

WIE ENTSTEHT GEDÄCHTNIS

Die Erforschung der molekularen Mechanismen, welche der Bildung und Speicherung von Erinnerungen zugrunde liegen, hat beträchtliche Fortschritte zu verzeichnen; trotzdem bleibt vieles noch im Dunkeln

Seit Urzeiten hat der Mensch zu erklären versucht wie es möglich ist, dass Gedanken oder Handlungen gespeichert und später, bei Bedarf, wieder abgerufen werden können. Während den vergangenen Jahrzehnten war die neurowissenschaftliche Forschung bestrebt, möglichst genau jene Bereiche des Gehirns zu bestimmen, die für die Bildung, Bewahrung und Reaktivierung von Erinnerungen zuständig sind. In letzter Zeit sind entscheidende Schritte zur Bestimmung der molekularen und zellulären Mechanismen, die dem Gedächtnis zugrunde liegen, gelungen; dies veränderte grundlegend unser Verständnis des Gedächtnisses auf neuraler Ebene. Aber trotz des jahrhundertelangen Interesses und der in letzter Zeit beinahe explosionsartigen Fülle von eindrucklichen Ergebnissen, bleibt über diese einzigartige Fähigkeit des Menschen noch viel zu lernen.

Beim Gedächtnis, einem Prozess, der eng mit Lernen verbunden ist, handelt es sich ganz eindeutig nicht um eine einheitliche Hirnfunktion. Es lässt sich auch nicht einer einzigen, klar umschriebenen Hirnstruktur zuordnen. Vielmehr umfasst das Gedächtnis verschiedene sich ergänzende Systeme von Nervenzellen in verschiedenen Bereichen des Gehirns, von denen jedes seine eigene für das Gedächtnis bedeutsame Aufgabe erfüllt. Da diese Bereiche – biologisch gesprochen – relativ weit voneinander gelegen sein können, benötigen selbst scheinbar so einfache Aufgaben wie sich an ein Wort erinnern ausgeklügelte Netzwerke zwischen verschiedenen Subsystemen des Gehirns.

Wir unterscheiden zwei verschiedene Arten von Erinnerungen, denen jeweils entsprechende Bereiche des Gehirns zugeordnet sind. Die eine Art umfasst Erinnerungen an Menschen, Orte und Dinge – man nennt dies explizites oder deklaratives Gedächtnis. Betreffen hingegen die Inhalte motorische Fertigkeiten und das Wahrnehmungsvermögen, so spricht man von implizitem oder prozeduralem Gedächtnis. Explizites Lernen scheint im Hippocampus und in den Temporallappen der Hirnrinde zu erfolgen; für das implizite Lernen zuständig sind das Kleinhirn (das Kontrollzentrum des Gehirns für motorische Fertigkeiten, Koordination und Reflexe) die Amygdala (eine für emotionell befrachtete Erinnerungen wichtige Struktur) sowie spezifische sensorische und motorische

Nervenbahnen, welche bei bestimmten Fertigkeiten aktiviert werden (z.B. das Velofahren aktiviert die motorischen Hirnbereiche, etc.).

Neuroanatomie des Gedächtnisses

Unser heutiges Wissen über die strukturelle Anatomie von Gedächtnisprozessen beruht zu einem grossen Teil auf einer Reihe bahnbrechender Untersuchungen des Neurobiologen Larry Squire an der Universität von Kalifornien in San Diego; er wurde dafür 1993 mit dem Charles A. Dana Preis für Gesundheit ausgezeichnet. Weiterreichende Erkenntnisse zur Erklärung des menschlichen Gedächtnisses – dies die übereinstimmende Meinung von Dr. Squire und anderen – sind aufgrund von Tierversuchen nicht zu erwarten. Zur Unterstützung der bei Tieren gefundenen Ergebnisse wurden daher auch Patienten untersucht, die an Verletzungen von ganz bestimmten Hirnstrukturen litten und andere, deren Gehirn durch chirurgische Eingriffe verändert worden war.

Ein klassischer Fall, über den die in Montreal tätige Neurowissenschaftlerin Brenda Milner erstmals berichtete, ist der Epileptiker HM, dessen Temporallappen entfernt worden waren, um weitere schwere Anfälle zu verhindern. HM verlor daraufhin die Fähigkeit explizite Lerninformation ins Langzeitgedächtnis überzuführen; er war aber weiterhin in der Lage, implizite Lerninhalte ins Langzeitgedächtnis aufzunehmen. Beim Lösen einer Aufgabe, welche motorische Fähigkeiten und das Wahrnehmungsvermögen erforderte, machte HM – so wie gesunde Menschen – aufgrund täglichen Übens Fortschritte. HM konnte sich aber nie daran erinnern, dass er die Aufgabe bereits kannte; für sein bewusstes Denken war sie jeden Tag neu. Die konkreten, zur Bewältigung der Aufgabe notwendigen, Fertigkeiten blieben erhalten. Aber das Wissen darum, dass er die Aufgabe am Vortag gelöst hatte, war verloren. Weshalb? Für das explizite Gedächtnis – dies die wissenschaftliche Schlussfolgerung – sind die Temporallappen der Hirnrinde unabdingbar.

Das Beispiel von HM vermag die beiden Gedächtnissysteme des Gehirns und die Komplexität der Gedächtnisfunktionen gut zu veranschaulichen. Das Bemühen, die Anatomie des Gedächtnisses zu verstehen, wird durch den Umstand, dass keine zwei menschlichen Gehirne genau gleich sind, noch interessanter: Jedes Gehirn ist nämlich den jeweils ganz persönlichen Erfahrungen des Einzelnen entsprechend geformt und vernetzt. Das Gedächtnis ist gleichsam eine Zusammenfassung dieser Einzigartigkeit, da keine zwei Menschen dieselben Erfahrungen in ihren „Gedächtnisbanken“ gespeichert haben können.

