten Winkel zueinander. Da sich Axone im Körper über große Entfernungen erstrecken können (einen Meter oder mehr), erkannten die Histologen, dass Axone als „Drähte“ wirken müssen, die die Ausgangssignale der Neuronen weiterleiten. Dendriten erstrecken sich hingegen selten über eine Länge von mehr als 2 mm. Vom Zellkörper gehen viele Dendriten ab; sie verzün-



2.3 Nach Golgi gefärbte Neuronen. (Hubel, 1988, S. 126.)



2.4 Die grundlegenden Bestandteile eines Neurons.

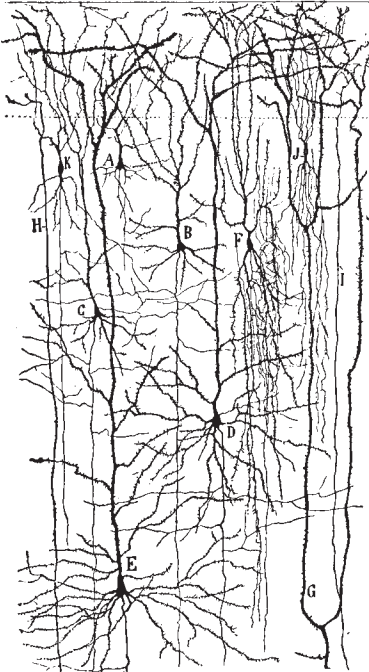
gen sich im Allgemeinen zu einer feinen Spitze. Schon die Histologen in früherer Zeit erkannten, dass Dendriten als Antennen des Neurons wirken müssen, die hereinkommende Signale aufnehmen, da sie in Kontakt mit vielen Axonen stehen.

Der Beitrag von Cajal

Golgi erfand die Färbung, aber es war ein Zeitgenosse von Golgi in Spanien, der sie mit größter Effektivität anwandte. Santiago Ramón y Cajal (Abb. 2.5) war ein begabter Histologe und Künstler, der im Jahr 1888 von Golgis Methode erfuhr. In einer Reihe bemerkenswerter Publikationen in den folgenden 25 Jahren nutzte Cajal die Golgi-Färbung, um die Verschaltung vieler Gehirnregionen zu bestimmen (Abb. 2.6). Paradoxerweise zogen Cajal und Golgi entgegengesetzte Schlussfolgerungen über die Neuronen. Golgi favorisierte die Sichtweise, dass die Neuriten von verschiedenen Zellen miteinander verschmolzen sind und ein kontinuierliches Reticulum oder Netzwerk bilden, ähnlich den Arterien und Venen des Kreislaufsystems. Nach dieser Reticulumtheorie bildet das Gehirn eine Ausnahme der Zelltheorie, die besagt, dass die einzelne Zelle die funktionelle Grundeinheit aller Gewebe von Tieren bildet. Cajal hingegen argumentierte vehement, dass die Neuriten von verschiedenen Neuronen nicht durchgehend miteinander verbunden sind und *über Kontaktstellen kommunizieren*. Diese Vorstellung, die das Neuron in die Zelltheorie einbezog, bezeichnete man als die **Neuronendoktrin**. Obwohl Golgi und Cajal sich 1906 den Nobelpreis teilten, blieben sie bis zum Schluss Rivalen.



2.5 Santiago Ramón y Cajal (1852–1934). (Finger, 1994, Abb. 3.26.)



Die wissenschaftlichen Befunde der folgenden 50 Jahre sprachen stark für die Neuronendoktrin, aber auf einen abschließenden Beweis musste man noch warten, bis in den 1950er-Jahren das Elektronenmikroskop erfunden wurde (Exkurs 2.1). Mit zunehmender Auflösungsstärke des Elektronenmikroskops war es schließlich möglich zu zeigen, dass die Neuriten von verschiedenen Neuronen nicht miteinander verbunden sind. Unser Ausgangspunkt für die Erforschung des Gehirns muss demnach das einzelne Neuron sein.

2.6 Eine von Cajals zahlreichen Zeichnungen der Verschaltung im Gehirn.

Die Buchstaben markieren die verschiedenen Elemente, die Cajal in einem Bereich der menschlichen Gehirnrinde identifiziert hat, die die Willkürbewegungen steuert. In Kapitel 14 werden wir noch mehr über diesen Teil des Gehirns erfahren. (DeFelipe, Jones, 1998, Abb. 90.)

Exkurs 2.1 Perspektive

Fortschritte in der Mikroskopie

Das menschliche Auge kann zwei Punkte nur dann voneinander unterscheiden, wenn sie mehr als einen Zehntelmillimeter ($100\ \mu\text{m}$) voneinander entfernt sind. Wir können also sagen, dass $100\ \mu\text{m}$ nahe an der *Auflösungsgrenze* für das bloße Auge liegt. Neuronen haben einen Durchmesser von etwa $20\ \mu\text{m}$, und Neuriten können sogar nur den Bruchteil eines Mikrometers dick sein. Deshalb war das Lichtmikroskop eine notwendige Entwicklung, bevor man die neuronale Struktur untersuchen konnte. Aber diese Art der Mikroskopie unterliegt einer theoretischen Grenze, die durch die Eigenschaften der Linsen und des sichtbaren Lichts bedingt ist. Mit dem normalen Lichtmikroskop liegt die Auflösungsgrenze bei $0,1\ \mu\text{m}$. Der Zwischenraum zwischen zwei Neuronen misst jedoch nur $0,02\ \mu\text{m}$ ($20\ \text{nm}$). Daher ist es kein Wunder, dass zwei ausgewiesene Wissenschaftler, Golgi und Cajal, darüber uneinig waren, ob Neuriten von einer Zelle zur nächsten durchgängig sind. Diese Frage ließ sich nicht beantworten, solange nicht das Elektronenmikroskop entwickelt worden war und bei biologischen Proben angewendet wurde. Das geschah vor etwa 70 Jahren.

Im Elektronenmikroskop dient ein Elektronenstrahl anstelle des Lichtes dazu, Bilder zu erzeugen, sodass sich das Auflösungsvermögen deutlich erhöht. Die Auflösungsgrenze für ein Elektronenmikroskop liegt bei $0,1\ \text{nm}$ – eine Million mal besser als beim bloßen Auge. Unsere Erkenntnisse über die Feinstruktur im Inneren von Neuronen – die

Ultrastruktur – stammen alle aus Untersuchungen des Gehirns mithilfe der Elektronenmikroskopie.

Heute verwendet man in Mikroskopen der neuesten technischen Entwicklungsstufe Laserstrahlen, um Gewebe zu belichten, und Computer erzeugen digitale Bilder (Abb.). Im Gegensatz zu herkömmlichen Verfahren der Licht- und Elektronenmikroskopie, bei denen eine Fixierung der Gewebe notwendig ist, ermöglichen diese Methoden den Neurowissenschaftlern zum ersten Mal, noch lebendes Hirngewebe zu betrachten.



Ein Lasermikroskop mit Computer. (Olympus)

Die Grundstruktur von Neuronen

Wie wir bereits erfahren haben, besteht das Neuron (das man auch als *Nervenzelle* bezeichnet) aus mehreren Teilen: Soma, Dendriten und Axon. Das Innere des Neurons wird von der Außenseite durch eine Grenzschicht, die *Nervenzellmembran*, getrennt. Diese liegt wie ein Zirkuszelt auf einem komplexen inneren Gerüst und verleiht jedem Teil der Zelle seine spezifische dreidimensionale Erscheinungsform. Wir wollen nun das Innere des Neurons erkunden und etwas über die Funktionen der verschiedenen Teile erfahren (Abb. 2.7).

Das Soma

Wir beginnen unseren Rundgang mit dem Soma, dem in etwa kugelförmigen Teil des Neurons. Dieser Zellkörper eines typischen Neurons hat einen Durchmesser von etwa 20 μm . Die wässrige Flüssigkeit im Inneren der Zelle, die man als **Cytosol** bezeichnet, ist eine salzige, kaliumhaltige Lösung, die von der Umgebung durch die Neuronenmembran getrennt ist. Im Soma befindet sich eine Anzahl von Strukturen, die von einer Membran umgeben sind und die man als **Organellen** bezeichnet.

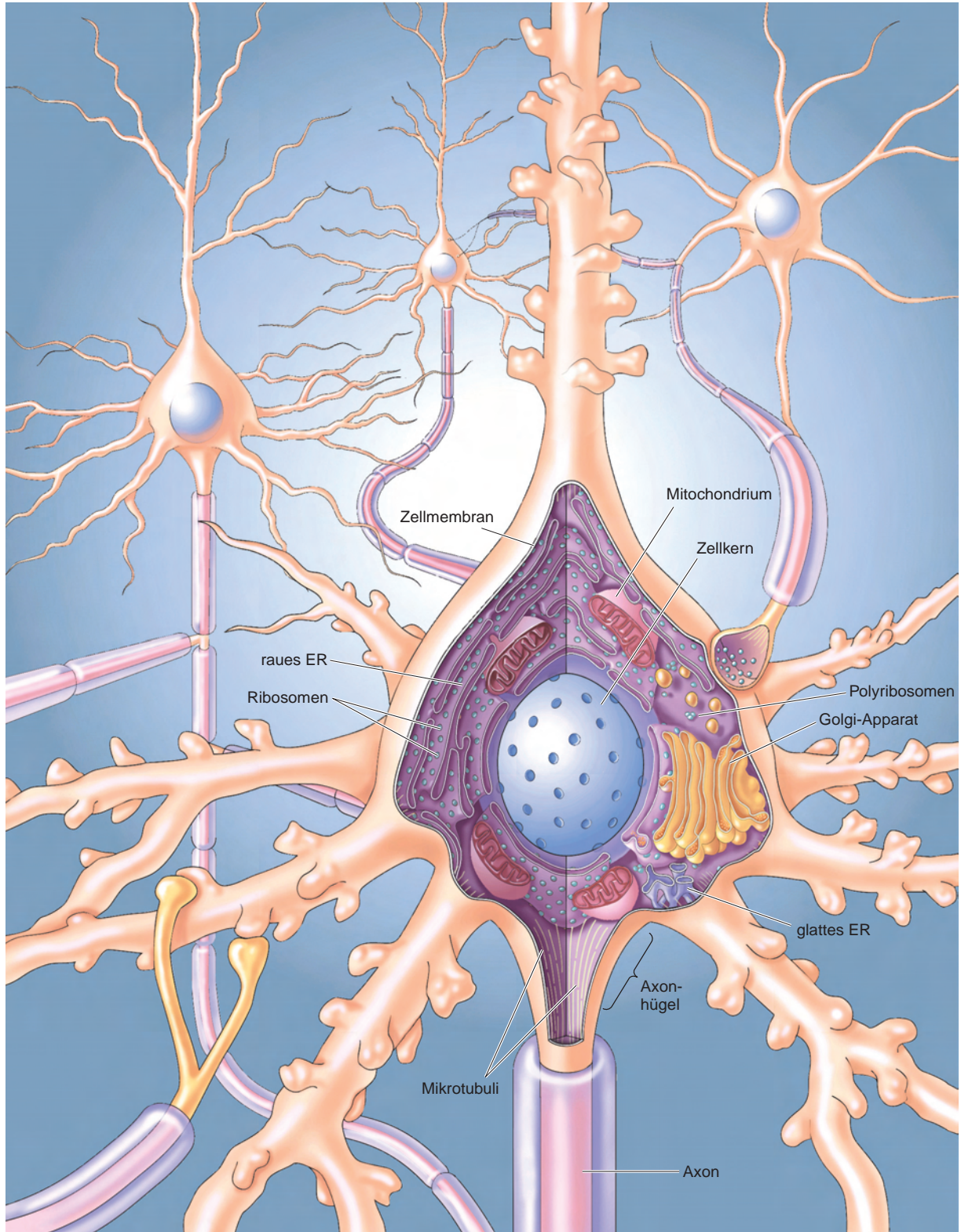
Der Zellkörper des Neurons enthält die gleichen Organellen, die in allen Tierzellen vorkommen. Am wichtigsten sind der Zellkern, das raue endoplasmatische Reticulum, das glatte endoplasmatische Reticulum, der Golgi-Apparat und die Mitochondrien. Alles, was sich innerhalb der Grenzen der Zellmembran befindet, einschließlich der Organellen, aber ohne den Zellkern, bezeichnet man insgesamt als **Cytoplasma**.

Der Zellkern Die lateinische Bezeichnung „nucleus“ bedeutet „Kern“. Der **Zellkern** einer Zelle ist kugelförmig, liegt in der Mitte und misst im Querschnitt etwa 5–10 μm . Er ist von einer Doppelmembran umgeben, die man als *Kernhülle* bezeichnet. Die Kernhülle ist von Poren durchzogen, die einen Durchmesser von 1 μm aufweisen.

Im Zellkern befinden sich die **Chromosomen**, die das genetische Material enthalten, die **DNA (Desoxyribonucleinsäure)**. Die DNA wird von den Eltern weitergegeben, und sie enthält Baupläne für den gesamten Körper. Die DNA aller Neuronen ist identisch und stimmt auch mit der DNA in den Zellen der Leber und der Niere überein. Ein Neuron unterscheidet sich von einer Leberzelle durch die spezifischen DNA-Abschnitte, die für den Aufbau der Zelle verwendet werden. Diese DNA-Abschnitte bezeichnet man als **Gene**.

Jedes Chromosom enthält ein durchgehend doppelsträngiges Band von DNA mit 2 nm Breite. Wenn man die DNA von allen 46 Chromosomen hintereinanderlegen würde, ergäbe das eine Länge von zwei Metern. Betrachtet man diese Gesamt-DNA als analog zu der Abfolge von Buchstaben, die sich in diesem Buch befinden, entsprächen die Wörter den einzelnen Genen. Gene können von 0,1 μm bis mehrere Mikrometer lang sein.

