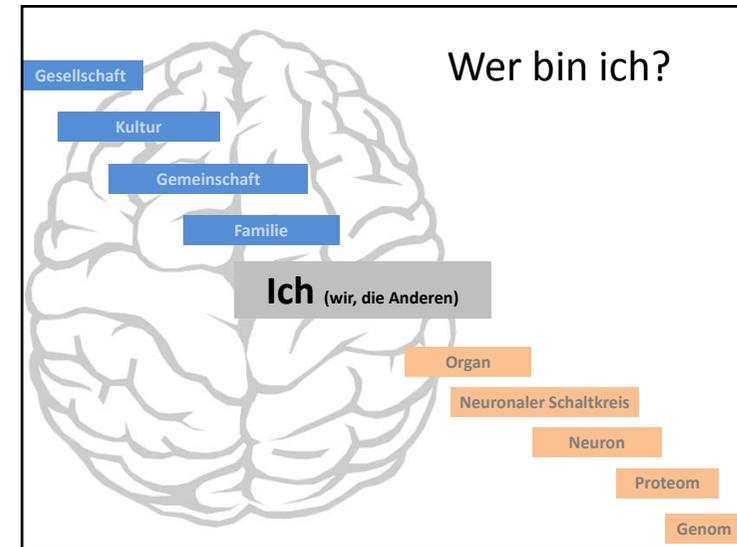


Warum kann man Gehirne nicht klonen?  
Neuronale Grundlagen vom Lernen und Gedächtnis



goldstück



20 Jahre Klon-Schaf Dolly



24.2.1997

Worüber ich sprechen will

1. Experimentelle Gedächtnisforschung
2. Was wissen wir über Gene und Gedächtnis
3. Spezielle Leistungsfähigkeit jugendlicher Gehirne

Gedächtnissport  
Dezimalziffern merken in 1 Sekunde

Weltrekord gehalten von Miguel Ángel Vergara  
(Spanien)

5863541684711848481675

5863541684711848481675

## Menschliche Gehirne sind die Besten, oder etwa nicht?



Youtube, National Geographic

## Die spezielle Bedeutung unseres Langzeitgedächtnisses

Das humane Gehirn ist auf Langzeitgedächtnis optimiert um:

- In hochkomplexen sozialen Umgebungen zu funktionieren.
- Erfahrungen lange zu speichern und sogar an die nächste Generation weiterzugeben (Sprache).
- Imitation zu lernen

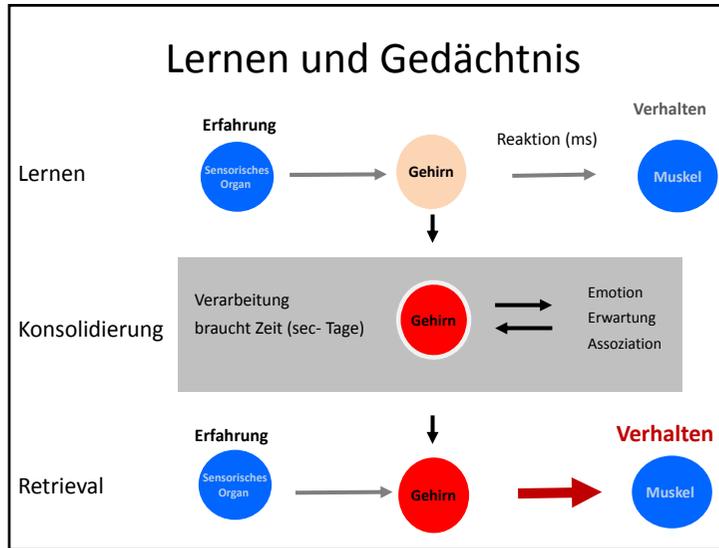


## Kollektives humanes Wissen wird zunehmend ausgelagert



Ein Teil des CERN Rechenzentrums

Nuclearforum.ch



### Lashley's Engram

Was passiert, wenn man Verbindungen zwischen den Teilen der Großhirnrinde durchtrennt oder Teile der Großhirnrinde entfernt?

- Keine einzelne Läsion oder Kombination von Läsionen verschlechterte die Gedächtnisleistung.
- Die Gedächtnisleistung ist über die Großhirnrinde verteilt.
- Je größer die Großhirnrinde, desto besser die Gedächtnisleistung.

## Patient HM und der Hippokampus

Unbehandelbare Epilepsie

Teile des Schläfenlappens  
wurden beidseitig entfernt

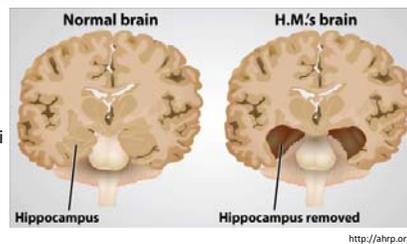
HM wurde weitgehend anfallsfrei

IQ stieg an

Kindheitserinnerungen und Schulwissen intakt

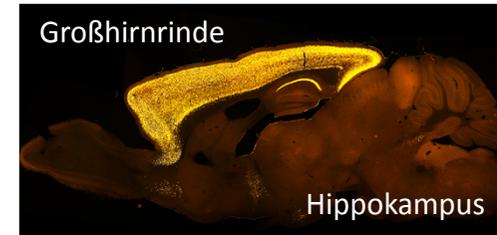
Aber: er war außerstande, sich an irgendetwas, das er **nach** der Operation erlebte zu erinnern.

Der Eingriff zerstörte sein explizites **Gedächtnis für neue Erfahrungen**: er erlitt eine anterograde Amnesie.



