Hirnforschung

PILLE FÜR DAS GEDÄCHTNIS

Die Moleküle der Erinnerung sitzen in der Membran von Nervenzellen: Diese Erkenntnis zählt zu den spektakulären Durchbrüchen der Hirnforschung. Jetzt will die Pharmaindustrie Nutzen daraus ziehen. Läßt sich das Gedächtnis medikamentös aufputschen? Kommt die Büffel-Pille für Studenten?

T. BIGELOW / BLACK STAR

Hirnforscher Lynch, Versuchsratte: Nürnberger Trichter auf Rezept?

Sicher, als folge sie unsichtbaren Wegweisern, spurtet die Ratte durch das Labyrinth, bis sie ihr Ziel, einen Schokoladenkeks, erreicht hat. „Der Endpunkt einer ungewöhnlichen wissenschaftlichen Reise“, triumphiert Gary Lynch.

Die Versuchsratten in seinem Labor an der University of California in Irvine sind die ersten Tiere mit künstlich gedoptem Gedächtnis.

Acht Stunden zuvor hatten die Nager die Gänge ihres Labyrinths erkunden dürfen. Ihr Hirn war währenddessen aufgeputscht durch Medikamente, die der Gedächtnisforscher Lynch entwickelt hat.

Innerhalb weniger Minuten spült das Blut diese Substanzen, sogenannte Ampakine, bis ins Gehirn; sie sickern durch die das Hirn schützende Barriere, die

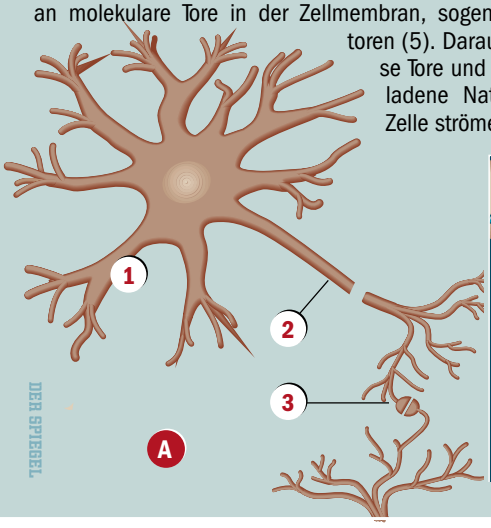
Schleusen der Erinnerung

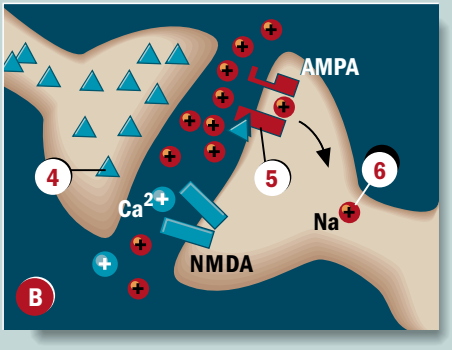
Wie Medikamente das Speichervermögen des Gehirns verbessern können

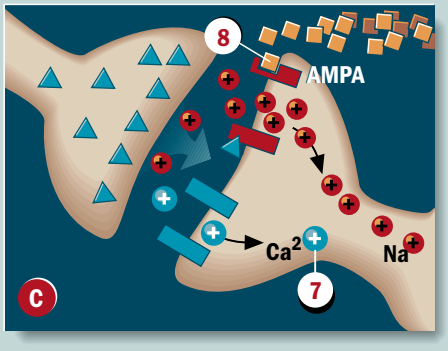
A Jede Nervenzelle besteht aus einem vielarmig ausfasernden Zellkörper (1). Wenn die Zelle erregt wird, sendet sie elektrische Impulse durch das sogenannte Axon (2) bis in weit entfernte Hirnregionen. Am Ziel bildet das Axon Kontakt mit Tausenden anderen Nervenzellen, sogenannten Synapsen (3).

B An der Synapse wird der Botenstoff Glutamat ausgeschüttet (4). Die Glutamat-Moleküle schwimmen zur Zielzelle und heften sich dort an molekulare Tore in der Zellmembran, sogenannte AMPA-Rezeptoren (5). Daraufhin öffnen sich diese Tore und lassen elektrisch geladene Natriumteilchen in die Zelle strömen (6).

C Zu langfristigen Veränderungen an der Synapse kommt es erst, wenn die AMPA-Rezeptoren sehr viel Natrium in die Zelle einströmen lassen. Dann werden auch andere Tore, sogenannte NMDA-Rezeptoren, geöffnet, die Kalzium einströmen lassen (7).
Das Kalzium löst im Innern der Zelle eine Kaskade von Prozessen aus, die dazu führen, daß die Zelle künftig empfindlicher auf elektrische Reizung reagiert. Benutzte Synapsen werden verstärkt: Hinter diesem Prinzip vermutet man den grundlegenden Mechanismus für die Speicherung von Gedächtnisinhalten.
Die Forscher hoffen, das Gedächtnis zu verbessern, indem sie mit Medikamenten auf die Rezeptoren einwirken: Ampakine docken an den AMPA-Rezeptoren an (8), so daß die NMDA-Rezeptoren früher aufspringen.