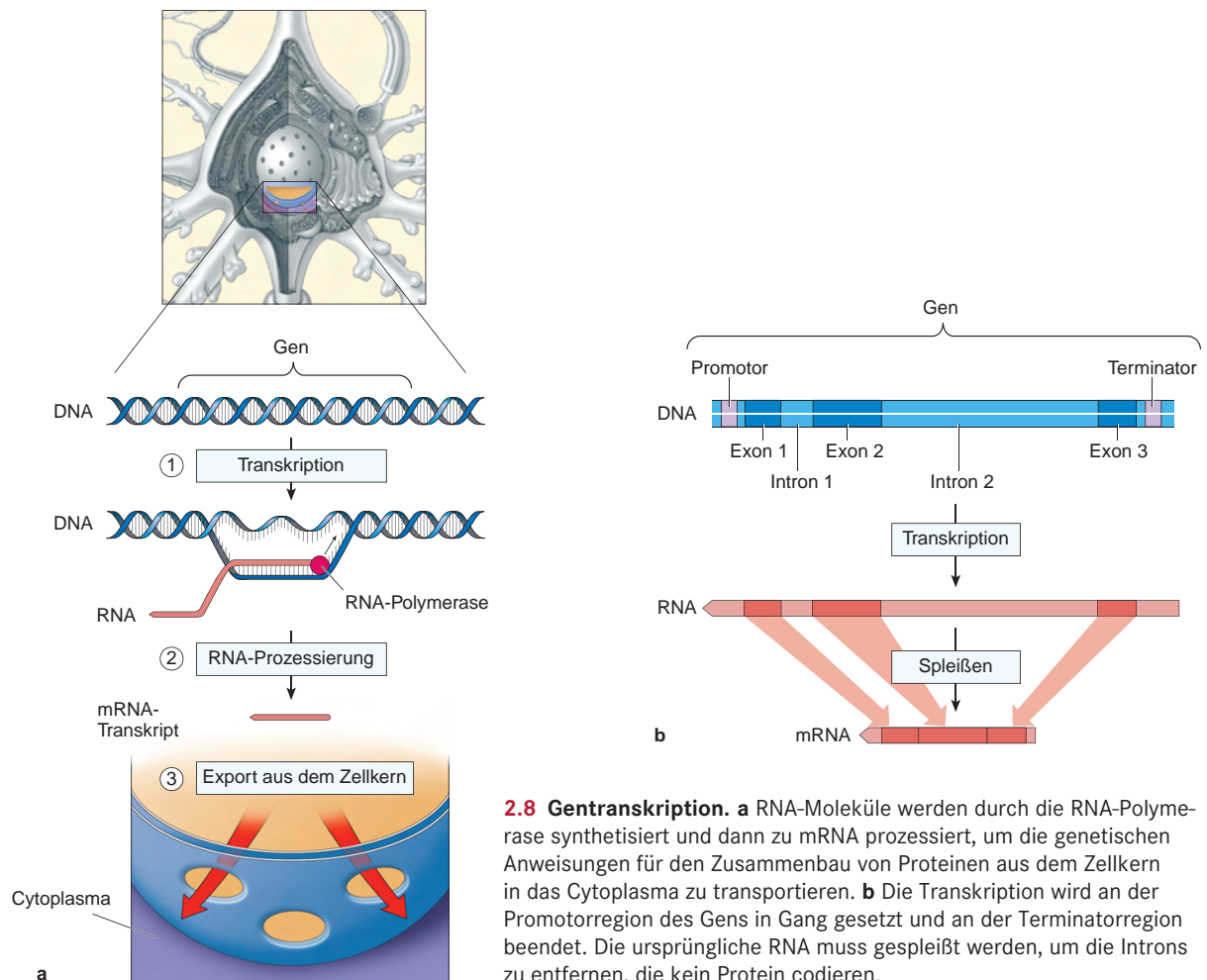
Das „Ablesen“ der DNA bezeichnet man als **Genexpression**. Das Endprodukt der Genexpression ist die Synthese von Molekülen, die man als **Proteine** bezeichnet. Diese kommen in einer großen Vielfalt von Formen und Größen vor, übernehmen viele verschiedene Funktionen und ver-



2.7 Die interne Struktur eines typischen Neurons.

leihen den Neuronen praktisch alle spezifischen Eigenschaften. Die **Proteinbiosynthese**, also der Zusammenbau von Proteinmolekülen, erfolgt im Cytoplasma. Da die DNA den Zellkern niemals verlässt, muss es eine Zwischenstufe geben, die die genetische Botschaft ins Cytoplasma und an den Ort der Proteinbiosynthese transportiert. Für diese Funktion ist ein anderes langes Molekül zuständig, das man als **Messenger-Ribonucleinsäure** (Boten-RNA, mRNA) bezeichnet. Die mRNA besteht aus vier verschiedenen Nucleotiden, die zu unterschiedlichen Sequenzen zusammengefügt werden, um eine Kette zu bilden. Die genaue Sequenz der Nucleotide in der Kette repräsentiert die Information im Gen, genauso wie die Abfolge von Buchstaben einem geschriebenen Wort den Sinn gibt.

Der Vorgang, ein Stück mRNA zusammenzufügen, das die Information eines Gens enthält, bezeichnet man als **Transkription**, und die entstehende mRNA ist das *Transkript* (Abb. 2.8a). Proteincodierende Gene werden von DNA-Abschnitten flankiert, die nicht der Codierung von Proteinen dienen, aber für die Regulierung der Transkription von Bedeutung sind. An einem Ende des Gens befindet sich der **Promotor**. Dies ist der Bereich, an



2.8 Gentranskription. **a** RNA-Moleküle werden durch die RNA-Polymerase synthetisiert und dann zu mRNA prozessiert, um die genetischen Anweisungen für den Zusammenbau von Proteinen aus dem Zellkern in das Cytoplasma zu transportieren. **b** Die Transkription wird an der Promotorregion des Gens in Gang gesetzt und an der Terminatorregion beendet. Die ursprüngliche RNA muss gespleißt werden, um die Introns zu entfernen, die kein Protein codieren.

dem das RNA-synthetisierende Enzym, die *RNA-Polymerase*, bindet, um die Transkription in Gang zu setzen. Die Bindung der Polymerase an den Promotor wird durch andere Proteine, die man als **Transkriptionsfaktoren** bezeichnet, genau reguliert. Am anderen Ende befindet sich eine DNA-Sequenz, die man als **Terminator** bezeichnet und die die RNA-Polymerase als Endpunkt der Transkription erkennt.

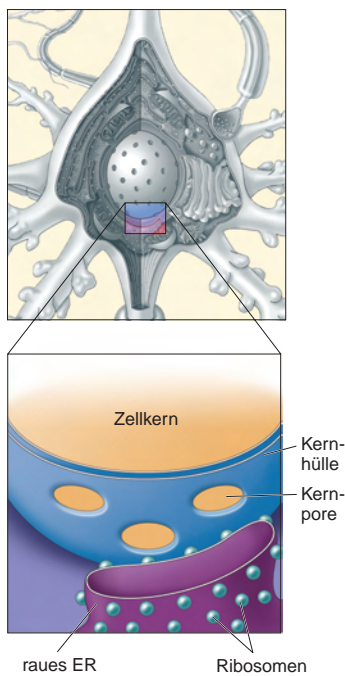
Neben den nichtcodierenden DNA-Regionen, welche die Gene flankieren, gibt es häufig weitere DNA-Abschnitte innerhalb eines Gens, die ebenfalls nicht der Proteincodierung dienen. Diese eingestreuten Regionen bezeichnet man als *Introns*, die codierenden Sequenzen als *Exons*. Das ursprüngliche Transkript enthält sowohl Introns als auch Exons. Die Introns werden jedoch durch einen Vorgang entfernt, den man als **RNA-Spleißen** bezeichnet, und die verbleibenden Exons werden miteinander verknüpft (Abb. 2.8b). Manchmal werden zusammen mit den Introns auch spezifische Exons entfernt, sodass eine „alternativ gespleißte“ mRNA entsteht, die tatsächlich ein anderes Protein codiert. Die Transkription eines einzigen Gens kann also am Ende zu mehreren unterschiedlichen mRNAs und Proteinprodukten führen.

Die mRNA-Transkripte gelangen über die Poren in der Kernhülle aus dem Zellkern heraus und wandern zu den Orten der Proteinsynthese irgendwo im Neuron. An diesen Stellen wird ein Proteinmolekül zusammengesetzt, auf sehr ähnliche Weise wie das mRNA-Molekül: durch Verknüpfung von vielen kleinen Molekülen zu einer Kette. Im Fall des Proteins sind die Bausteine **Aminosäuren**, von denen es 20 verschiedene gibt. Dieser Zusammenbau von Proteinen aus Aminosäuren bezeichnet man als **Translation**.

Die wissenschaftliche Untersuchung dieses Vorgangs, der mit der DNA im Zellkern beginnt und mit der Synthese des Proteinmoleküls in der Zelle endet, bezeichnet man als *Molekularbiologie*. Das „zentrale Dogma“ der Molekularbiologie lässt sich folgendermaßen zusammenfassen:



Ein neues Gebiet innerhalb der Neurowissenschaft ist die *molekulare Neurobiologie*. Hier nutzt man die Informationen, die in den Genen enthalten sind, um die Struktur und Funktion neuronaler Proteine zu bestimmen (Exkurs 2.2).



2.9 Raues endoplasmatisches Reticulum (raues ER).

Raues endoplasmatisches Reticulum Nicht weit vom Zellkern entfernt liegen geschlossene Membranstapel. Sie sind mit dichten kugelförmigen Strukturen besetzt, die man als **Ribosomen** bezeichnet und einen Durchmesser von etwa 25 nm haben. Die Stapel bezeichnet man als **raues endoplasmatisches Reticulum** oder **raues ER** (Abb. 2.9). Das raue ER ist in Neuronen in großer Menge vorhanden, viel mehr als in Glia- oder anderen nichtneuronalen Zellen. Wir sind dem rauen ER bereits im Zusammenhang mit einem anderen Begriff begegnet: den Nissl-Schollen. Dieses Organell lässt sich mit Farbstoffen anfärben, die Nissl vor 100 Jahren eingeführt hat.

Das raue ER ist in Neuronen ein wichtiger Ort der Proteinsynthese. RNA-Transkripte binden an die Ribosomen, und die Ribosomen übersetzen die Anweisungen, die in der mRNA enthalten sind, um ein Proteinmolekül zusammenzufügen. Ribosomen nehmen also das Rohmaterial in

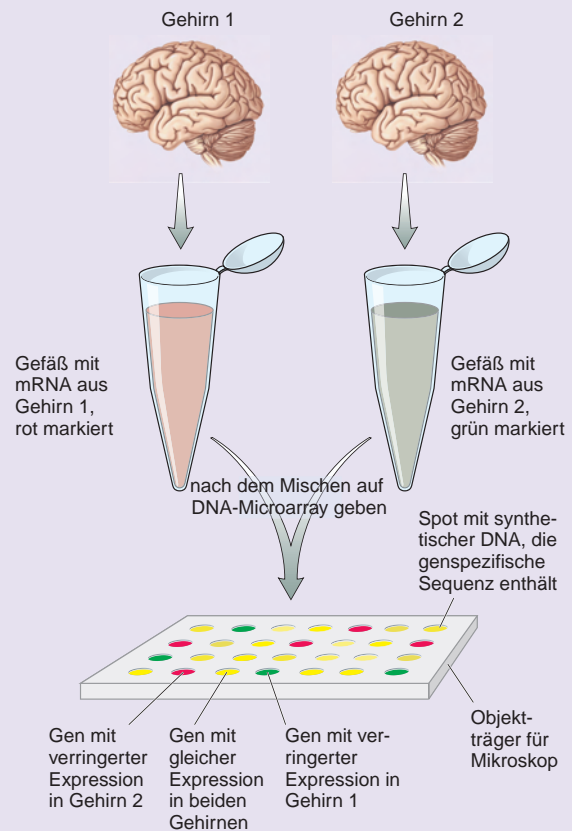
Exkurs 2.2 Fokus

Die Expression des menschlichen Verstandes im postgenomischen Zeitalter

Die Sequenzierung des menschlichen Genoms – der gesamten Länge der DNA, die die genetische Information in unseren Chromosomen umfasst – war wirklich eine außerordentliche Leistung und wurde 2003 abgeschlossen. Das Humangenomprojekt identifizierte alle ungefähr 20 000 Gene in der menschlichen DNA. Wir leben jetzt in einer Zeit, die man als „postgenomisches Zeitalter“ bezeichnet, in der also die Informationen über die in unseren Geweben exprimierten Gene dazu dienen können, Krankheiten zu diagnostizieren und zu behandeln. Neurowissenschaftler verwenden diese Informationen nun, um seit Langem offene Fragen über die biologischen Grundlagen von neurologischen und psychischen Erkrankungen anzugehen und um die Ursprünge der Individualität noch genauer zu ergründen. Der Gedankengang ist folgender: Das Gehirn ist das Produkt der Gene, die im Gehirn exprimiert werden. Unterschiede in der Genexpression zwischen einem normalen und einem erkrankten Gehirn oder einem Gehirn mit ungewöhnlichen Fähigkeiten können dabei helfen, die molekularen Grundlagen der beobachteten Symptome oder Besonderheiten zu erkennen.