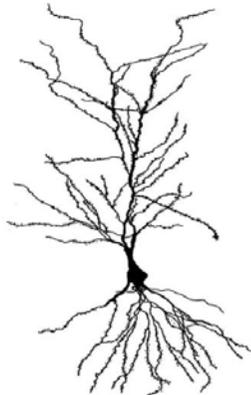
## Wo wird Langzeitgedächtnis erstellt und gelagert?

Gedächtnis verteilen und speichern



Gedächtnis erstellen  
Kurzzeitgedächtnis in  
Langzeitgedächtnis überführen

## „Bottom Up“ Ansatz der Neurowissenschaften



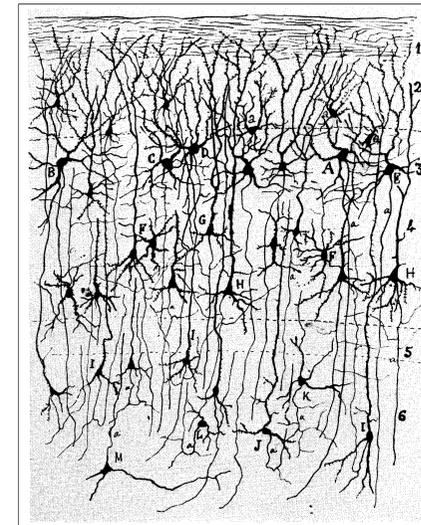
Die Nervenzelle ist die funktionelle Einheit des Nervensystems

### Hypothese:

Wenn wir verstehen, wie Neuronen funktionieren und miteinander kommunizieren, verstehen wir auch die „höheren Funktionen“ des Gehirns

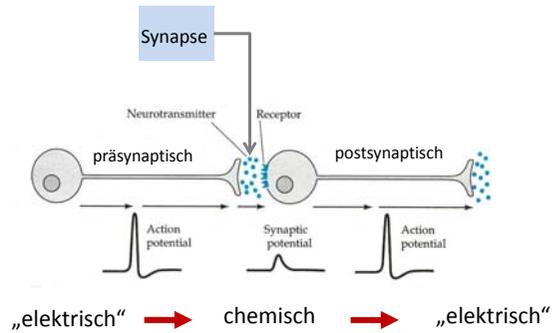
## Zellulärer Aufbau der Großhirnrinde (Cortex)

Zeichnung von S. Ramón y Cajal



(nach Spektrum der Wissenschaft)

## Informationsfluss im Nervensystem



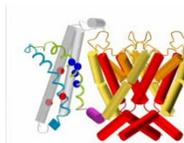
## Neurotransmission = Biochemie

Grundlage von „elektrischer“ Aktivität im Gehirn sind biochemische Prozesse, bei denen Ionen als Ladungsträger transportiert werden.

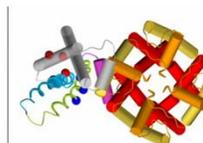
Höhere Gehirnfunktionen beruhen auf dem hoch-koordinierten Öffnen und Schließen von Ionenkanälen in miteinander verbundenen Nervenzellen

### Kalium-Ionenkanal

Seitenansicht

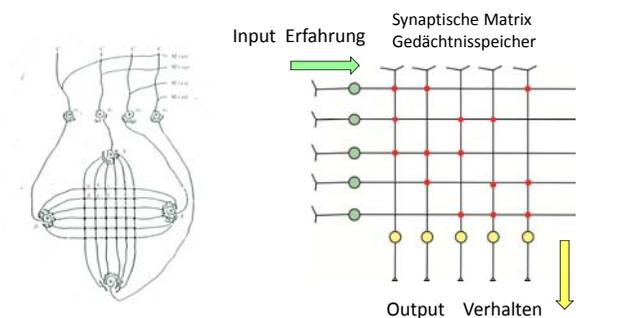


Extrazelluläre Ansicht



Kuo et al. Science. 2003:1922-6.

## Neuronale Netzwerke sind hocheffiziente Informationsspeicher

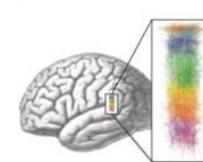


Sigmund Exner (1895):  
Idee eines lernenden neuronalen Netzwerkes

Bereits eine 5x5 Matrix hat 2<sup>25</sup> oder ungefähr 30 Millionen Codes

## Die Kortikale Säule

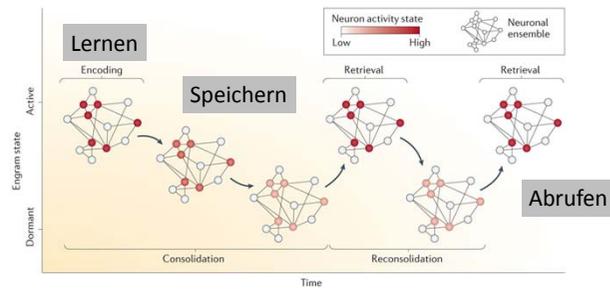
- Verarbeitungs- und Speichereinheit im Großhirn
- Zelluläres Substrat für „Erfahrungen“ und Gedächtnis
- Enthält „Neuronale Ensemble“
- ca. 100 Nervenzellen / Säule
- ca. 20.000.000 Säulen /Kortex



Modell (Blue Brain Project)

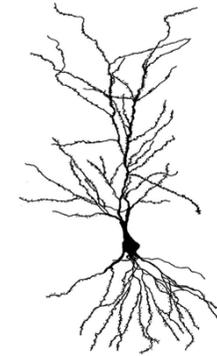
Nervenzellen sind nicht immer oder gleichmäßig aktiv  
Sie werden durch **gleichzeitige Aktivität** funktional zu Netzwerken verbunden  
Timing der Nervenzell-Aktivierung ist wichtig

## Neuronale Ensemble



Gedächtnis ist als gleichzeitige Aktivierung und Re-aktivierung von synaptisch verbundenen Nervenzellen (Ensembles) kodiert.