DER SPIEGEL

Blut-Hirn-Schranke, und überfluten das Geflecht der Milliarden Neuronen und Synapsen.

Dort halten sie, so Lynchs Theorie, wie Keile, die man unter eine Tür schiebt, die molekularen Tore (DL-α-Amino-3-hydroxy-5- methyl-4-isoxazolpropionsäure heißen sie im Chemikerlatein) offen, durch welche die Sinneseindrücke in die Informationsspeicher des Gehirns dringen. Die Ampakine erleichtern so die Bildung von Gedächtnis.

Inzwischen kann Lynch die erstaunlichen Fähigkeiten von Ratten mit chemisch frisiertem Hirn vorführen: Sie können sich doppelt so gut wie unbehandelte Ratten merken, wo Lekkerbissen in einem Labyrinth versteckt sind. Auch bei anderen Denksportaufgaben schneiden sie besser ab: Es dauert nur noch halb so lange, bis sie neue Gerüche im Gedächtnis abgespeichert haben. Und in einem Wasserbecken herumpaddelnd, lernen sie deutlich schneller, wo tiefe und wo flache Stellen unter der Wasseroberfläche verborgen liegen.

Lynchs Ziel ist die Gedächtnispille für den Menschen. „Man nimmt sie, und zwei Minuten später kann man

Gewaltiger Markt für Medikamente gegen den geistigen Verfall

für die Dauer einiger Stunden Informationen besser aufnehmen“, sagt der amerikanische Forscher. Ein Nürnberger Trichter auf Rezept? Mentales Doping für Sitzenbleiber? Statt des Repetitors die Büffel-Pille für Jurastudenten?

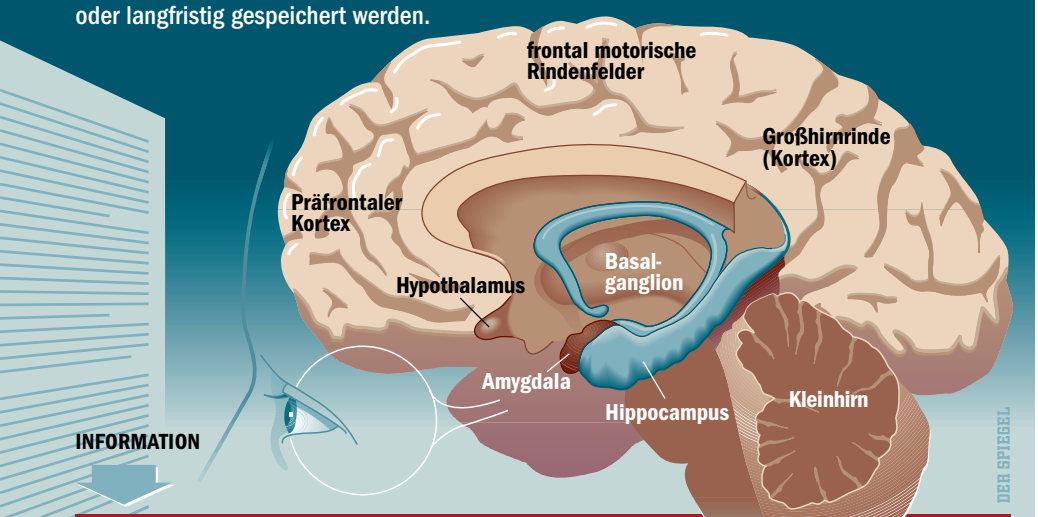
Etwa 30 Unternehmen weltweit arbeiten an der Entwicklung von Medikamenten, die unter dem ehrgeizigen Namen „Gedächtnis-“ oder gar „Erkenntnisverstärker“ laufen. 182 verschiedene Testsubstanzen zählte das pharmazeutische Fachblatt *Scrip*. Und das US-amerikanische Nachrichtenmagazin *Business Week* feiert 1994 bereits als das „Jahr des Hirnzuwachses“.

Noch richtet sich das größte Interesse der Pharmaingenieure auf die Alzheimer-Kranken. Allein in Deutschland leiden rund eine Million vor allem alte Menschen an dieser Form schleichenden geistigen Verfalls – ein gewaltiger Markt für ein Medikament, das den Krankheitsprozeß stoppen oder wenigstens verlangsamen könnte.