Das Niveau der Genexpression wird üblicherweise definiert als die Anzahl der mRNA-Transkripte, die von verschiedenen Zellen und Geweben synthetisiert werden, um die Synthese von spezifischen Proteinen zu steuern. Die Analyse der Genexpression erfordert also eine Methode, mit der sich die relativen Mengen von unterschiedlichen mRNAs in den Gehirnen von zwei verschiedenen Gruppen von Menschen oder Tieren vergleichen lassen. Eine Möglichkeit, einen solchen Vergleich durchzuführen, ist die Verwendung von *Microarrays*. Diese werden von automatischen Maschinen erzeugt, welche Tausende von kleinen Spots aus synthetischer DNA auf einen Mikroskopobjektträger aufbringen. Jeder Spot enthält eine einzige DNA-Sequenz, die jeweils eine spezifische mRNA-Sequenz erkennt und bindet. Um die Genexpression von zwei Gehirnen zu vergleichen, beginnt man damit, von beiden Gehirnen eine mRNA-Probe zu nehmen. Die mRNA des einen Gehirns wird mit einer chemischen Markierung versehen, die grün fluoresziert, die Probe aus dem anderen Gehirn mit einer

rot fluoreszierenden Markierung. Diese Proben werden dann zu den Microarrays gegeben. Stark exprimierte Gene zeigen hell fluoreszierende Spots, und Unterschiede in der relativen Genexpression zwischen den Gehirnen werden durch Farbunterschiede in der Fluoreszenz nachgewiesen (Abb.).



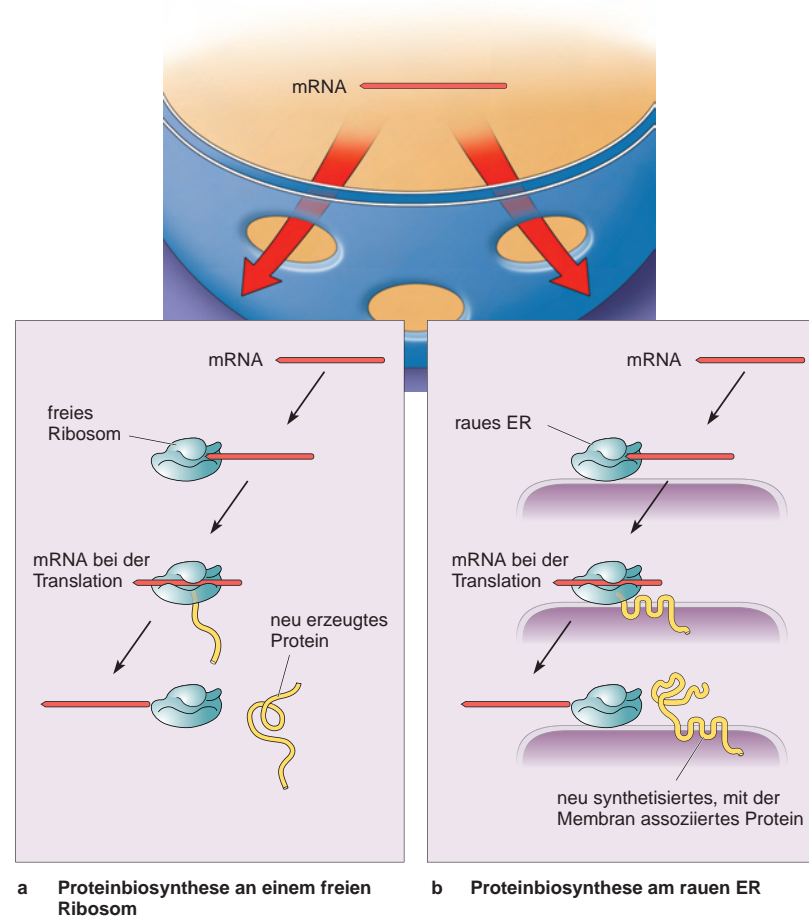
Bestimmung von Unterschieden in der Genexpression.

Form von Aminosäuren und stellen daraus Proteine her, indem sie den Bauplan verwenden, den die mRNA liefert (Abb. 2.10a).

Nicht alle Ribosomen sind am rauen ER angelagert. Viele können frei diffundieren und werden als *freie Ribosomen* bezeichnet. Mehrere freie Ribosomen können wie auf einer Schnur aufgereiht erscheinen und werden dann als **Polyribosom** bezeichnet. Die Schnur ist ein einzelner mRNA-Strang, und die assoziierten Ribosomen erzeugen daran viele Kopien desselben Proteins.

Welcher Unterschied besteht zwischen den Proteinen, die am rauhen ER und an den freien Ribosomen synthetisiert werden? Die Antwort liegt offenbar in der vorgegebenen Bestimmung des jeweiligen Proteinmoleküls. Wenn es für das Cytosol des Neurons bestimmt ist, wandert die mRNA für dieses Protein nicht an die Ribosomen des rauhen ER, sondern zu freien Ribosomen. Wenn ein Protein jedoch in die Membran der Zelle oder eines Organells eingebaut werden soll, wird es am rauhen ER synthetisiert. Während des Zusammenbaus des Proteins wird es vorwärts und rückwärts durch die Membran des rauhen ER gefädelt, wo es festgehalten wird (Abb. 2.10b). Es ist nicht verwunderlich, dass Neuronen so gut mit rauem ER ausgestattet sind, da es spezielle Membranproteine sind, die diesen Zellen ihre bemerkenswerten Fähigkeiten zur Informationsverarbeitung verleihen.

Das glatte endoplasmatische Reticulum und der Golgi-Apparat Das übrige Cytosol im Soma ist mit Stapeln von Membranorganellen ausgefüllt, die im Wesentlichen so aussehen wie das raue ER mit den Ribosomen. Darum bezeichnet man sie als **glattes endoplasmatisches Reticulum** oder **glattes ER**. Das glatte ER ist eigentlich aber recht heterogen und erfüllt an verschiedenen Orten unterschiedliche Aufgaben. Ein Teil des glatten ER geht in das raue ER über. Deshalb nimmt man an, dass es sich um den Bereich handelt, wo die Proteine, die aus der Membran herausragen, ord-



2.10 Proteinbiosynthese an einem freien Ribosom und am rauhen ER.

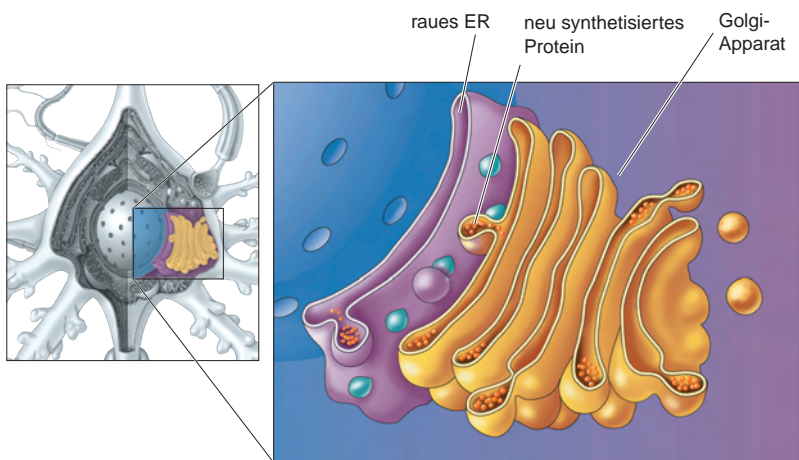
Boten-RNA (mRNA) bindet an ein Ribosom und startet die Proteinsynthese. **a** Proteine, die an freien Ribosomen synthetisiert werden, sind für das Cytosol bestimmt. **b** Proteine, die am rauhen ER synthetisiert werden, sollen in eine Membran eingeschlossen oder in eine Membran eingebaut werden. Mit Membranen assoziierte Proteine werden in die Membran eingefügt, während sie zusammengebaut werden.

nungsgemäß gefaltet werden und dadurch ihre dreidimensionale Struktur erhalten. Andere Arten des glatten ER besitzen für die Prozessierung von Proteinmolekülen keine direkte Funktion, sondern regulieren stattdessen die internen Konzentrationen bestimmter Substanzen wie etwa Calcium. (Dieses Organell ist in Muskelzellen besonders ausgeprägt, wie wir in Kapitel 13 feststellen werden.)

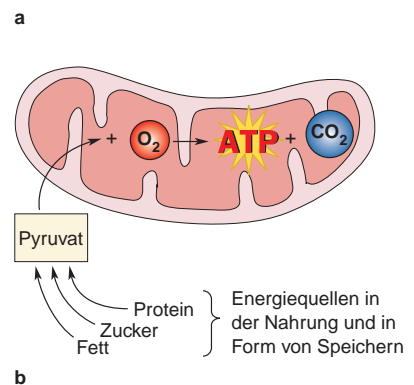
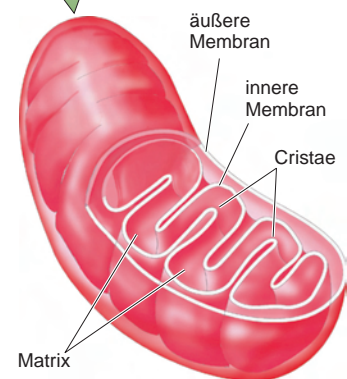
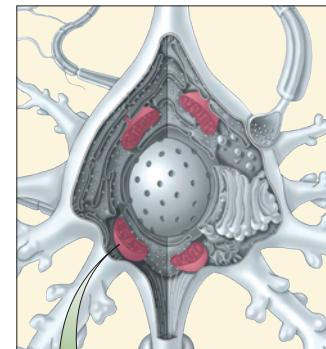
Der Stapel aus von einer Membran umgebenen Scheiben im Soma, der am weitesten vom Zellkern entfernt liegt, ist der **Golgi-Apparat** (Abb. 2.11), 1898 erstmals von Camillo Golgi beschrieben. Dies ist ein Bereich, in dem eine intensive posttranslationale chemische Prozessierung von Proteinen stattfindet. Eine wichtige Funktion des Golgi-Apparats besteht wahrscheinlich darin, bestimmte Proteine zu sortieren, die für die Freisetzung in unterschiedlichen Bereichen des Neurons bestimmt sind, wie etwa im Axon oder in den Dendriten.

Das Mitochondrium Ein weiteres sehr häufig vorkommendes Organell im Soma ist das Mitochondrium (Plural: Mitochondrien). In Neuronen sind diese wurstförmigen Strukturen etwa 1 μm lang. Unterhalb der äußeren Membran liegt die innere Membran mit vielen Einfaltungen, die man als *Cristae* (Singular: Crista) bezeichnet. Zwischen den Cristae befindet sich ein innerer Bereich, die sogenannte *Matrix* (Abb. 2.12a).

Mitochondrien sind der Ort der *Zellatmung* (Abb. 2.12b). Wenn ein Mitochondrium „einatmet“, nimmt es Pyruvat (das aus Zuckern, abgebauten Proteinen und Fetten stammt) und Sauerstoff auf, die beide im Cytosol diffundieren. Im inneren Kompartiment des Mitochondriums tritt das Pyruvat in eine komplexe Abfolge biochemischer Reaktionen ein, die man als *Krebs-Zyklus* bezeichnet, nach dem deutsch-britischen Wissenschaftler Hans Krebs, der diesen Zyklus erstmals 1937 postulierte. Die biochemischen Produkte des Krebs-Zyklus liefern Energie, die in einer weiteren Abfolge von Reaktionen innerhalb der Cristae (in der sogenannten Atmungskette) dazu führt, dass an Adenosindiphosphat (ADP) eine Phosphatgruppe angehängt wird, wobei **Adenosintriphosphat (ATP)** als zelluläre Energiequelle



2.11 Der Golgi-Apparat. Dieses komplexe Organell sortiert neu synthetisierte Proteine für die Freisetzung an den geeigneten Stellen im Neuron.



2.12 Die Funktion der Mitochondrien. **a** Bestandteile eines Mitochondriums. **b** Zellatmung. ATP ist die Energiewährung, die in den Neuronen biochemische Reaktionen antreibt.

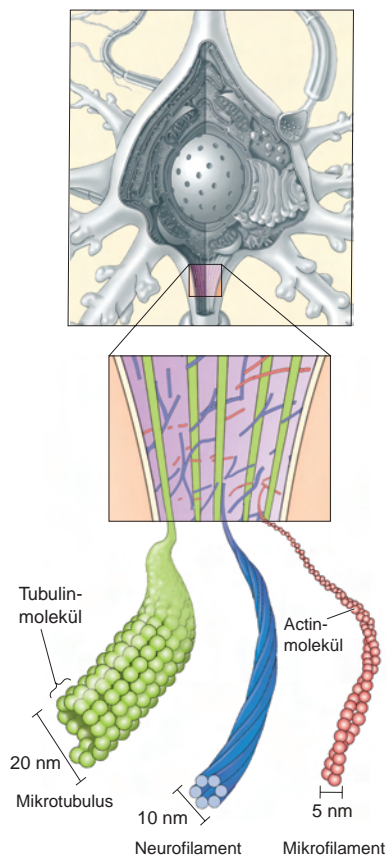
entsteht. Wenn das Mitochondrium „ausatmet“, werden für jedes aufgenommene Pyruvatmolekül 17 ATP-Moleküle freigesetzt.

ATP ist die Energiewährung der Zelle Die chemische Energie, die in ATP gespeichert ist, dient dazu, die meisten chemischen Reaktionen des Neurons anzutreiben. So nutzen beispielsweise spezielle Proteine in der Nervenzellmembran die Energie, die durch den Abbau von ATP zu ADP freigesetzt wird, um bestimmte Substanzen quer zur Membran zu pumpen und zwischen dem Innenraum und der Umgebung des Neurons Konzentrationsunterschiede aufzubauen (Kapitel 3).

Die Nervenzellmembran

Die **Zellmembran** dient als Barriere, die das Cytoplasma innerhalb des Neurons umgibt und bestimmte Substanzen ausschließt, die in der Flüssigkeit um das Neuron herum vorhanden sind. Die Membran ist etwa 5 nm dick und mit Proteinen besetzt. Wie bereits erwähnt, pumpen einige der mit der Membran assoziierten Proteine Substanzen von innen nach außen. Andere bilden Kanäle, die regulieren, welche Substanzen in das Innere des Neurons gelangen dürfen. Ein wichtiges Merkmal von Neuronen besteht darin, dass die Proteinzusammensetzung der Membran variiert, abhängig davon, ob es sich um das Soma, die Dendriten oder das Axon handelt.