## Informationsverarbeitung im Nervensystem



Information ist in der Anzahl, Anordnung und Stärke synaptischer Verbindungen zwischen Nervenzellen kodiert.

Die zu Netzwerken verbundene Nervenzellen können direkt nebeneinander oder weit von einander entfernt liegen.

**Neuronale Netzwerke verändern sich ständig**

Synapsen werden gebildet und gehen verloren (zwischen 1-15% am Tag in der Großhirnrinde)

Einzelne Synapsen werden stärker oder schwächer

$10^{10}$  -  $10^{11}$  Nervenzellen  
 $10^3$  -  $10^5$  Synapsen je Nervenzelle

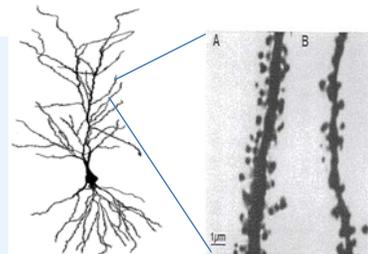
## Neuronale Plastizität

- Das Gehirn wird ständig in seiner Feinstruktur verändert.
- Dies geschieht in Abhängigkeit von den Erfahrungen, die wir machen.

### Enriched Environments



Ref: Greenough, 1975 American Scientist 63:37-46



enriched isolated

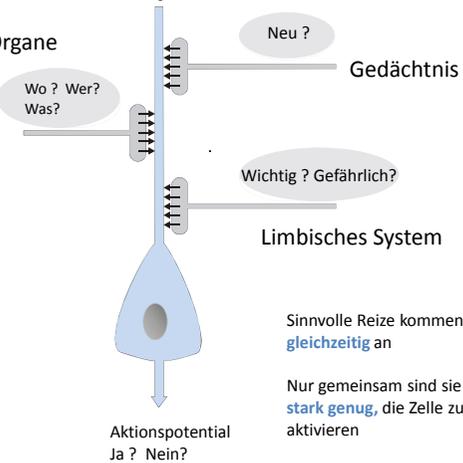
## Was sind „Erfahrungen“

- Erfahrungen sind komplexe biochemische Ereignisse.
- Erfahrungen werden durch Neurotransmission in Strukturveränderungen der Nervenzelle übersetzt.
- Dies verändert die „Netzwerkeigenschaften“ von Neuronen in neuronalen Ensembles.
- Wie geht das?

## Konvergenz an Pyramidenzellen

Sensorische Organe



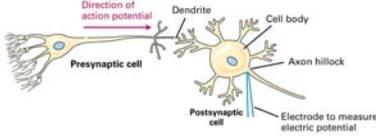


Sinnvolle Reize kommen **gleichzeitig** an

Nur gemeinsam sind sie **stark genug**, die Zelle zu aktivieren

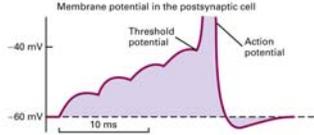
## Koinzidenz und Summation

Präsynapse      Postsynapse

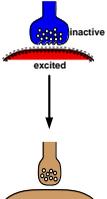


Die postsynaptische Zelle wird nur aktiv nach **starkem** Input, d.h. wenn genügend viele präsynaptische Zellen **gleichzeitig** (d.h. innerhalb von Millisekunden) ein Aktionspotential feuern.

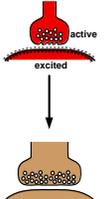
Wenn dies geschieht ist die Verbindung „**sinnvoll**“.



## Die Hebb'sche Voraussage für Synapsen



Synapse Weakened



Synapse Strengthened

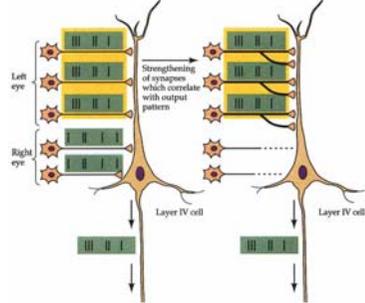
Synapsen / Ensembles verändern sich ständig, je nach Gebrauch.

Sie können stärker oder auch schwächer werden.

Sinnvolle Synapsen werden verstärkt.

Sinnvoll ist, wenn die präsynaptische Zelle und die postsynaptische Zelle gleichzeitig aktiv sind.

## Die „Verkabelung“ des Gehirns wird von elektrischer Aktivität reguliert



Hebb'sche Konkurrenz

### Langzeitpotenzierung von Synapsen

Stimulus	Ableitung
1 schwach	[Small AP]
2 stark	[Large AP]
3 schwach	[Larger AP]

### LTP und LTD als Modell für's Lernen und Vergessen

Stärke der synaptischen Antwort auf einen Reiz

Langzeitpotenzierung (LTP)

Langzeitdepression (LTD)

Lernen

Vergessen

### LTP hat zwei Phasen

**Early-LTP (bis 1h post-stimulation) korreliert mit Kurzzeitgedächtnis**  
 Bereits vorhandene Proteine werden verändert (z.B Protein Phosphorierung) und vorhandene Synapsen werden schnell stärker.

**Late-LTP korreliert mit Langzeitgedächtnis (Stunden bis Tage)**  
 Genexpression verändert sich. Proteine werden neu hergestellt. Es bilden sich neue Synapsen aus.