Seit einiger Zeit sucht die Neurobiologie nach Mechanismen, die beiden Gedächtnisformen – dem expliziten und dem impliziten Gedächtnis – gemeinsam sind. Man hofft dadurch Hinweise auf das spezifische molekulare und zelluläre Geschehen zu finden, das dem Aufbau des Gedächtnisses zugrunde liegt. Dabei wurden grundlegende Erkenntnisse darüber gewonnen, wie das transiente Kurzzeit-Lernen vom Gehirn in stabile Langzeit-Erinnerung umgewandelt wird: Diese neuen Erkenntnisse waren für unser Verständnis dieser Vorgänge geradezu revolutionär.

Mollusken tragen zum Verständnis des Gedächtnisses bei

Eric R. Kandel, ein Neurobiologe an der Columbia Universität und Forscher am Howard Hughes Institut für Medizin, hat auf dem Gebiet der Gedächtnisforschung Pionierarbeit geleistet und für seine Beiträge 1997 den Charles A. Dana Preis für Gesundheit erhalten. In einer Reihe von mittlerweile klassischen Experimenten mit der Meeresschnecke *Aplysia* konnten Dr. Kandel und sein Team nachweisen, dass Lernvorgänge und Gedächtnisleistungen die Stärke der synaptischen Verbindungen zwischen den beteiligten Nervenzellen beeinflussen.

Synaptische Verbindungen ermöglichen die grundlegende Kommunikation zwischen Nervenzellen nach dem „Schloss und Schlüssel“ Prinzip. Eine Nervenzelle (das präsynaptische Neuron) setzt einen chemischen Botenstoff (Neurotransmitter) frei, welcher die winzige Distanz zwischen Nervenzellen (die Synapse) überbrückt und auf der Oberfläche der Empfängerzelle (dem postsynaptischen Neuron) Rezeptormoleküle aktiviert. Das Ergebnis davon ist ein Stromstoß, der kurzfristig die Spannung der postsynaptischen Zelle verändert. Die Stärke einer Synapse lässt sich durch die durchschnittliche Spannungsänderung definieren.

Gewisse Arten des Lernens wie etwa die klassische Konditionierung (die Pavlov an seinen Hunden vorführte) führen zur vermehrten Freisetzung von chemischen Transmittern in den Synapsen und damit zu einer Stärkung der Verbindung. Im Gegensatz dazu gibt es Lernvorgänge wie etwa die Gewöhnung – bei der man lernt, einen wiederholten Reiz, der wertlos oder unbedeutend ist, zu ignorieren – welche die entsprechenden Verbindungen schwächen.

Das Langzeitgedächtnis beruht auf einer biochemische Kaskade

Während des Lernens erhöhen die im präsynaptischen Neuron aktivierten Rezeptoren auch den Spiegel eines zweiten Botenstoffes,

des Signalmoleküls zyklisches AMP (cAMP), welches seinerseits eine ganze Reihe weiterer biologischer Prozesse auslöst. Dies führt dazu, dass bereits nach einem einzigen Lerndurchgang eine wirksamere Synapse entsteht; diese funktionelle Veränderung bleibt allerdings nur so lange erhalten wie das Kurzzeitgedächtnis besteht (d.h. vielleicht ein paar Stunden oder einen ganzen Tag).

Nach wiederholtem Lernen geschieht jedoch etwas Verblüffendes: Eines der durch cAMP aktivierten Moleküle, die sogenannte cAMP-abhängige Protein-Kinase, verlagert sich in den Kern der Nervenzelle. Dort gibt es dem Protein CREB (Kurzbezeichnung für „cyclic AMP responsive element binding“) die Anweisung, bestimmte Gene zu aktivieren, welche neue Proteine herstellen. Die Produktion dieser neuen Proteine ist für das Entstehen neuer synaptischen Verbindungen entscheidend; so entsteht auf der Ebene der Neuroanatomie das Langzeitgedächtnis.

Untersuchungen an genetisch veränderten Mäusen ergaben, dass die molekularen Mechanismen, die den komplexen Gedächtnisvorgängen bei Mäusen zugrunde liegen, und jene die an den einfachen Formen des Gedächtnisses der *Aplysia* beteiligt sind, überraschend ähnlich sind. Auch in Studien an der Fruchtfliege *Drosophila* konnte ein ähnlicher "Schalter" nachgewiesen werden, der den Übergang vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis bewerkstelligt. Insgesamt weisen also die Untersuchungen an *Aplysia*, *Drosophila* und Mäusen darauf hin, dass sowohl einfache wie auch komplexe Lernvorgänge eine Komponente eines gemeinsamen Schalters benutzen, um „neue“ Gedächtnisinhalte in den Langzeitspeicher überzuführen.

Die Entdeckung des CREB Proteins bedeutet einen der aufregendsten Fortschritte in der langjährigen Erforschung des menschlichen Gedächtnisses, und zwar nicht zuletzt deshalb, weil sie erstmals die Entwicklung spezifischer Arzneimittel ermöglicht, welche den Übergang von kurzfristigen Lerninhalten ins Langzeitgedächtnis fördern oder beschleunigen können. Da mit zunehmendem Alter bei praktisch allen Menschen die Fähigkeit nachlässt, Gedächtnisinhalte in den Langzeitspeicher überzuführen, könnten diese Forschungsergebnisse die Lebensqualität im Alter grundlegend verändern. Weitere Fortschritte der Neurowissenschaften werden zweifellos zu neuen Therapiemöglichkeiten führen, um das Gedächtnis zu verbessern.