Die Funktionen der Neuronen kann man nicht verstehen, ohne die Struktur und die Funktion der Membran und ihrer assoziierten Proteine verstanden zu haben. Dieses Thema ist so wichtig, dass sich die folgenden vier Kapitel zu einem großen Teil damit beschäftigen, wie die Membran Neuronen mit der bemerkenswerten Fähigkeit ausstatten, überall im Gehirn und im Körper elektrische Signale weiterleiten zu können.



2.13 Bestandteile des Cytoskeletts. Die Anordnung der Mikrotubuli, Neurofilamente und Mikrofilamente verleiht dem Neuron seine charakteristische Form.

Das Cytoskelett

Weiter oben haben wir einmal die Neuronenmembran mit einem Zirkuszelt verglichen, das über ein inneres Gerüst gespannt wurde. Dieses Gerüst bezeichnet man als **Cytoskelett**; es verleiht dem Neuron seine charakteristische Form. Die „Knochen“ des Cytoskeletts sind Mikrotubuli, Mikrofilamente und Neurofilamente (Abb. 2.13). Die Analogie mit einem Gerüst bedeutet nicht, dass das Cytoskelett statisch ist. Im Gegenteil, Elemente des Cytoskeletts werden dynamisch reguliert und befinden sich wohl kontinuierlich in Bewegung. Ihre Neuronen winden sich wahrscheinlich in Ihrem Kopf herum, während Sie diesen Satz lesen.

Mikrotubuli Mit einem Durchmesser von 20 nm sind **Mikrotubuli** recht groß und verlaufen in Längsrichtung der Neuriten. Ein Mikrotubulus erscheint als gerades, dickwandiges Rohr. Die Wand des Rohres setzt sich aus kleineren Strängen zusammen, die sich wie ein Seil um einen hohlen Kern wickeln. Jeder der kleineren Stränge besteht aus dem Protein *Tubulin*. Ein einzelnes Tubulinmolekül ist klein und kugelförmig, und der Strang besteht aus Tubulinmolekülen, die wie Perlen auf einer Schnur aufgereiht sind. Der Vorgang der Verknüpfung kleiner Proteine, um einen langen Strang zu bilden, bezeichnet man als *Polymerisierung*, den entstehenden Strang als

Polymer. Durch verschiedene Signale innerhalb des Neurons können Polymerisierung und Depolymerisierung von Mikrotubuli und damit auch die Form eines Neurons reguliert werden.

Eine Klasse von Proteinen, die an der Regulierung des Zusammenbaus und der Funktion der Mikrotubuli mitwirken, sind die *Mikrotubuli-assoziierten Proteine* (MAP). Neben anderen Funktionen (von denen noch viele unbekannt sind) verankern die MAP die Mikrotubuli untereinander und mit anderen Bestandteilen des Neurons. Pathologische Veränderungen in einem axonalen MAP namens *Tau* wurden mit der Demenz in Verbindung gebracht, die bei der Alzheimer-Krankheit auftritt (Exkurs 2.3).

Mikrofilamente Mit einem Durchmesser von nur 5 nm besitzen **Mikrofilamente** dieselbe Dicke wie eine Zellmembran. Sie kommen überall in einem Neuron vor, sind aber in den Neuriten besonders zahlreich. Mikrofilamente bestehen aus zwei umeinander gewundenen dünnen Strängen, die wiederum Polymere des Proteins *Actin* sind. Actin ist in allen Zelltypen und auch in den Neuronen eines der häufigsten Proteine. Wahrscheinlich ist es bei Veränderungen der Zellform von Bedeutung. Tatsächlich wirken Actinfilamente entscheidend beim Mechanismus der Muskelkontraktion mit (Kapitel 13).

Wie Mikrotubuli werden auch Mikrofilamente ständig auf- und wieder abgebaut, und dieser Prozess wird durch Signale im Neuron reguliert. Mikrofilamente verlaufen nicht nur wie die Mikrotubuli in Längsrichtung im Inneren von Neuriten, sondern sind auch eng mit der Membran assoziiert. Sie sind durch Befestigung an einem Netzwerk von faserförmigen Proteinen, das die Innenseite der Membran wie ein Spinnennetz bedeckt, in der Membran verankert.

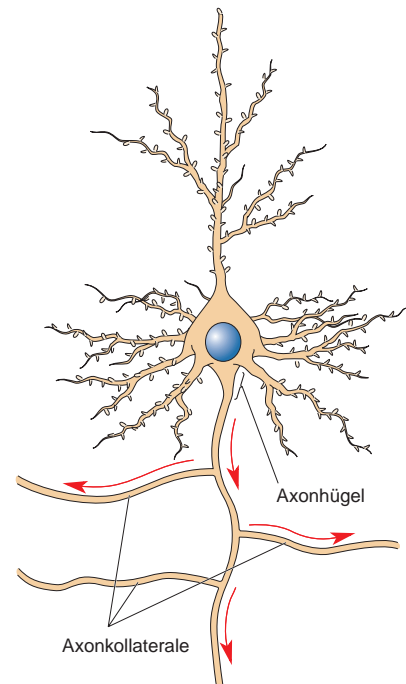
Neurofilamente Mit einem Durchmesser von 10 nm besitzen **Neurofilamente** eine mittlere Größe zwischen Mikrotubuli und Mikrofilamenten. Sie kommen in allen Körperzellen als *Intermediärfilamente* vor; nur in den Neuronen bezeichnet man sie als Neurofilamente. Die verschiedenen Bezeichnungen sollen auf geringfügige Strukturunterschiede zwischen den einzelnen Geweben hinweisen. Ein Beispiel für ein Intermediärfilament aus einem anderen Gewebe ist Keratin, das in gebündelter Form die Haare bildet.

Das Axon

Bisher haben wir das Soma, die Organellen, die Membran und das Cytoskelett betrachtet. Keine dieser Strukturen kommt jedoch nur bei Neuronen vor, sondern in allen Zellen unseres Körpers. Dagegen ist das Axon eine Struktur, die es nur bei Neuronen gibt und die für die Informationsübertragung im Nervensystem über Entfernungen hinweg hochgradig spezialisiert ist.

Das Axon beginnt in einem Bereich, den man als **Axonhügel** bezeichnet. Dieser verjüngt sich und bildet so den eigentlichen ersten Abschnitt des Axons (Abb. 2.14). Das Axon unterscheidet sich vom Soma durch zwei Besonderheiten:

1. Das raue ER erstreckt sich nicht in das Axon, und es gibt dort nur wenige oder gar keine freien Ribosomen.
2. Die Proteinzusammensetzung der Axonmembran ist grundlegend anders als die der Somamembran.



2.14 Das Axon und die Axonkollaterale. Das Axon wirkt als „Telefonleitung“, um elektrische Impulse an entfernt liegende Orte zu senden. Die Pfeile geben die Richtung des Informationsflusses an.

Exkurs 2.3  Perspektive**Die Alzheimer-Krankheit und das neuronale Cytoskelett**

Die Neuriten sind die auffälligsten Strukturmerkmale eines Neurons. Ihre hoch entwickelten Verzweigungsmuster, die für die Informationsverarbeitung von entscheidender Bedeutung sind, spiegeln die Organisation des zugrunde liegenden Cytoskeletts wider. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass es zu einem katastrophalen Verlust der Gehirnfunktion kommen kann, wenn das Cytoskelett von Neuronen zerstört wird. Ein Beispiel dafür ist die *Alzheimer-Krankheit*. Eines ihrer kennzeichnenden Merkmale ist die Zerstörung des Cytoskeletts der Neuronen in der Hirnrinde, einer Gehirnregion, die für die kognitiven Funktionen entscheidend ist. Der deutsche Mediziner A. Alzheimer hat diese Erkrankung und die zugrunde liegende pathologische Veränderung des Gehirns erstmals im Jahr 1907 in einem Artikel mit dem Titel *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde* beschrieben. Im Folgenden einige Auszüge:

Eine Frau von 51 Jahren zeigte als erste auffällige Krankheitserscheinung Eifersuchtsideen gegen den Mann. Bald machte sich eine rasch zunehmende Gedächtnisschwäche bemerkbar, sie fand sich in ihrer Wohnung nicht mehr zurecht, schleppte die Gegenstände hin und her, versteckte sie, zuweilen glaubte sie, man wolle sie umbringen, und begann laut zu schreien.

In der Anstalt trug ihr ganzes Gebaren den Stempel völliger Ratlosigkeit. Sie ist zeitlich und örtlich gänzlich desorientiert. Gelegentlich macht sie Äußerungen, dass sie alles nicht verstehe, sich nicht auskenne. Den Arzt begrüßt sie bald wie einen Besuch und entschuldigt sich, dass sie mit ihrer Arbeit nicht fertig sei, bald schreit sie laut, er wolle sie schneiden, oder sie weist ihn voller Entrüstung mit Redensarten weg, welche andeuten, dass sie von ihm etwas gegen ihre Frauenehre befürchtet. Zeitweilig ist sie völlig delirant, schleppt ihre Bettstücke umher, ruft ihren Mann und ihre Tochter und scheint Gehörshalluzinationen zu haben. Oft schreit sie viele Stunden lang mit gräßlicher Stimme.

[...] die allgemeine Verblödung [macht] Fortschritte. Nach 4 1/2 jähriger Krankheitsdauer tritt der Tod ein. Die Kranke war schließlich völlig stumpf, mit angezogenen Beinen zu Bett gelegen ...

Nach dem Tod der Frau untersuchte Alzheimer ihr Gehirn unter dem Mikroskop. Er machte besonders Notizen über Ver-

änderungen der „Neurofibrillen“. Dies sind Bestandteile des Cytoskeletts, die sich mit einer Silberlösung färben lassen.

An Präparaten, die mit der Bielschowskyschen Silbermethode angefertigt sind, zeigen sich sehr merkwürdige Veränderungen der Neurofibrillen. Im Innern einer im übrigen noch normal erscheinenden Zelle treten zunächst eine oder einige Fibrillen durch ihre besondere Dicke und besondere Imprägnierbarkeit stark hervor. Im weiteren Verlauf zeigen sich dann viele nebeneinander verlaufende Fibrillen in der gleichen Weise verändert. Dann legen sie sich zu dichten Bündeln zusammen und treten allmählich an die Oberfläche der Zelle. Schließlich zerfällt der Kern und die Zelle, und nur ein aufgeknäueltes Bündel von Fibrillen zeigt den Ort, an dem früher eine Ganglienzelle gelegen hat.

Da sich diese Fibrillen mit anderen Farbstoffen färben lassen als normale Neurofibrillen, muß eine chemische Umwandlung der Fibrillensubstanz stattgefunden haben. Diese dürfte wohl die Ursache sein, daß die Fibrillen den Untergang der Zelle überdauern. Die Umwandlung der Fibrillen scheint Hand in Hand zu gehen mit der Einlagerung eines noch nicht näher erforschten pathologischen Stoffwechselproduktes in die Ganglienzelle. Etwa 1/4 bis 1/3 aller Ganglienzellen der Hirnrinde zeigt solche Veränderungen. Zahlreiche Ganglienzellen, besonders in den oberen Zellschichten, sind ganz verschwunden. (Alzheimer, 1907, S. 146–148.)

Die Schwere der Demenz bei der Alzheimer-Krankheit korreliert gut mit der Anzahl und Verteilung der sogenannten *Neurofibrillenbündel*, den „Grabsteinen“ toter und absterbender Neuronen (Abb. A). Tatsächlich verursacht die Bildung dieser Fibrillen in der Hirnrinde mit großer Wahrscheinlichkeit die Symptome der Krankheit, wie schon Alzheimer spekulierte. Im Elektronenmikroskop lässt sich zeigen, dass *gepaarte helikale Filamente*, also lange faserförmige Proteine, die wie die Stränge eines Seils miteinander verflochten sind, die Hauptbestandteile der Fibrillen ausmachen (Abb. B). Man weiß heute, dass diese Filamente aus dem Mikrotubuli-assoziierten Protein *Tau* bestehen.

Tau fungiert normalerweise als Brücke zwischen den Mikrotubuli in den Axonen und bewirkt, dass diese gerade und parallel zueinander verlaufen. Bei der Alzheimer-Krankheit löst sich Tau von den Mikrotubuli ab und akkumuliert

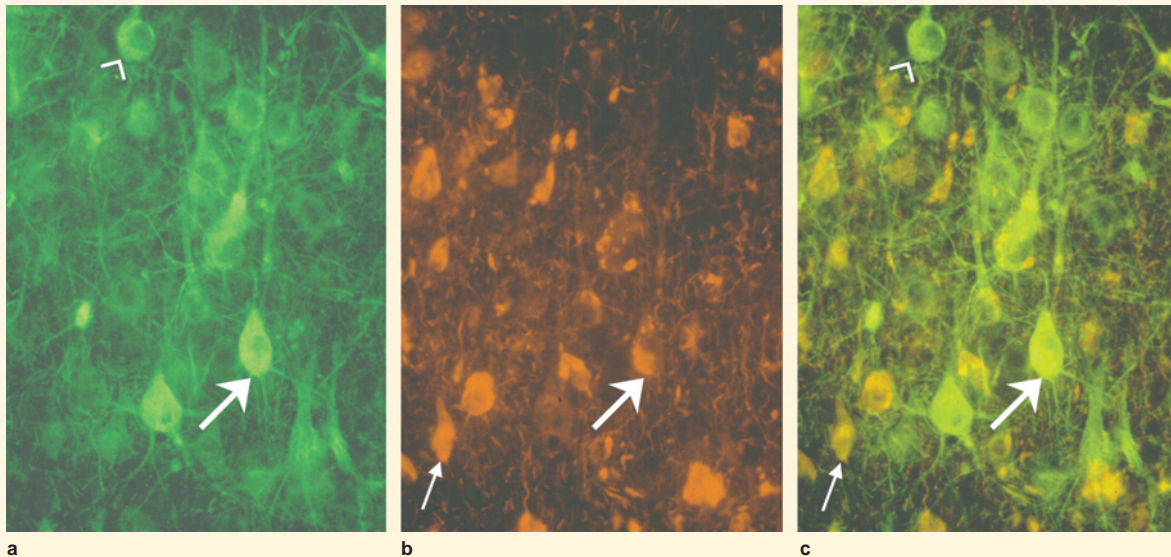
Diese Strukturunterschiede bedingen die jeweiligen Funktionen. Da es keine Ribosomen gibt, erfolgt im Axon auch keine Proteinbiosynthese. Das bedeutet, dass alle Proteine im Axon aus dem Soma stammen müssen. Und es sind die spezifischen Proteine in der Axonmembran, die es ermöglichen, dass das Axon als „Telefonleitung“ fungiert, die Informationen über große Entfernungen sendet.