### LTP stimuliert Synapsenbildung im Hippocampus

Synaptogenese

Vor LTP

Nach LTP

Engert und Bonhoeffer, Nature 1997

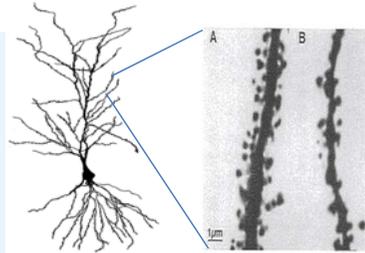
## Neuronale Plastizität

- Das Gehirn wird ständig in seiner Feinstruktur verändert
- Dies geschieht in Abhängigkeit von den Erfahrungen, die wir machen.

### „Enriched Environments“



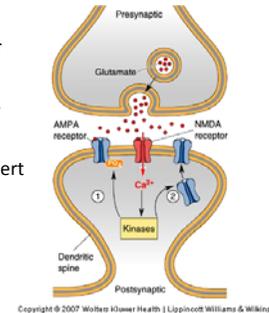
Ref: Greenough, 1975 American Scientist 63:37-46



enriched isolated

## Langzeitgedächtnis: Moleküle und Mechanismen

- **Ionenkanäle** öffnen/schließen sich innerhalb von Millisekunden
- Timing (**Koinzidenz**) der Aktivität von Prä- und Postsynapse erlaubt Assoziation verschiedener Reize
- **E-LTP** Aktivitäts (= Aktionspotential) abhängige Modifikation von Synapsen.
- **L-LTP** Gene werden aktiviert, Proteine translatiert
- Synapsen entstehen und vergehen
- Dendriten werden kürzer oder länger
- Neuronale Ensemble entstehen oder werden modifiziert



## Wie bin ich geworden wer ich bin?

Sind meine Gene bestimmend?

Nature

Oder meine individuellen Erfahrungen?

Nurture



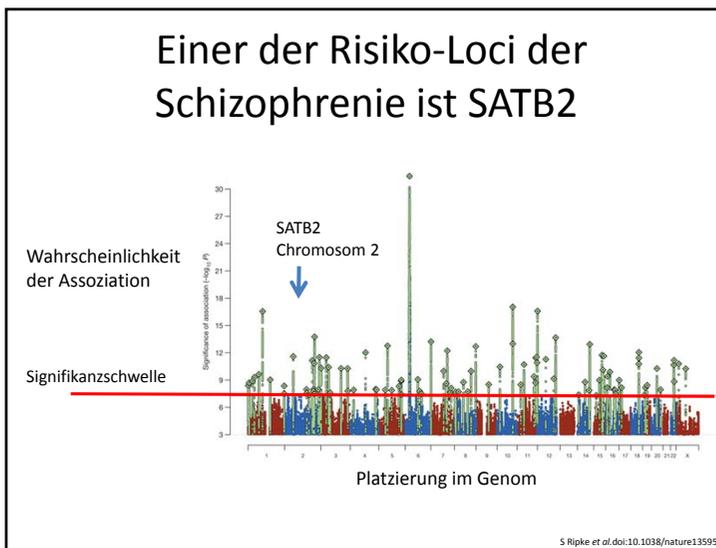
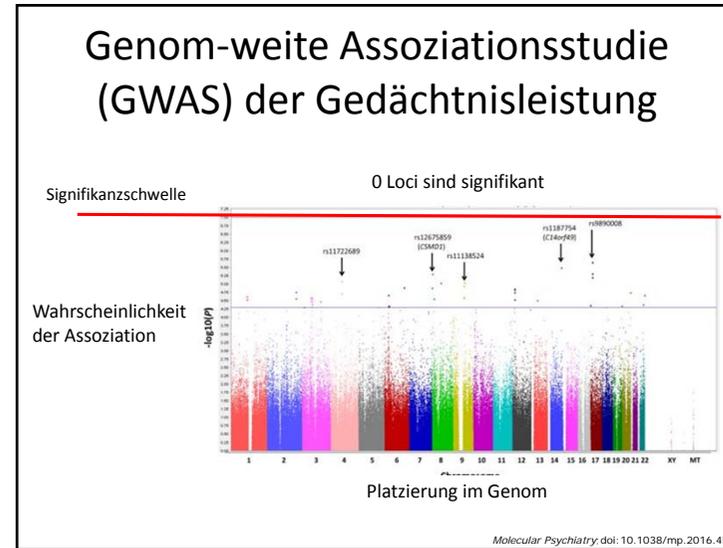
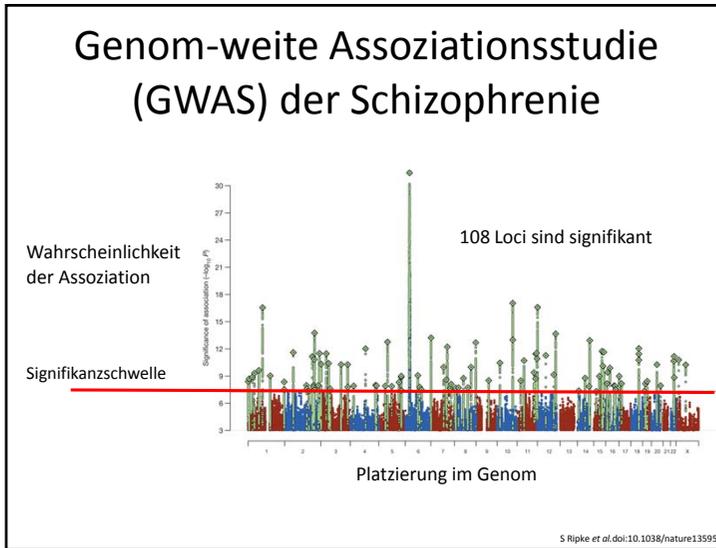
## Wird meine Gedächtnisleistung durch meine Gene bestimmt?