Auf vielfältige Weise suchen die Mediziner das versiegende Gedächtnis vor der vollkommenen Zerstörung zu bewahren. Tacrine, das einzige (und auch nur in den USA) zugelassene Alzheimer-Medikament, soll die Produktion

Sieb im Hirn

Ein gestaffeltes Filtersystem im Gehirn siebt die Datenflut der Sinne: Es entscheidet, ob Informationen gelöscht, kurzfristig verfügbar gehalten oder langfristig gespeichert werden.



WAHRNEHMUNG

Dauer: Sekundenbruchteile
Ort: Sinnesorgane und primäre Sinneszentren des Kortex

Bilder, Geräusche oder Berührungen lösen in Seh-, Hör- oder Tastnerven Reize aus, die an die Großhirnrinde weitergeleitet werden. Viele von ihnen dringen jedoch nicht ins Bewußtsein vor.

SENSORISCHES GEDÄCHTNIS

Dauer: etwa eine Sekunde
Ort: präfrontaler Kortex

Hinter der Stirn, wo die für komplexe Denkvorgänge zuständigen Areale des Kortex liegen, kann ein Sinnesreiz für kurze Zeit als eine Art Echo festgehalten werden, dessen Intensität jedoch rasch nachläßt. Durch Konzentration und Wiederholung kann ein Reiz länger im Bewußtsein gehalten werden, wenn er nicht durch neue Reize verdrängt wird.

KONSOLIDIERUNG DES GEDÄCHTNISSES

Ehe ein Sinneseindruck bis ins Langzeitgedächtnis gelangt, muß er spezielle, tief unter dem Kortex liegende Hirnstrukturen passieren. Nur die Reize, denen hinlänglich Bedeutung beigemessen wird, haben eine Chance, diese Pforte des Gedächtnisses zu passieren.

EXPLIZITES GEDÄCHTNIS

Dauer: Minuten bis Monate
Ort: Hippocampus

Erinnerungen an Ereignisse oder Erlebnisse (episodisches Gedächtnis) werden, ebenso wie neue Vokabeln, Namen oder Fakten (semantisches Gedächtnis), durch den Hippocampus geschleust, ehe sie ins Langzeitgedächtnis gelangen.

IMPLIZITES GEDÄCHTNIS

Dauer: Minuten bis Monate
Ort: Basalganglion

Unabhängig von bewußtem Wissen können Bewegungsabläufe auch so gespeichert werden, daß man sich ihrer unbewußt erinnert. So gibt es zum Beispiel Patienten, die jedes bewußte Erinnerungsvermögen verloren haben, trotzdem aber noch Musikstücke auf dem Klavier erlernen können.

AFFEKTIVES GEDÄCHTNIS

Dauer: Minuten bis Monate
Ort: Amygdala

Auch Gefühle können unabhängig vom Bewußtsein in Erinnerung behalten werden. Patienten mit Gedächtnisverlust behaupten zwar, auch enge Verwandte nie zuvor gesehen zu haben, zeigen in ihrem emotionalen Verhalten dennoch deutlich, daß sie sich an ihre Beziehung zu ihnen erinnern.

LANGZEITGEDÄCHTNIS

Ort: in der gesamten Hirnrinde	Ort: in den frontalen motorischen Rindenfeldern und dem Kleinhirn	Ort: im limbischen System

des Botenstoffs Acetylcholine ankurbeln und so das verbliebene Restgedächtnis der Kranken stützen. Andere Substanzen fördern den Ausstoß des Botenstoffs Serotonin, oder sie steigern die Hirndurchblutung.

Experimente wie diejenigen von Gary Lynch jedoch bedeuten eine neue Qualität der Gedächtnismanipulation: Bisher wurde am Symptom kuriert, mit Ampakinen und ähnlichen Substanzen hoffen die Forscher direkt ins chemische Getriebe des Gedächtnisses einzugreifen.

Lynch geht so weit, zu behaupten, „daß wir die Gedächtnis-Maschine inzwischen verstehen“. Zwar sind das Äußerungen, bei denen sein amerikanischer Enthusiasmus mit ihm durchgeht. Richtig aber ist: Einer der Triumphe der Hirnforschung in den letzten Jahren war die Entdeckung von Molekülen in der Zellmembran von Nervenzellen, die viele Neurobiologen für die biochemischen Schalter des Gedächtnisses halten.

Schon 1949 hatte der kanadische Psychologe Donald Hebb argumentiert: Gleichgültig, ob der Mensch lateinische Vokabeln, einen Triller auf dem Klavier

Ratten mit gedoptem Hirn werden zu Gedächtniskünstlern

oder die neuen Ministernamen im Kabinett erlernt, irgend etwas in seinem Hirn muß sich dabei verändern. Ort dieser Veränderung, vermutete Hebb, müßten die Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen, die Synapsen, sein.