Axone können von weniger als einem Millimeter bis über einen Meter lang sein. Sie verzweigen sich häufig, diese Verzweigungen bezeichnet man

im Soma. Diese Zerstörung des Cytoskeletts führt dazu, dass die Axone verkümmern und dadurch der normale Informationsfluss in betroffenen Neuronen beeinträchtigt ist.

Was führt zur Veränderung von Tau? Hier gilt die Aufmerksamkeit einem weiteren Protein, das im Gehirn von Alzheimerpatienten akkumuliert und das man als *Amyloid* bezeichnet. Auf dem Gebiet der Alzheimerforschung gibt es sehr schnelle Fortschritte, aber heute herrscht der Konsens,

das die anormale Freisetzung des Amyloids durch die Neuronen der erste Schritt des Vorgangs ist, bei dem es zur Bildung der Neurofibrillenbündel und Demenz kommt. Neueste Hoffnungen auf therapeutische Maßnahmen betreffen Verfahren, mit denen die Amyloidablagerungen im Gehirn verringert werden. Die Entwicklung einer wirksamen Therapie ist dringend geboten: Allein in den USA sind über vier Millionen Menschen von dieser folgenschweren Krankheit betroffen.



A Neuronen in einem menschlichen Gehirn mit Alzheimer-Krankheit. Normale Neuronen enthalten Neurofilamente, aber keine Neurofibrillenbündel. **a** Hirngewebe, gefärbt mit einer Methode, durch die neuronale Filamente grün fluoreszieren und so lebende Neuronen sichtbar machen. **b** Dieselbe Region des Gehirns, dieses Mal so gefärbt, dass das Vorhandensein von Tau in den Neurofibrillenbündeln durch rote Fluoreszenz angezeigt wird. **c** Überlagerung der Bilder von **a** und **b**. Das mit der Pfeilspitze markierte Neuron enthält Neurofilamente, aber keine Neurofibrillenbündel, ist also gesund. Das mit dem großen Pfeil markierte Neuron besitzt Neurofilamente, zeigt aber schon eine beginnende Akkumulation von Tau und ist demnach erkrankt. Das in **b** und **c** mit dem kleinen Pfeil markierte Neuron ist abgestorben, da es keine Neurofilamente enthält. Die übrig gebliebenen Neurofibrillenbündel bilden den „Grabstein“ eines Neurons, das durch die Alzheimer-Krankheit abgetötet wurde. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. John Morrison und verändert nach Vickers et al., 1994.)



B Gepaarte helikale Filamente eines Neurofibrillenbündels. (Goedert, 1996, Abb. 2b.)

als **Axonkollaterale**. Manchmal wendet sich ein Axon auch zurück und kommuniziert mit derselben Zelle, aus der es hervorgeht, oder mit den Dendriten von Nachbarzellen. Diese Seitenäste der Axone bezeichnet man als *rekurrente Kollateralen*.

Der Durchmesser von Axonen ist unterschiedlich groß und reicht beim Menschen von unter 1 μm bis 25 μm und bis zu 1 mm beim Tintenfisch. Diese Variabilität der Axongröße ist wichtig. Wie in Kapitel 4 erklärt wird, hängt die Geschwindigkeit, mit der sich ein Signal – der *Nervenimpuls* – am

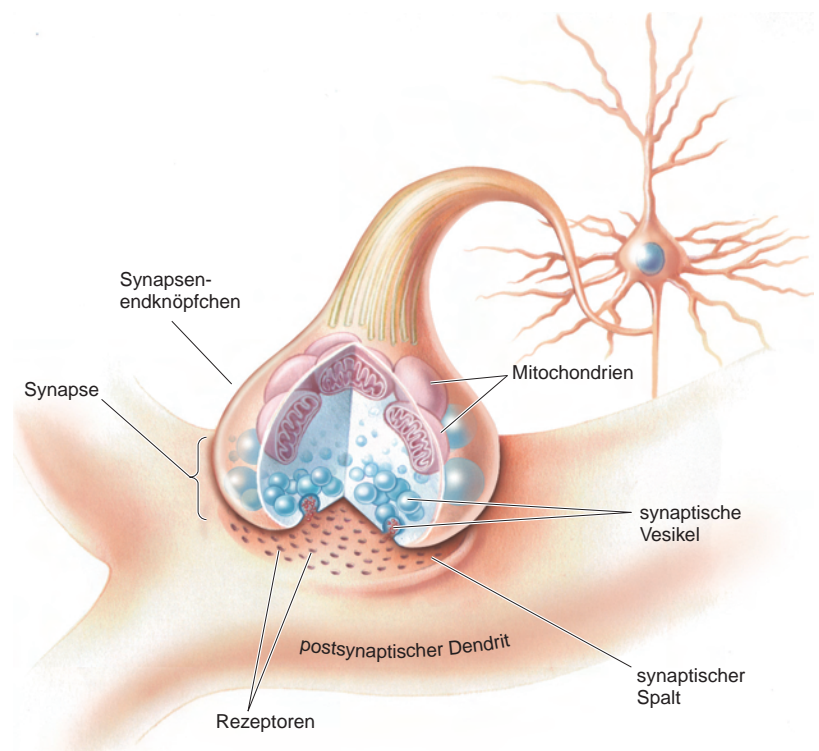
Axon entlang bewegt, vom Durchmesser des Axons ab. Je dicker das Axon, desto schneller wird der Impuls fortgeleitet.

Die Axonterminale Alle Axone besitzen einen Anfang (den Axonhügel), einen Mittelteil (das eigentliche Axon) und ein Ende. Das Ende, das normalerweise wie eine gewölbte Scheibe aussieht, bezeichnet man als **Axonterminale** oder **Synapsenendknöpfchen** (Abb. 2.15). Es ist die Stelle, an der das Axon mit anderen Neuronen (oder anderen Zellen) in Kontakt tritt und an diese Informationen überträgt. Diese Kontaktstelle bezeichnet man als Synapse. Das Wort stammt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie „eng verbunden“. Manchmal besitzen Axone viele Verzweigungen an ihren Enden, und jede Verzweigung bildet mit Dendriten oder Zellkörpern im selben Bereich Synapsen. Diese Verzweigungen bezeichnet man insgesamt als **Endbaum**. Manchmal bilden Axone auf ihrer gesamten Länge an aufgewölbten Bereichen Synapsen, setzen sich dann fort und enden woanders. Solche Aufwölbungen bezeichnet man als *boutons en passant* („Endknöpfchen im Vorübergehen“). Immer wenn ein Neuron mit einer anderen Zelle einen Synapsenkontakt herstellt, bezeichnet man das als *Innervation*.

Das Cytoplasma des Synapsenendknöpfchens unterscheidet sich von dem des übrigen Axons auf mehrfache Weise:

1. Die Mikrotubuli erstrecken sich nicht in das Synapsenendknöpfchen.
2. Das Synapsenendknöpfchen enthält zahlreiche kleine Membranbläschen, die man als **synaptische Vesikel** bezeichnet und die einen Durchmesser von 50 nm besitzen.

2.15 Das Synapsenendknöpfchen und die Synapse. Axonterminale bilden Synapsen mit den Dendriten oder Somata anderer Neuronen. Wenn an der präsynaptischen Axonterminale ein Nervenimpuls ankommt, werden aus den synaptischen Vesikeln Neurotransmittermoleküle in den synaptischen Spalt freigesetzt. Die Neurotransmitter binden dann an spezifische Rezeptorproteine und erzeugen so elektrische oder chemische Signale in der postsynaptischen Zelle.



3. Die innere Oberfläche der Membran, die zur Synapse zeigt, ist besonders dicht mit Proteinen bedeckt.
4. Das Synapsenendknöpfchen enthält zahlreiche Mitochondrien, was auf einen hohen Energiebedarf schließen lässt.

Die Synapse Kapitel 5 und 6 sind zwar vollständig dem Thema gewidmet, wie die Information an der Synapse von einem Neuron auf ein anderes übertragen wird, hier soll aber schon ein vorläufiger Überblick gegeben werden. Die Synapse besitzt zwei Seiten: *präsynaptisch* und *postsynaptisch* (Abb. 2.15). Diese Bezeichnungen geben die normale Richtung des Informationsflusses an, der von „prä“ nach „post“ verläuft. Die präsynaptische Seite besteht generell aus einem Synapsenendknöpfchen, während die postsynaptische Seite ein Dendrit oder das Soma eines anderen Neurons sein kann. Den Raum zwischen der präsynaptischen und der postsynaptischen Membran bezeichnet man als **synaptischen Spalt**. Die Informationsweitergabe von einem Neuron auf ein anderes an einer Synapse bezeichnet man als **synaptische Übertragung**.

Bei den meisten Synapsen wird die Information, die in Form von elektrischen Impulsen vom Axon übertragen wird, im Synapsenendknöpfchen in ein chemisches Signal umgewandelt, das den synaptischen Spalt überquert. An der postsynaptischen Membran wird dieses chemische Signal wieder in ein elektrisches umgewandelt. Das chemische Signal bezeichnet man als **Neurotransmitter**. Dieser wird in synaptischen Vesikeln im Synapsenendknöpfchen gespeichert und von dort freigesetzt. Verschiedene Arten von Neuronen verwenden unterschiedliche Neurotransmitter.

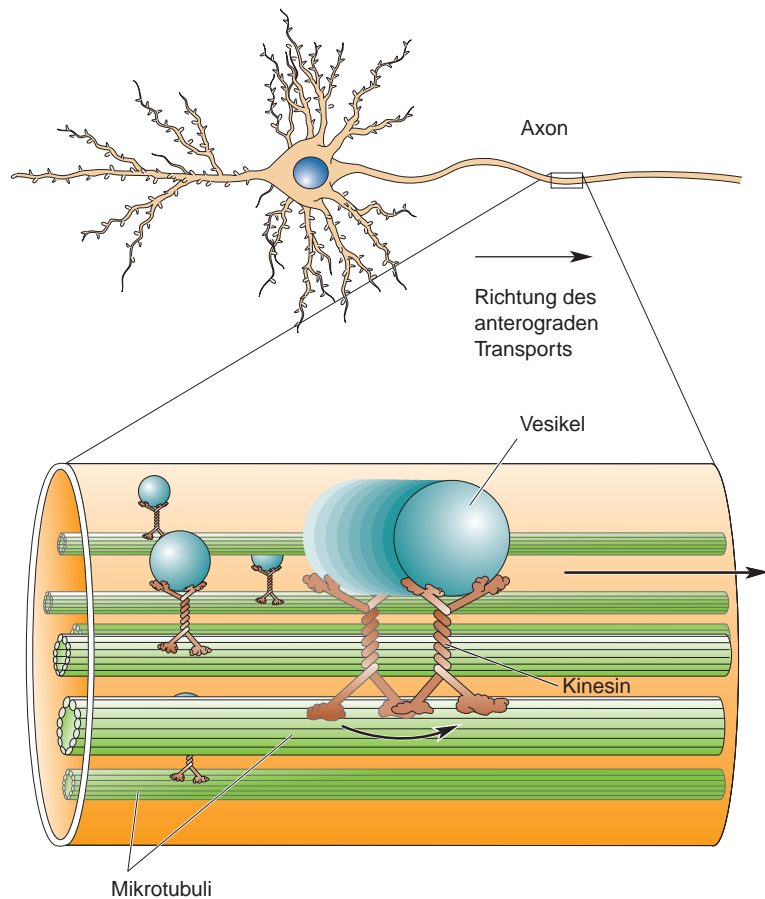
Diese Informationsumwandlung von elektrisch zu chemisch zu elektrisch ermöglicht dem Gehirn einen großen Teil seiner Rechenleistung. Eine Abwandlung dieses Vorgangs spielt beim Gedächtnis und beim Lernen eine Rolle. Eine Fehlfunktion der synaptischen Übertragung führt zu bestimmten Geistesstörungen. Die Synapse ist auch der Angriffsort für viele Toxine und die meisten psychoaktiven Drogen und Medikamente.

Axoplasmatischer Transport Wie bereits erwähnt, besteht ein besonderes Merkmal des Cytoplasmas von Axonen darin, dass Ribosomen fehlen. Da Ribosomen die Proteinfabriken der Zelle sind, bedeutet ihr Fehlen, dass die Proteine des Axons im Soma erzeugt und dann das Axon entlang „abwärts“ transportiert werden müssen. Tatsächlich konnte der englische Physiologe Augustus Waller im 19. Jahrhundert zeigen, dass Axone nicht erhalten bleiben, wenn man sie vom Körper ihrer „Mutterzelle“ trennt. Den Abbau von Axonen, der eintritt, wenn sie durchtrennt werden, bezeichnet man heute als *Waller-Degeneration*. Da dieser Vorgang mit bestimmten Färbemethoden nachweisbar ist, kann man mithilfe der Waller-Degeneration Axonverbindungen im Gehirn verfolgen.

Die Waller-Degeneration tritt auf, weil der normale Materialfluss vom Soma zum Synapsenendknöpfchen unterbrochen ist. Diese Bewegung von Material entlang des Axons bezeichnet man als **axoplasmatischen Transport**. Der amerikanische Neurobiologe Paul Weiss und seine Mitarbeiter konnten ihn in den 1940er-Jahren erstmals nachweisen. Sie stellten fest, dass sich nach dem Abbinden eines Axons mit einem Faden an der dem Soma zugewandten Axonseite Material ansammelt. Wenn man die Schlinge löste, bewegte sich das angesammelte Material wieder mit einer Rate von 1–10 mm pro Tag das Axon entlang.