Menschliche Genome sind zu 99,9% identisch.

Aber etwa 3.000.000 Basenpaare sind variabel.

Humangenetische Analysen und Zwillingsforschung weisen auf den Einfluss einzelner Gene auf zahlreiche Gehirnfunktion und Fehlfunktionen hin.

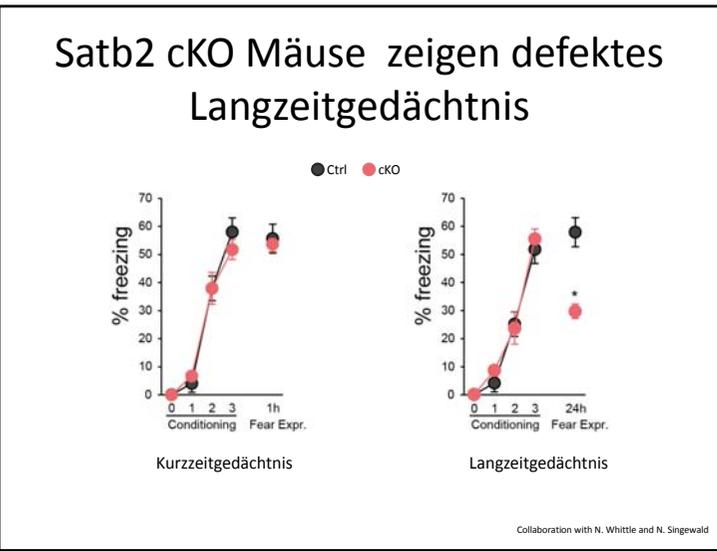
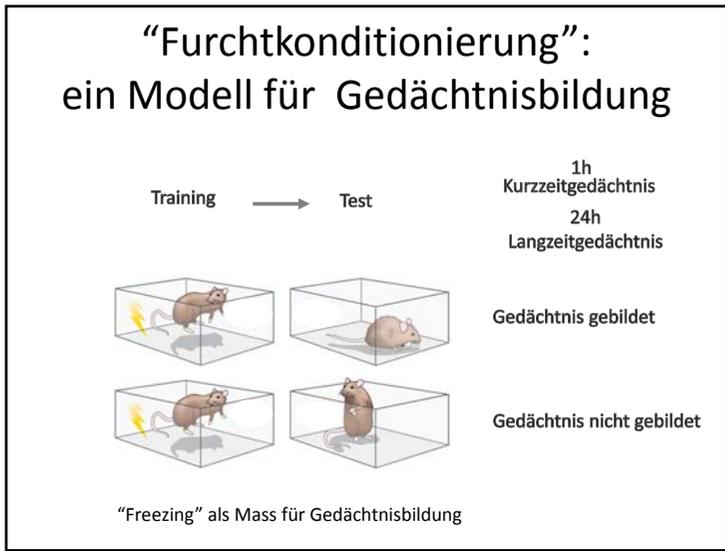
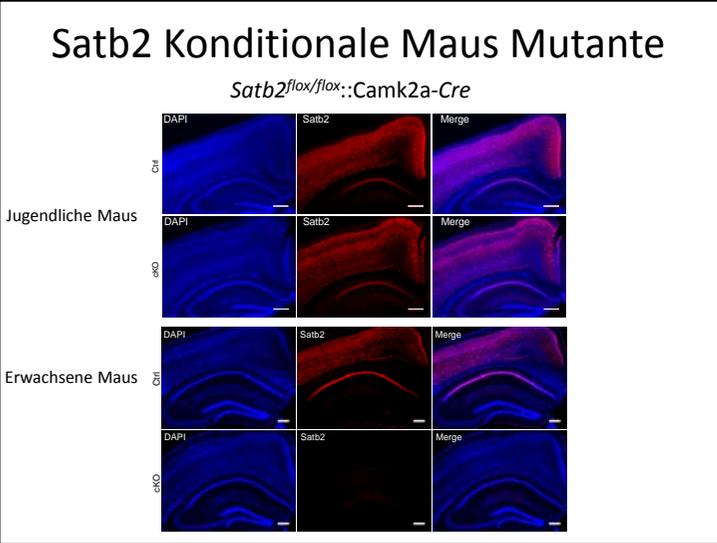
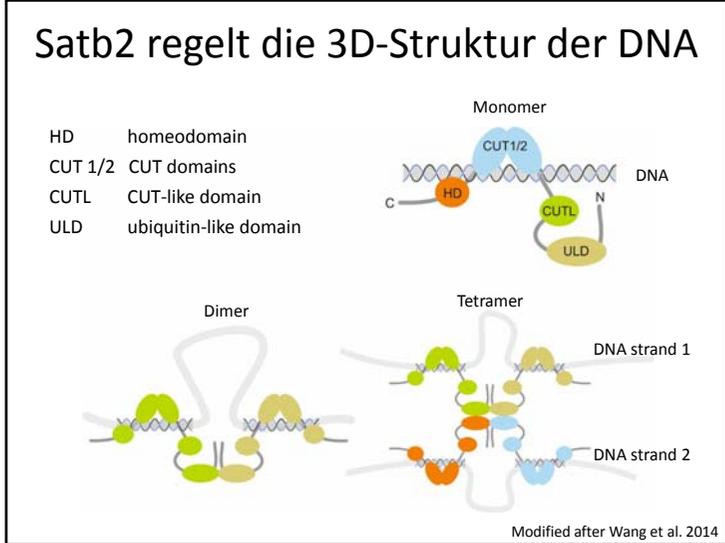




### Special AT-rich Sequence Binding Protein 2

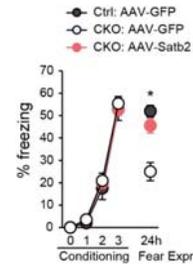
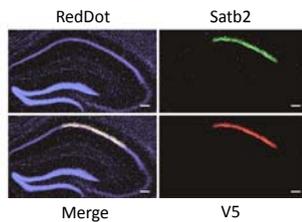
- Protein im Zellkern, 733 Aminosäuren, nur 3 Aminosäuren sind zwischen Mensch und Maus unterschiedlich
- Homeodomänen Protein = DNA-bindendes Protein
- Adulte ZNS Expression: Cortex und Hippokampus CA1

Jaitner et al. eLIFE 2016



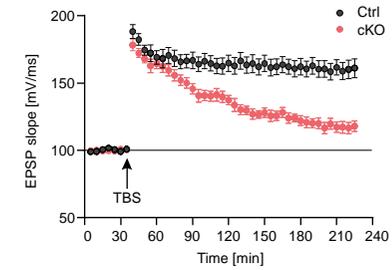
## Das Langzeitgedächtnis wird durch Satb2 Re-Expression korrigiert

“Rescue” der Satb2 Expression “Rescue” der Gedächtnisfunktion



Collaboration with N. Whittle, N. Singewald

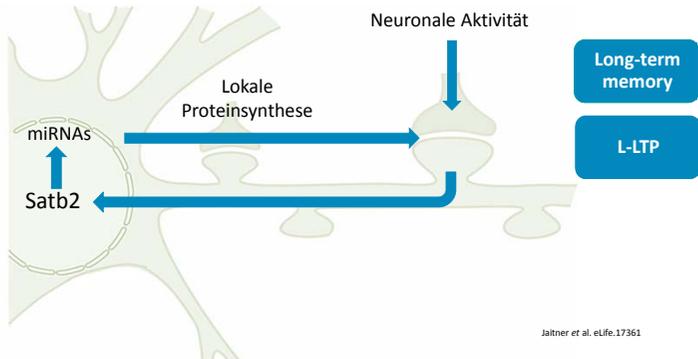
## Satb2 cKO Mäuse haben defektes “late-LTP”



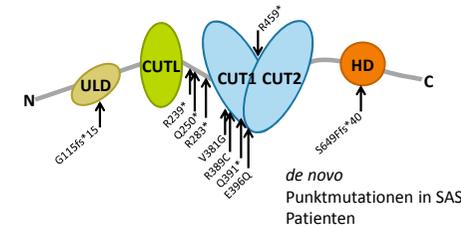
Early LTP ist intakt (Korrelat zum Kurzzeitgedächtnis)  
Late LTP ist defekt (Korrelat zum Langzeitgedächtnis)

Collaboration with M. Korte

## Satb2 ist Teil eines “Feedback-Loops” zwischen Synapsen und Zellkern



## SATB2 und kognitive Leistung



**SATB2-associated syndrome (SAS)**

Entwicklungsverzögerung, schwere geistige Behinderung, kein oder kaum Spracherwerb

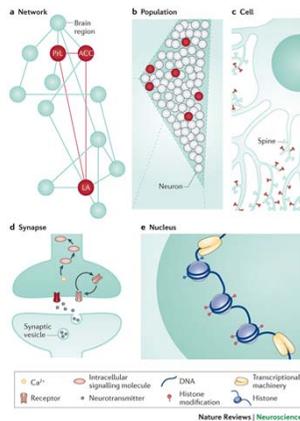
**SATB2 als “risk locus” für Schizophrenie**

SNP Rs6704641, P-value 8.333e-9

(Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014)

## Gedächtnis und Gene

### Ebenen der Gedächtnisregulation



- Die „Intelligenz“-Gene haben generelle neurobiologische Funktionen.
- Sie erklären die Diversität der individueller kognitiver Leistungen menschlicher Gehirne nicht oder kaum.
- Die Genetische Diversität von Homo sapiens ist überraschend gering.
- Die beobachtete Säkulare Erhöhung des IQ (auf ca. 130%) innerhalb von ca. 100 Jahren spricht deutlich für einen starken Einfluss der Umwelt (Komplexe Umwelt und Ernährung).

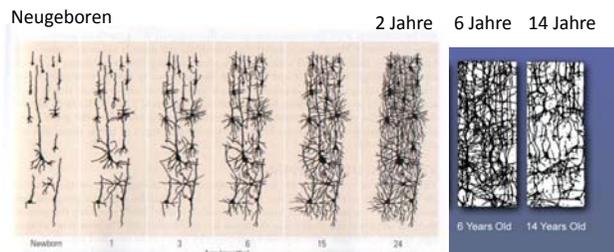
## Lernen und Gedächtnis in der Jugend: Die magischen Jahre

Erfahrungen haben in verschiedenen Lebensaltern unterschiedliches Gewicht.  
Jugendliche Gehirne sind anders.



<https://www.youtube.com/watch?v=VaDILD97CLM>

## Der kindliche Kortex enthält die meisten Synapsen



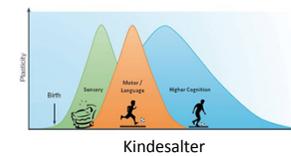
## Kritische Perioden der Gehirnentwicklung

Die Feinstruktur und Funktion des jugendlichen ZNS wird durch „Erfahrungen“ besonders stark bestimmt.