Dies war eine bemerkenswerte Entdeckung, aber es war noch nicht alles. Wenn das gesamte Material allein durch diesen Mechanismus transportiert würde, müsste es bei den längsten Axonen mindestens ein halbes Jahr dauern – zu lange, um hungrige Synapsen zu versorgen. In den späten 1960er-Jahren hat man Methoden entwickelt, um Bewegungen von Proteinmolekülen das Axon entlang zum Endknöpfchen zu beobachten. Zu diesen Methoden gehört auch, in die Somata von Neuronen radioaktive Aminosäuren einzuschleusen. Zur Erinnerung: Aminosäuren sind die Bausteine von Proteinen. Die „heißen“ Aminosäuren werden zu Proteinen zusammengefügt, und das Auftreten von radioaktiven Proteinen im Synapsenendknöpfchen wurde gemessen, um die Transportgeschwindigkeit zu berechnen. Bernice Grafstein von der Rockefeller University entdeckte, dass dieser *schnelle axoplasmatische* Transport (nicht zu verwechseln mit dem *langsamen axoplasmatischen Transport*, den Weiss beschrieben hatte) mit einer Geschwindigkeit von bis zu 1 000 mm pro Tag erfolgt.

Inzwischen weiß man viel darüber, wie der axoplasmatische Transport funktioniert. Das Material wird in Vesikel eingeschlossen, die dann die Mikrotubuli des Axons entlangwandern. Die „Beine“ liefert ein Protein, das man als *Kinesin* bezeichnet, und der Vorgang wird durch ATP angetrieben (Abb. 2.16). Kinesin bewegt Material immer nur vom Soma zum



2.16 Ein Mechanismus für die Bewegung von Material über die Mikrotubuli des Axons. In membranumschlossenen Vesikeln wird das Material durch die Aktivität des Proteins Kinesin vom Soma zur Axonterminale transportiert. Kinesin wandert unter Verbrauch von ATP die Mikrotubuli entlang.

Endknöpfchen. Jede Materialbewegung in dieser Richtung bezeichnet man als **anterograden Transport**.

Neben dem anterograden Transport gibt es einen Mechanismus für die Bewegung von Material im Axon „aufwärts“, also hin zum Soma. Dieser Vorgang liefert wahrscheinlich Signale über Veränderungen des Stoffwechselbedarfs am Synapsenendknöpfchen. Eine Bewegung in dieser Richtung, von der Terminale zum Soma, bezeichnet man als **retrograden Transport**. Der molekulare Mechanismus entspricht dem des anterograden Transports, nur stammen die „Beine“ des retrograden Transports von einem anderen Protein, dem *Dynein*. Sowohl der anterograde als auch der retrograde Transportmechanismus wurden von Neurowissenschaftlern intensiv genutzt, um Verbindungen im Gehirn zu verfolgen (Exkurs 2.4).

Exkurs 2.4 Perspektive

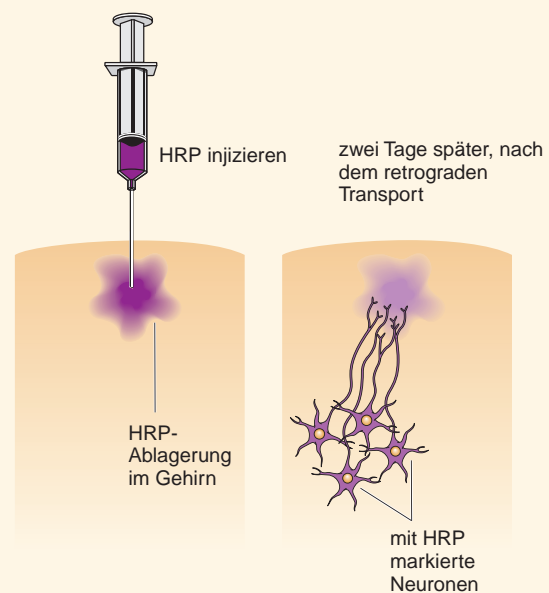
Per Anhalter mit dem retrograden Transport unterwegs

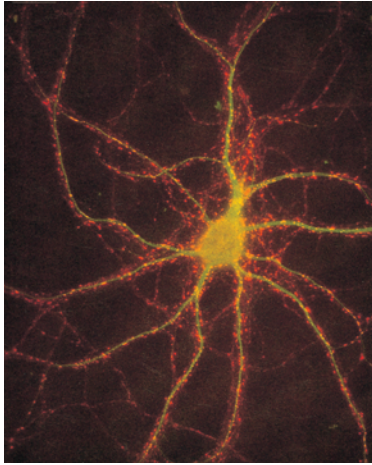
Der schnelle anterograde Transport von Proteinen in den Axonen ließ sich nachweisen, indem man radioaktive Aminosäuren in das Soma injizierte. Durch den Erfolg dieser Methode hatte man nun die Möglichkeit, Verbindungen im Gehirn unmittelbar zu verfolgen. Um beispielsweise zu bestimmen, wohin die Ganglienzellen des Auges ihre Axone aussenden, wurde in das Auge die radioaktive Aminosäure Prolin injiziert. Prolin wurde in den Somata in Proteine eingebaut, die dann in die Axonterminalen transportiert wurden. Mithilfe einer Autoradiografie ließ sich die Radioaktivität in den Axonterminalen lokalisieren und man konnte erkennen, in welchem Umfang das Auge mit dem Gehirn verbunden ist.

In der Folge entdeckten die Forscher, dass auch der retrograde Transport genutzt werden kann, um Verbindungen im Gehirn zu bestimmen. Interessanterweise wird das Enzym Meerrettichperoxidase (HRP) von Synapsenendknöpfchen leicht aufgenommen und gelangt dann über den retrograden Transport in das Soma. Um HRP in Hirngewebschnitten zu lokalisieren, wird eine chemische Reaktion angewendet. Dieses Verfahren wird häufig angewandt, um Verbindungen im Gehirn zu verfolgen (Abb.).

Einige Viren nutzen den retrograden Transport auch, um Neuronen zu infizieren. So dringt beispielsweise die oral übertragbare Form des Herpesvirus in die Axonterminalen der Lippen und des Mundes ein und wird dann in die zugehörigen Zellkörper transportiert. Hier bleibt das Virus in einem Ruhezustand, bis physischer oder emotionaler Stress auftritt (etwa bei einem ersten Rendezvous). Dann repliziert sich das Virus und kehrt an die Nervenenden zurück, wo es einen schmerzhaften Gesichtsherpes her-

vorruff. In ähnlicher Weise gelangt auch das Tollwutvirus über retrograden Transport durch Axone in der Haut in das Nervensystem. Sobald es jedoch das Soma erreicht hat, vermehrt sich das Virus unmittelbar in riesiger Zahl und tötet so seine neuronale Wirtszelle ab. Das Virus wird dann von anderen Neuronen im Nervensystem aufgenommen, und der Vorgang wiederholt sich solange immer wieder, bis das Opfer daran stirbt.





2.17 Dendriten, die synaptische Signale von den Synapsenendknöpfchen empfangen. Ein Neuron wurde zu grüner Fluoreszenz angeregt. Dafür verwendete man eine Methode, die die Verteilung eines Mikrotubuli-assoziierten Proteins anzeigt. Die Synapsenendknöpfchen fluoreszieren orangefarben, hier zeigt die Methode die Verteilung synaptischer Vesikel an. Die Axone und Zellkörper, zu denen diese Terminalen gehören, sind in dieser mikroskopischen Aufnahme nicht sichtbar. (Neuron 10 [Suppl.], 1993, Titelbild.)



2.18 Dendritische Dornfortsätze. Dargestellt ist die Nachbildung eines Dendritenabschnitts mithilfe eines Computers, erkennbar sind die unterschiedlichen Formen und Größen der Dornfortsätze. Jeder Dornfortsatz ist postsynaptisch zu einem oder zwei Synapsenendknöpfchen. (Harris, Stevens, 1989, Titelbild.)

Dendriten

Das Wort „Dendrit“ leitet sich aus dem griechischen Wort für „Baum“ ab, entsprechend der Tatsache, dass diese Neuriten den Ästen eines Baumes ähneln, die vom Soma abstehen. Die Dendriten eines einzigen Neurons in ihrer Gesamtheit nennt man **Dendritenbaum**, wobei jede Verzweigung des Baumes als *Dendritenast* bezeichnet wird. Die große Vielfalt an Formen und Größen von Dendritenbäumen dienen dazu, die Neuronen in verschiedene Gruppen einzuteilen.

Da Dendriten als Antennen des Neurons fungieren, sind sie mit Tausenden von Synapsen bedeckt (Abb. 2.17). Die Dendritenmembran unter der Synapse (die *postsynaptische Membran*) enthält zahlreiche spezialisierte Proteinmoleküle, die man als **Rezeptoren** bezeichnet; sie erkennen Neurotransmitter im synaptischen Spalt.

Die Dendriten einiger Neuronen sind mit spezialisierten Strukturen bedeckt, die man als **dendritische Dornfortsätze** bezeichnet und die bestimmte Arten synaptisch ankommender Signale empfangen. Die Dornfortsätze sehen aus wie kleine Sandsäcke für das Boxtraining, die an dem Dendriten hängen (Abb. 2.18). Die ungewöhnliche Morphologie der Dornfortsätze hat seit ihrer Entdeckung durch Cajal immer das besondere Interesse der Neurowissenschaftler geweckt. Wahrscheinlich dienen sie dazu, verschiedene biochemische Reaktionen isoliert ablaufen zu lassen, die durch bestimmte synaptische Signale aktiviert werden. Die Struktur der Dornfortsätze wird durch die Art und das Ausmaß der synaptischen Aktivität beeinflusst. In Gehirnen von Personen mit kognitiven Beeinträchtigungen hat man ungewöhnliche Veränderungen der Dornfortsätze gefunden (Exkurs 2.5). William Greenough von der University of Illinois in Urbana hat entdeckt, dass die Anzahl der Dornfortsätze während der frühen Entwicklung und im Erwachsenenalter ebenfalls empfindlich auf äußere Bedingungen reagiert.

Das Cytoplasma von Dendriten ähnelt größtenteils dem der Axone. Es ist angefüllt mit Elementen des Cytoskeletts und Mitochondrien. Der Neurowissenschaftler Oswald Steward entdeckte einen interessanten Unterschied: Er fand heraus, dass in Dendriten Polyribosomen vorkommen, häufig direkt unter Dornfortsätzen. Stewards Untersuchungen deuten darauf hin, dass die synaptische Signalübertragung in einigen Neuronen tatsächlich eine lokal begrenzte Proteinsynthese beeinflussen kann. In Kapitel 25 werden wir erfahren, dass die synaptische Regulierung der Proteinbiosynthese für die Informationsspeicherung im Gehirn von entscheidender Bedeutung ist.

Exkurs 2.5 Perspektive

Geistige Behinderungen und die dendritischen Dornfortsätze

Der hoch entwickelte Aufbau des Dendritenbaums eines Neurons spiegelt gut die Komplexität seiner synaptischen Verbindungen mit anderen Neuronen wider. Die Gehirnfunktion hängt stark von der genauen Verschaltung synaptischer Verbindungen ab, die sich während der fetalen Entwicklung bilden und im Kleinkindalter und in der Kindheit noch verfeinert werden. Daher verwundert es nicht, dass dieser hochkomplexe Entwicklungsvorgang für Störungen empfindlich ist. Man spricht von einer *geistigen Behinderung*, wenn eine Störung der Gehirnentwicklung zu unterdurchschnittlichen kognitiven Fähigkeiten führt, die das Anpassungsverhalten beeinträchtigen.

Die Anwendung standardisierter Tests zeigt, dass sich die Intelligenz im Bevölkerungsdurchschnitt in Form einer Gauß'schen Glockenkurve verteilt. Vereinbarungsgemäß setzt man den durchschnittlichen Intelligenzquotienten (IQ) bei 100 an. Etwa zwei Drittel der Gesamtbevölkerung liegen innerhalb von 15 Punkten um den Durchschnittswert (eine Standardabweichung), 95 % liegen innerhalb von 30 Punkten (zwei Standardabweichungen). Menschen mit einem Intelligenzquotienten von unter 70 betrachtet man als geistig behindert, wenn die kognitive Störung die Fähigkeit beeinträchtigt, das eigene Verhalten an die jeweiligen Lebensbedingungen anzupassen. Das betrifft 2–3 % aller Menschen.

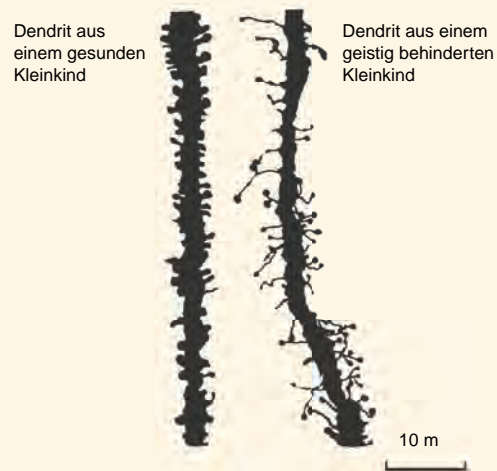
Eine geistige Behinderung kann viele Ursachen haben. Die schwersten Formen hängen mit genetischen Störungen zusammen. Ein Beispiel ist eine Erkrankung, die man als *Phenylketonurie* (PKU) bezeichnet. Die zugrunde liegende Anomalie ist ein Defekt des Leberenzym, das die in der Nahrung enthaltene Aminosäure Phenylalanin metabolisiert. Kleinkinder, die mit PKU geboren wurden, zeigen eine anormal hohe Konzentration dieser Aminosäure im Blut und im Gehirn. Wenn die Krankheit nicht behandelt wird, ist die Entwicklung des Gehirns gehemmt, und es kommt zu einer *gravierenden geistigen Behinderung*. Ein anderes Beispiel ist das *Down-Syndrom*. Es tritt dann auf, wenn der Fetus eine zusätzliche Kopie des Chromosoms 21 besitzt, das die normale Genexpression während der Gehirnentwicklung stört.