Diese Erfahrungs-abhängigen synaptischen und morphologischen Modifikationen sind oft (mehr oder weniger) beschränkt auf spezifische Entwicklungsphasen (critical periods).

Verschiedene Gehirnteile/Netzwerke haben jeweils ihre eigene „critical period“.

Fig 1: Windows of plasticity in brain development

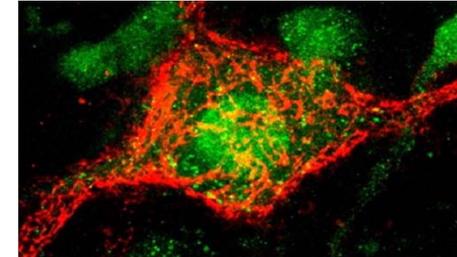


Adapted from Kandel, E. R. (2007). *Principles of neural science*. New York: W. H. Freeman & Co. (4th ed.).

## Warum sind kritische Perioden so wichtig?

- Sie bilden ein wichtiges Interface von **Nature and Nurture**
- Ein Individuum ist durch **Genetik und Evolution** ausgerüstet mit einer basalen neuronalen Maschinerie.
- Es trifft nun auf sein spezifisches **soziokulturelles Umfeld** und macht essentielle Erfahrungen.
- Dies übt **mechanistisch beschreibbare biologische Wirkungen** auf das sich entwickelnde Gehirn aus.
- Wenn Erfahrungen zu den vom Organ vorgegebenen Entwicklungszeitpunkten nicht gemacht werden, sind sie hinterher **nicht oder nur sehr schwer ersetzbar**.
- Die während dieser Perioden abgespeicherte Erfahrungen sind **anatomisch im Gehirn verankert** und nur noch schwer zu modifizieren.

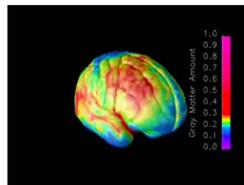
## Kritische Perioden werden aktiv beendet



Adulte Nervenzelle eingebettet in ein „Perineuronales Netzwerk“ aus Inhibitoren neuronalen Wachstums können ihre Morphologie nur noch geringfügig verändern.

Massey, et al., The Journal of Neuroscience 2006, 26(16): 4406-4414.

## Ausbildung einmal anders verstanden



Gehirnreifung im „Teen“-Alter

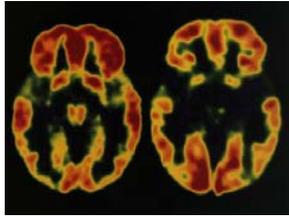
NIMH <https://www.youtube.com/watch?v=Gm8f76z0g>

## Primum non nocere



Vermeidung von „toxischem“ Stress bei Kindern

Manche Erfahrungen sind unersetzlich  
 Manche Erfahrungen verändern das  
 Gehirn für immer



Vergleichskind    Straßenkind

## Armut und Kognition



>60 X-sektionale Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Armut und Schulleistung

15 of 16 Interventionsstudien belegen positive  
 Effekte für die Entwicklung armer Kinder durch  
 kognitive Stimulation

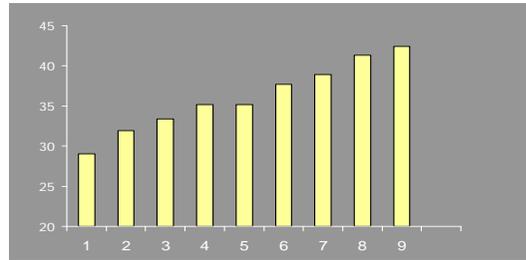


Effect size 0.5-1 SD (Lancet child development series Paper 2)

## “Environmental Enrichment” für Kinder



### Sprachverständnis bei 18 Monate alten Bangladeshi Kindern in Abhängigkeit von der Anzahl ihrer Spielzeuge

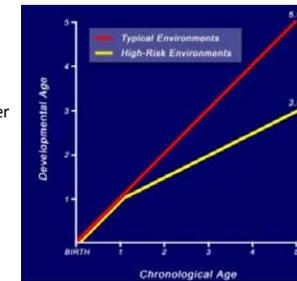


p=0.001, (n=786)

Hamadani et al. 2009

### Die Bedeutung frühkindlicher Erfahrungen für die Entwicklung

Entwicklungstypisches Alter

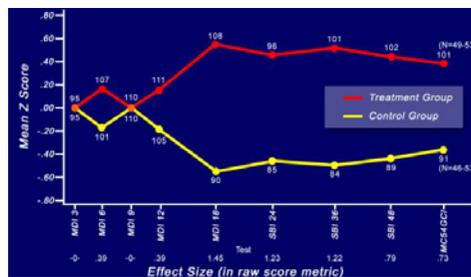


■ Hochrisiko Umgebung

■ Typische Umgebung

Chronologisches Alter

### Vorschulbehandlung im "Abecedarian Project"



■ Mit Intervention

■ Ohne Intervention

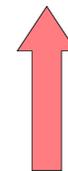
Ramey et al. 2000, Applied Developmental Science

Abecedarian (Child learning the Alphabet) Project  
Seit 1972 in North Carolina

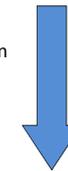
<http://abc.fpg.unc.edu/>

### Ergebnisse des Abecedarian Projektes

Für die Phase zwischen 18 Monaten bis 21 Jahren



- Intelligenz (IQ)
- Lese-/Mathematik Fähigkeiten
- Kontroll-Überzeugung
- Soziale Kompetenz
- Jahre in der Schule/College
- Vollzeit-Beschäftigung