Eine zweite bekannte Ursache für eine geistige Behinderung sind Ereignisse während der Schwangerschaft und der Geburt, beispielsweise eine Infektion der Mutter mit Röteln (Rubella) oder eine Neugeborenenasphyxie (Erstickung) bei der Geburt. Eine dritte Ursache für eine geistige Behinderung ist eine ungenügende Ernährung während der Schwangerschaft, beispielsweise das *fetale Alkoholismussyndrom*, eine Entwicklungsstörung bei Kindern, die von alkoholkranken Müttern geboren werden. Eine vierte Ursache, die wahrscheinlich für die Mehrzahl der Fälle verantwortlich ist, ist die umgebungsbedingte Verarmung – das Fehlen einer gesunden Ernährung, der Sozialisierung und der sensorischen Stimulierung – während des Kleinkindalters.

Während einige Formen der geistigen Behinderung mit klar erkennbaren physischen Merkmalen einhergehen (etwa einem gehemmten Wachstum, Anomalien in der Struktur von

Kopf, Händen und Körper), zeigen sich in den meisten Fällen nur Verhaltensauffälligkeiten. Die Gehirne dieser Menschen erscheinen insgesamt normal. Wie lassen sich also die grundlegenden kognitiven Störungen erklären? Einen wichtigen Hinweis lieferten in den 1970er-Jahren die Untersuchungen von Miguel Marin-Padilla am Dartmouth-College und Dominick Purpura am Albert-Einstein-College of Medicine in New York. Sie untersuchten Gehirne von geistig behinderten Kindern mithilfe der Golgi-Färbung und entdeckten deutliche Veränderungen der Dendritenstruktur. Die Dendriten der geistig behinderten Kinder besaßen viel weniger dendritische Dornfortsätze als die gesunder Kinder, außerdem waren die vorhandenen Dornfortsätze ungewöhnlich lang und dünn (Abb.). Das Ausmaß der Veränderungen an den Dornfortsätzen korrelierte recht gut mit dem Umfang der geistigen Behinderung.

Die dendritischen Dornfortsätze sind ein wichtiges Ziel für ankommende Signale. Purpura konnte zeigen, dass die dendritischen Dornfortsätze geistig behinderter Kindern denen des normalen menschlichen Fetus ähneln. Er nahm daher an, dass die geistige Behinderung auf ein Versagen des normalen Aufbaus von Schaltkreisen im Gehirn zurückzuführen ist. In den drei Jahrzehnten seit der Publikation dieser grundlegenden Arbeiten hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die normale Entwicklung der Synapsen, einschließlich der Reifung der dendritischen Dornfortsätze, entscheidend von der Umgebung während des Kleinkindalters und der frühen Kindheit abhängt. Eine verarmte Umgebung während einer frühen „kritischen Periode“ der Entwicklung kann zu grundlegenden Veränderungen der Schaltkreise im Gehirn führen. Es gibt jedoch auch gute Nachrichten: Viele der durch Mangel verursachten Veränderungen im Gehirn lassen sich umkehren, wenn der Eingriff früh genug erfolgt. Kapitel 22 beschäftigt sich näher mit der Funktion von Erfahrungen bei der Gehirnentwicklung.



Normale und anormale Dendriten. (Purpura, 1974, Abb. 2A.)

Exkurs 2.6 Köpfe und Ideen

Gliazellen – mehr als nur der Kitt, der die Nerven zusammenhält



Von Helmut Kettenmann

Gliazellen wurden vor über 150 Jahren von Rudolf Virchow entdeckt, und mit ihrem Namen sollte auch ihre Funktion beschrieben sein: *Glia* kommt aus dem Griechischen und bedeutet Kitt; als Nerven Kitt sollten sie das Nervensystem zusammenhalten. Sie sollten der Füllstoff des Gehirns sein. Das Interesse der Neurobiologen beschränkte sich über viele Jahre nur auf pathologische Veränderungen dieser Zellen, und konzeptionell waren sie in keiner Weise in die normale Informationsverarbeitung im Zentralnervensystem eingebunden. Alle damaligen Konzepte über die Funktionen des Gehirns basierten auf einem Netzwerk von Neuronen, dessen Aktivität und Verschaltung allen Gehirnfunktionen zugrunde lag.

In den 1950er- bis 1980er-Jahren leiteten Elektrophysiologen Aktionspotenzialmuster einzelner Neuronen mit feinen Mikroelektroden ab. Dabei fanden sie auch immer wieder Zellen, die vollkommen passiv waren und ein sehr negatives Membranpotenzial aufwiesen. Diese Zellen waren Astrocyten, die ein großes Syncytium im Cortex bildeten. Ihr passives Verhalten schien zu bestätigen, dass Gliazellen an der Informationsverarbeitung im Nervensystem nicht beteiligt sind.

In meiner Diplom- und Doktorarbeit am Institut für Neurobiologie an der Universität Heidelberg bei Melitta Schachner wollte ich Motoneuronen im Rückenmark charakterisieren. Zuvor hatte ich in den USA elektrophysiologische Methoden gelernt und am Ende meines einjährigen Aufenthalts 1978 bekam ich die Gelegenheit, die Arbeitsgruppe von Phil Nelson am NIH zu besuchen. Dort hatte man dissoziierte Kulturen vom Rückenmark etabliert, in denen die physiologischen Eigenschaften und die Verschaltung von Motoneuronen beschrieben wurden. Zurück in Heidelberg begann ich 1979 mit diesen Kulturen zu arbeiten, bekam aber von einem Gastwissenschaftler im Institut den Tipp, es mit Explantatkulturen zu versuchen, die sich schneller anlegen ließen. In der Tat war die Handhabung dieser Kultur einfacher, und ich fand eine große Zahl von Zellen, die den Motoneuronen in den dissoziierten Kulturen ähnelten. Mit Mikroelektroden machte ich Ableitungen von diesen Zellen (dies war vor der Zeit der *Patch-Clamp*-Technik), und war mit der Technik auch erfolgreich, nicht jedoch mit dem Ergebnis. Die Zellen waren nicht in der

Lage, Aktionspotenziale zu generieren. Was mich jedoch verwirrte war, dass diese Zellen auf die Neurotransmitter GABA und Glutamat reagierten. Ich hatte ein Problem.

Zur selben Zeit entwickelte Ilse Sommer, ebenfalls Doktorandin bei Melitta Schachner, Antikörper zur Erkennung von Oligodendrocyten – die O1- und O4-Antikörper. Mithilfe ihrer Antikörper konnte ich zeigen, dass es sich bei den von mir untersuchten Zellen um Oligodendrocyten handelte. Dieser Befund war natürlich nicht mehr mit dem Dogma der Glia als passive Zellen vereinbar, und es dauerte eine Weile, bis allgemein akzeptiert wurde, dass Gliazellen funktionelle Neurotransmitterrezeptoren besitzen. Kurz darauf, im Jahre 1982, fanden wir – zur selben Zeit wie Harold Kimelberg in Albany – heraus, dass auch Astrocyten, die zweite Gruppe der Makrogliazellen, im Besitz von Glutamat- und GABA-Rezeptoren sind. Im Laufe der nächsten Jahre konnte meine Arbeitsgruppe und eine Zahl weiterer Labore zeigen, dass Astrocyten und Oligodendrocyten, die Makrogliazellen des zentralen Nervensystems, in der Lage sind, beinahe alle Neurotransmitterrezeptoren zu exprimieren. Damit war belegt, dass Gliazellen potenziell in der Lage sind, neuronale Aktivität zu detektieren. Dennoch war lange nicht klar, ob diese Rezeptoren eine funktionale Rolle bei der Signalübertragung im Gehirn spielen oder nur ein Epiphänomen sind.

Im Folgenden etablierte sich die Gliaforschung als ein wichtiger Zweig der Neurowissenschaften. Forschungsergebnisse der letzten Dekade, zu der auch meine Arbeitsgruppe beitragen konnte, haben bestätigt, dass Gliazellen aktive Partner der Neuronen sind und dass neuronale Aktivität eine Aktivität der Gliazellen auslösen kann.

Nur ist diese Aktivität ist nicht in Form von Aktionspotenzialen, sondern über die viel langsamere Veränderung der intrazellulären Calciumkonzentration codiert. Dies wurde erst klar, als sich in den 1980er-Jahren die bildgebenden Verfahren zur Messung der intrazellulären Calciumkonzentration ausbreiteten. Es mehrten sich die Hinweise darauf, dass Gliazellen nicht nur Signale empfangen können, sondern, dass sie auf vielfältige Art und Weise das neuronale Netzwerk beeinflussen und maßgeblich am Prozess der Informationsverarbeitung, -speicherung und -weiterleitung im Gehirn mitwirken.

Zudem deuten eine Reihe neuer Untersuchungen darauf hin, dass Astrocyten ein Kopplungsglied zwischen neuronaler Aktivität und Blutfluss sind und damit für die Interpretation von Daten aus funktioneller Kernspin-Bildgebung eine zentrale Rolle spielen.

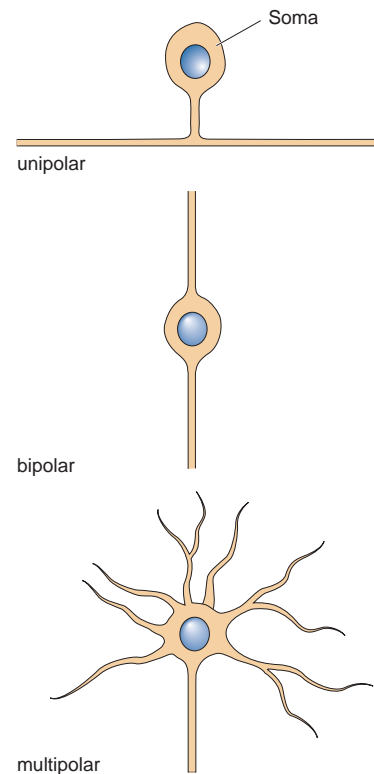
Heute gehen wir davon aus, dass Hirnaktivität eine konzertierte Aktion von Neuronen und Gliazellen ist.

Klassifizierung von Neuronen

Es ist unwahrscheinlich, dass wir jemals verstehen können, wie jedes der 100 Milliarden Neuronen im Nervensystem auf seine spezifische Weise zur Gehirnfunktion beiträgt. Was wäre jedoch, wenn es gelänge, alle Neuronen im Gehirn in eine kleine Zahl von Gruppen einzuteilen und wenn innerhalb einer Gruppe alle Neuronen auf dieselbe Weise funktionierten? Die Komplexität des Problems ließe sich dann darauf reduzieren, nur den spezifischen Beitrag jeder Gruppe herausfinden zu müssen und nicht den jeder einzelnen Zelle. Aufgrund dieser Hoffnung haben Neurowissenschaftler Schemata entwickelt, um Neuronen zu kategorisieren.

Klassifizierung aufgrund der Anzahl der Neuriten

Neuronen lassen sich anhand der Gesamtzahl der Neuriten (Axone und Dendriten) einteilen, die sich vom Soma aus erstrecken (Abb. 2.19). Ein Neuron mit einem einzigen Neuriten bezeichnet man als **unipolar**. Wenn zwei Neuriten vorhanden sind, ist die Zelle bipolar und bei drei oder mehr multipolar. Die meisten Neuronen des Gehirns sind **multipolar**.



2.19 Einteilung der Neuronen aufgrund der Anzahl ihrer Neuriten.

Klassifizierung aufgrund der Dendriten

Dendritenbäume können sich bei den verschiedenen Neuronentypen stark unterscheiden. Einige tragen so fantasievolle Bezeichnungen wie „Zellen mit zwei Blumensträußen“. Bei anderen sind die Bezeichnungen weniger auffällig, wie etwa bei den „Alpha-Zellen“. Die Systematisierung gilt häufig nur für einen bestimmten Gehirnabschnitt. So gibt es beispielsweise in der Hirnrinde (der Struktur, die direkt unter der Oberfläche des Großhirns liegt) zwei große Zellklassen (entsprechend ihrer äußeren Form): die **Sternzellen** und die **Pyramidenzellen** (Abb. 2.20).

Eine andere einfache Art zur Einteilung der Neuronen ist die Unterscheidung, ob sie Dornfortsätze tragen oder nicht. Zellen mit Dornfortsätzen bezeichnet man als „**bedornt**“, die anderen als „**unbedornt**“. Diese Einteilung anhand der Dendriten kann zu Überschneidungen führen. So sind beispielsweise in der Hirnrinde alle Pyramidenzellen bedornt, andererseits können Sternzellen bedornt oder unbedornt sein.

Klassifizierung aufgrund der Verknüpfungen

Neuronen, die Neuriten an den sensorischen Oberflächen des Körpers besitzen, etwa in der Haut oder in der Retina des Auges, liefern Informationen an das Nervensystem. Zellen mit solchen Verknüpfungen bezeichnet man als **sensorische Neuronen**. Andere Neuronen haben Axone, die mit



Sternzelle



Pyramidenzelle

2.20 Einteilung der Neuronen aufgrund der Strukturen ihrer Dendritenbäume. Sternzellen und Pyramidenzellen, die sich durch die Anordnung ihrer Dendriten unterscheiden, sind zwei Typen von Neuronen, die in der Hirnrinde vorkommen.

Muskeln Synapsen bilden und Bewegungen auslösen; diese bezeichnet man als **motorische Neuronen**. Die meisten Neuronen des Nervensystems sind jedoch nur mit anderen Neuronen verknüpft. Entsprechend dieser Einteilung bezeichnet man diese Zellen als **Interneuronen**.

Klassifizierung aufgrund der Axonlänge

Einige Neuronen besitzen lange Axone, die sich von einem Teil des Gehirns in einen anderen erstrecken; diese bezeichnet man als *Golgi-Typ-I-Neuronen* oder Projektionsneuronen. Andere Neuronen weisen kurze Axone auf, die sich nicht über die Umgebung des Zellkörpers hinaus erstrecken; diese nennt man *Golgi-Typ-II-Neuronen* oder lokale Schaltkreisneuronen. Beispielsweise haben die Pyramidenzellen in der Hirnrinde normalerweise lange Axone, die sich in andere Teile des Gehirns erstrecken und deshalb zu den Golgi-Typ-I-Neuronen gehören. Im Gegensatz dazu besitzen die Sternzellen Axone, die sich nicht über die Hirnrinde hinaus erstrecken, sodass es sich bei Sternzellen um Golgi-Typ-II-Neuronen handelt.

Klassifizierung aufgrund der Neurotransmitter

Die hier dargestellten Einteilungen basieren auf der Morphologie von Neuronen, wie sie sich bei der Golgi-Färbung zeigt. Neuere Methoden, mit denen die Neurowissenschaftler spezifische Neurotransmitter nachweisen können, führten zu einer Einteilung der Neuronen aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften. So setzen beispielsweise alle Neuronen, die die willkürlichen Bewegungen kontrollieren, an ihren Synapsen den Neurotransmitter *Acetylcholin* frei. Diese Zellen bezeichnet man daher als *cholinerg*, was darauf hinweist, dass sie diesen Neurotransmitter enthalten. Gruppen von Zellen, die einen gemeinsamen Neurotransmitter verwenden, bilden die Neurotransmittersysteme des Gehirns (Kapitel 6 und 15).

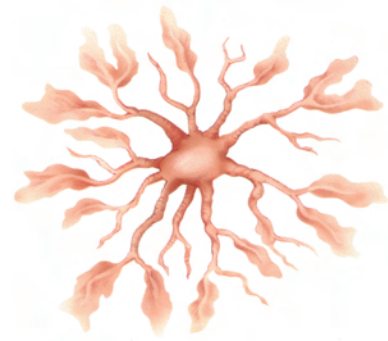
Gliazellen

Wir haben in diesem Kapitel den größten Teil unserer Aufmerksamkeit den Neuronen gewidmet. Diese Entscheidung ist zwar aufgrund des derzeitigen Erkenntnisstandes gerechtfertigt, aber einige Neurowissenschaftler betrachten die Gliazellen als die „schlafenden Giganten“ der Neurowissenschaft. Eines Tages, so vermuten sie, wird sich herausstellen, dass die Gliazellen für die Informationsverarbeitung im Gehirn viel bedeutsamer sind, als man bisher annimmt. Zurzeit deuten die Befunde jedoch darauf hin, dass die Gliazellen vor allem durch die Unterstützung der neuronalen Funktionen zur Gehirnfunktion beitragen. Gliazellen mögen zwar von untergeordneter Bedeutung sein, aber ohne sie würde das Gehirn nicht richtig funktionieren.

Astrocyten

Die häufigsten Gliazellen im Gehirn bezeichnet man als **Astrocyten** (Abb. 2.21). Diese Zellen füllen die Bereiche zwischen den Neuronen aus. Der Abstand zwischen Neuronen und Astrocyten beträgt nur 20 nm. Demzufolge beeinflussen die Astrocyten wahrscheinlich, ob ein Neurit wachsen kann oder sich zurückzieht. Und wenn es heißt, dass die Neuronen im Gehirn in einer Flüssigkeit „schwimmen“, so handelt es sich doch eher um etwas Wasser aus dem Gartenschlauch als um ein Eintauchen ins Schwimmbecken.

Eine wichtige Funktion der Astrocyten besteht darin, das chemische Milieu des *Extrazellulärraums* zu regulieren. So umhüllen Astrocyten beispielsweise die Synapsen im Gehirn und begrenzen so die Ausbreitung von freigesetzten Neurotransmittermolekülen. Spezielle Proteine in den Membranen der Astrocyten entfernen viele Neurotransmitter aktiv aus dem synaptischen Spalt. Vor Kurzem hat man überraschenderweise entdeckt, dass Astrocytenmembranen auch Rezeptoren für Neurotransmitter besitzen, die wie die Rezeptoren der Neuronen im Inneren der Gliazellen elektrische und biochemische Reaktionen auslösen können. Neben der Regulation von Neurotransmittern kontrollieren Astrocyten auch genau die extrazelluläre Konzentration mehrerer Substanzen, die die korrekte neuronale Funktion stören können. So regulieren Astrocyten beispielsweise die Konzentration von Kaliumionen in der extrazellulären Flüssigkeit.

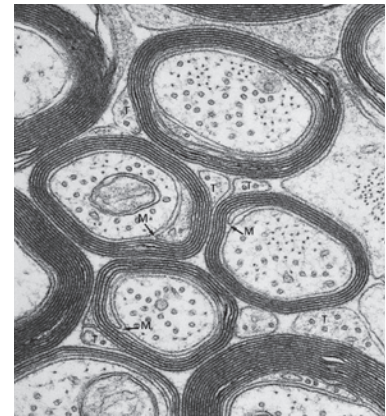


2.21 Ein Astrocyt. Astrocyten füllen den größten Teil des Raumes aus, der nicht von Neuronen und Blutgefäßen besetzt ist.

Myelinierende Gliazellen

Im Gegensatz zu den Astrocyten ist die Funktion von **Oligodendrogliazellen** oder **Schwann-Zellen** eindeutig bekannt. Diese Gliazellen bilden Schichten von Membranen, die Axone isolieren. Der Anatom Alan Peters von der Boston University, der bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung des Nervensystems Pionierarbeit geleistet hat, konnte zeigen, dass sich diese als **Myelin** bezeichnete Umhüllung um die Axone im Gehirn herumwickelt (Abb. 2.22). Da das Axon in diese spiralförmige Umhüllung wie ein Schwert in seine Scheide passt, umschreibt die Bezeichnung *Myelinscheide* sehr gut die gesamte Abdeckung. Die Scheide ist in regelmäßigen Abständen unterbrochen, sodass immer ein kurzer Abschnitt der Axonmembran freiliegt. Einen solchen Bereich bezeichnet man als **Ranvier-Schnürring** (Abb. 2.23).

In Kapitel 4 werden wir erfahren, dass das Myelin dazu dient, die Weiterleitung von Nervenimpulsen entlang dem Axon zu beschleunigen. Oligodendroglia- und Schwann-Zellen kommen in verschiedenen Bereichen vor und weisen auch andere Unterschiede auf. So findet man Oligodendrogliazellen nur im Zentralnervensystem, während es Schwann-Zellen nur im peripheren Nervensystem gibt (außerhalb des Schädels und der Wirbelsäule). Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass eine Oligodendrogliazelle mehrere Axone mit Myelin versorgt, während jede Schwann-Zelle nur ein einziges Axon mit Myelin umgibt.

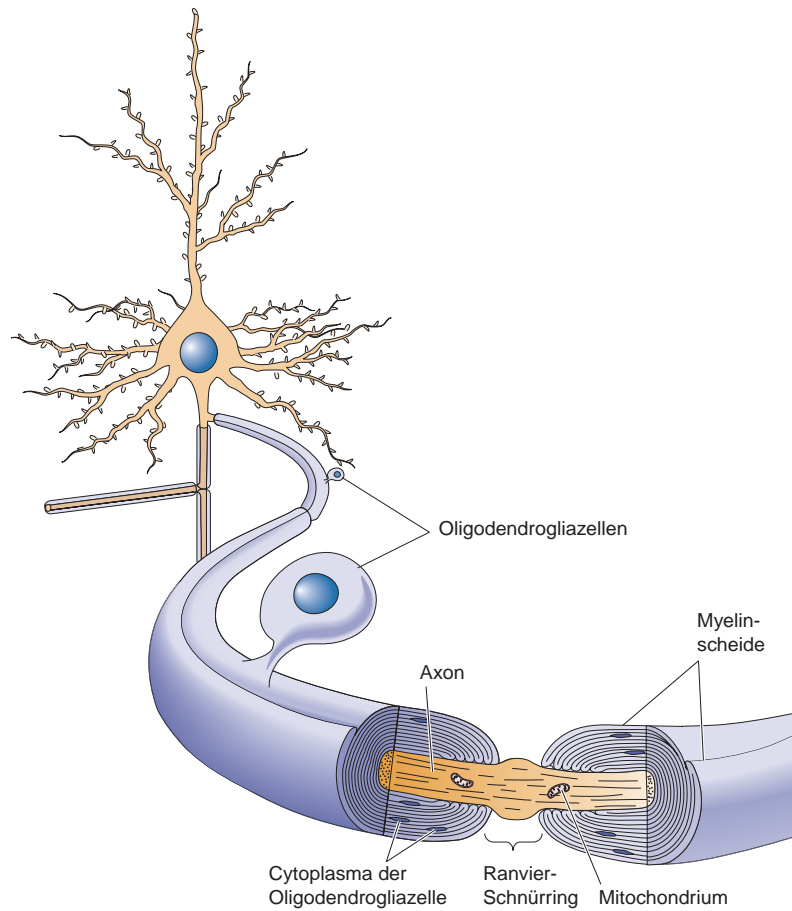


2.22 Myelinierete optische Nervenfasern im Querschnitt. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Alan Peters.)

Andere nichtneuronale Zellen

Selbst wenn man alle Neuronen, Astrocyten und Oligodendrogliazellen entfernt, bleiben noch andere Zellen vom Gehirn übrig. Der Vollständigkeit

2.23 Eine Oligodendrogliazelle. Wie die Schwann-Zellen in den Körpernerven bilden die Oligodendrogliazellen Myelinscheiden um die Axone im Gehirn und im Rückenmark. Die Myelinscheide eines Axons ist durch die Ranvier-Schnürringe in regelmäßigen Abständen unterbrochen.



halber müssen diese Zellen hier auch erwähnt werden. Zum einen kleiden spezielle Zellen, sogenannte **Ependymzellen**, die mit Flüssigkeit gefüllten Ventrikel im Inneren des Gehirns aus. Diese Zellen steuern auch die Zellwanderung während der Gehirnentwicklung. Zum anderen fungiert eine Klasse von Zellen, die man als **Mikroglia** bezeichnet, als Phagozyten und beseitigt die Überreste abgestorbener oder degenerierter Neuronen und Gliazellen. Und schließlich wären da auch noch die Blutgefäße des Gehirns – Arterien, Venen und Kapillaren.

► Abschließende Bemerkungen

Wenn man die strukturellen Besonderheiten untersucht, erhält man Einblicke in die Funktionsweise der Neuronen und ihrer verschiedenen Bestandteile, da die Struktur mit der Funktion korreliert. So deutet beispielsweise das Fehlen von Ribosomen im Axon darauf hin, dass die Proteine des Synapsenendknöpfchens vom Soma aus über den axoplasmatischen Transport dorthin gelangen müssen. Die große Anzahl von Mitochondrien in der Axonterminale deutet ebenso zutreffend auf einen hohen Energiebedarf hin.

Die hoch entwickelte Struktur der Dendritenbäume ist anscheinend ideal geeignet, ankommende Informationen zu empfangen, und tatsächlich werden hier die meisten Synapsen mit den Axonen anderer Neuronen gebildet.

Aus der Zeit von Nissl ist bekannt, dass ein wichtiges Merkmal der Neuronen das raue ER ist. Was sagt uns das über die Neuronen? Wir haben festgestellt, dass das raue ER ein Syntheseort für Proteine ist, die in Membranen eingefügt werden sollen. Wir werden nun erfahren, wie die verschiedenen Proteine in der Nervenzellmembran die einzigartige Eigenschaft von Neuronen hervorbringen, Informationen zu übertragen, zu empfangen und zu speichern.

► Wiederholungsfragen

1. Formulieren Sie die Neuronendoktrin in einem einzigen Satz. Wem haben wir diese Erkenntnis zu verdanken?
2. Welche Teile eines Neurons lassen sich durch eine Golgi-Färbung markieren, nicht aber durch eine Nissl-Färbung?
3. Durch welche drei Merkmale unterscheiden sich Axone von Dendriten?
4. Welche der folgenden Strukturen sind ausschließlich für Neuronen spezifisch und welche nicht: Zellkern, Mitochondrien, raues ER, synaptische Vesikel, Golgi-Apparat.
5. Über welche Schritte bewirkt die DNA im Zellkern die Synthese eines Membran-assoziierten Proteinmoleküls?
6. Colchicin ist ein Wirkstoff, der zum Zerfall (der Depolymerisierung) der Mikrotubuli führt. Welche Auswirkung hat diese Substanz auf den anterograden Transport? Was geschieht im Synapsenendknöpfchen?
7. Ordnen Sie die Pyramidenzellen der Hirnrinde in die Systematik ein: aufgrund a) der Anzahl der Neuriten, b) des Vorhandenseins oder Fehlens von dendritischen Dornfortsätzen, c) von Verknüpfungen und d) der Länge des Axons.
8. Was ist Myelin? Welche Funktion hat es? Welche Zellen bilden es im Zentralnervensystem?

► Weiterführende Literatur

- Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2005) Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie, 3. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim
- Dudel, J., Menzel, R., Schmidt, R. F. (2001) Neurowissenschaft: Vom Molekül zur Kognition, 2. Auflage. Springer, Berlin
- Jones, E. G. (1999) Golgi, Cajal and the Neuron Doctrin. *Journal of the History of Neuroscience* 8: 170–178
- Peters, A., Palay, S. L., Webster, H. deF. (1991) The Fine Structure of the Nervous System, 3. Auflage. Oxford University Press, New York
- Purves, W. K., Sadava, D., Orians, G. H., Heller, H. C. (2001) Life Science of Biology, 6. Auflage. Sinauer, Sunderland. Deutsche Ausgabe (2006) Biologie, 7. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Steward, O., Schuman, E. M. (2001) Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annual Review of Neuroscience* 24: 299–325