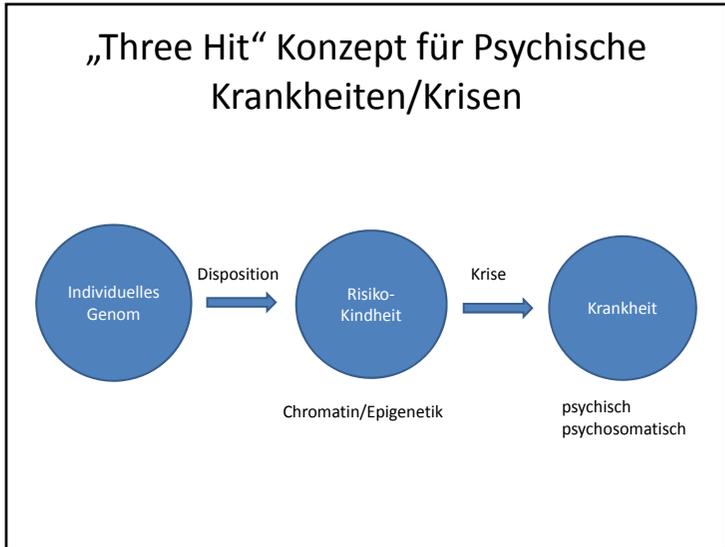
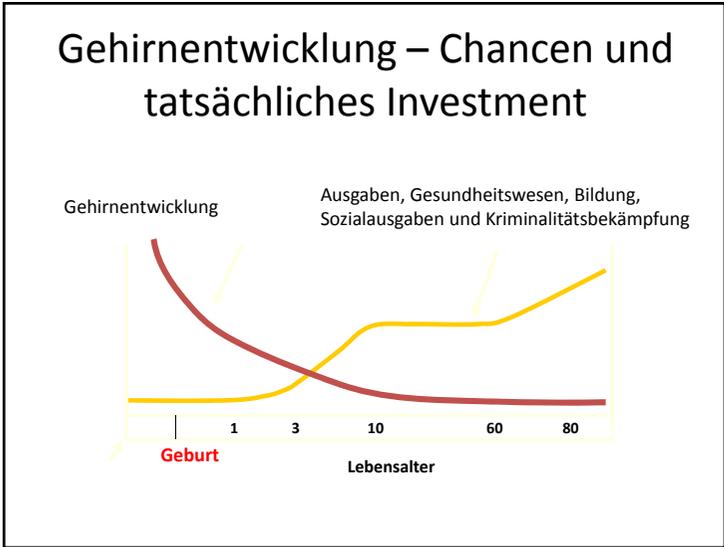
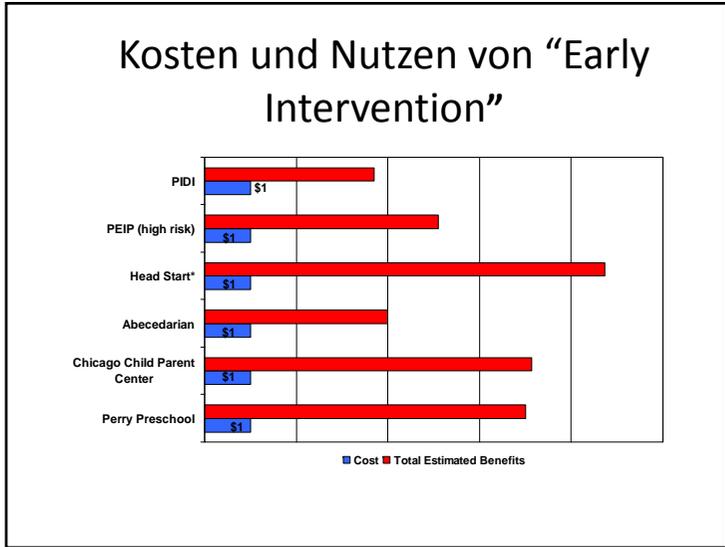


- Wiederholungsklassen
- Sonderschulerziehung
- ungewollte Schwangerschaften
- Rauchen/Drogenmißbrauch

Für die Phase bis 36 Jahre

- Bluthochdruck
- Risiko für koronare Herzerkrankungen

Ramey et al. 2000  
Campbell F. et al. 2014 Science, ..



### Gehirne kann man nicht klonen!

Jedes Gehirn ist einzigartig und verändert seine Feinstruktur ständig durch die Erfahrungen, die der Mensch macht.

Unsere Persönlichkeit wird durch die Interaktion zwischen Genom und unserer Umwelt plastisch geformt.

Dieses Zusammenspiel von Nature und Nurture ist besonders wichtig während kritischer Phasen der Gehirnentwicklung.

Unsere frühkindlichen Erfahrungen bestimmen nicht nur unsere psychische sondern auch unsere körperliche Gesundheit während des gesamten Lebens.

**External Collaborations**

Martin Korte  
Nigel Whittle  
Nicolas Singewald  
Francesco Ferraguti  
Andre Fischer  
Farahnaz Sananbenesi  
Dietmar Rieder



**FWF**  
Der Wissenschaftsfonds.  
FWF P25014-B24

**Institute for Neuroscience**

**SPIN** signal processing  
in neurons

**IFTZ** Integriertes Forschungs- und Therapiezentrum  
MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

MUI-START ST2010012004  
EC "Trophic Neurogenome"

**SFB**  
f44