Die Sinnesreize, spekulierte er, bahnen sich selbst den Weg ins Gedächtnis: Wenn ein Reiz als elektrischer Impuls das Nervengeflecht des Hirns erreicht, dann verstärkt er die Synapsen, die er durchläuft. Auf diese Weise, glaubte Hebb, werden elektrische Wege geebnet, auf denen später Erinnerungen wieder wachgerufen werden.

Die Aufregung unter den Hirnforschern war groß, als 1983 Glutamat-Rezeptoren gefunden wurden, die genau die von Hebb prophezeiten Eigenschaften hatten: Es handelt sich um Schleusentore in der Membran von Nervenzellen, die sich um so bereitwilliger öffnen, je häufiger sie benutzt werden (siehe Grafik Seite 162).

Die molekulare Maschinerie des Gedächtnisses schien damit gefunden. Dort, so hoffte Lynch, ließe sich pharmakologisch eingreifen, um das Gedächtnis aufzupeppen. Seit er Ratten in Gedächtniskünstler verwandeln kann, glaubt der Amerikaner den Durchbruch geschafft zu haben.

Lynch gründete eine Firma („Cortex Pharmaceuticals“), die für die Vermarktung des neuen Medikaments sorgen

soll. Gegenwärtig werden die pharmakologischen Eigenschaften von der Berliner Firma AFB-Parexel an Freiwilligen getestet.

Überzeugt sind viele von Lynchs Kollegen trotzdem noch nicht. Er ist bekannt als phantasievolle Ideenschleuder, aber auch dafür, daß er sich auf Irrwegen verrennen kann.

„Erst einmal muß man untersuchen, ob die Ampakine wirklich grundsätzlich anders wirken als zum Beispiel Koffein“, sagt der Hirnforscher Charles Stevens aus La Jolla in Kalifornien. Bisher sei nicht bewiesen, daß in der Tat das Gedächtnis und nicht nur die Aufmerksamkeit der Ratten durch das Medikament gesteigert wird. Auch Kaffee oder Amphetamine, so beweisen Experimente, steigern die Erfolgsquote bei Gedächtnisaufgaben.

Zudem, wendet der Leiter der Berliner Pharmastudie, Werner Hoffmann, ein, werde die Komplexität des Gedächtnisses häufig unterschätzt. Die Psychologen kennen inzwischen eine ganze Hierarchie gestaffelter Speicher. Nur wenige Sekunden lang hält das Kurzzeitgedächtnis einen Reiz fest, dann reicht es ihn an Zwischenspeicher weiter, in denen Erinnerungen Tage oder sogar Monate aufbewahrt werden können, bis sie im Langzeitgedächtnis endgelagert werden (siehe Grafik Seite 164).

Außerdem scheint es verschiedene Modalitäten des Gedächtnisses zu geben: Fakten werden meist schlechter in Erinnerung behalten als Erlebnisse. Wieder anders speichert das Gehirn Bewegungsabläufe oder Gefühle. All das soll durch eine Handvoll Rezeptor-Moleküle erklärt werden können?

Viele Hirnforscher halten Lynchs Traum vom medikamentösen Hirndoping für ein Trugbild. Und doch hat in den Entwicklungsabteilungen der Pharmaindustrie die Jagd nach ihr begonnen. Dort weiß man: Sogar mit dem Glauben an eine wirksame Gedächtnispille ließe sich viel Geld verdienen.

Die Einschätzung der Erfolgschancen gehen weit auseinander: Die Forschung ist noch weit davon entfernt, das Gedächtnis vollständig zu verstehen, sagen die einen. Aber muß man es verstehen, um es zu verbessern? fragen die anderen. Ist es nicht auch möglich, mit Psychopharmaka Angst zu lösen oder eine trübe Gemütsstimmung aufzuhellen, obwohl die Wirkung dieser Medikamente nicht im Detail verstanden ist?

Die Natur hat das Gedächtnis so optimal feinjustiert, daß jede Veränderung zu einer Verschlechterung führen würde, sagen die Skeptiker. Sie rechnen mit so starken Nebenwirkungen, daß höchstens bei schweren Gedächtnisstörungen eine pharmakologische Reparatur vorstellbar sei. Was aber heißt „gesund“, fragt wiederum die Gegenpartei. Läßt sich nicht gerade beim Gedächtnis die Trennlinie zwischen Schwäche und Störung kaum ziehen?

Sicher ist: Das Erinnerungsvermögen zu verbessern wird schwierig sein. Wesentlich leichter dagegen, es zu blockieren. Schon griechische Quellen wissen von der durchschlagenden Wirkung eines der ältesten Wirkstoffe der Medizingeschichte zu berichten – des Alkohols.

Auch wie die Gedächtnislücken nach Alkoholgenuß entstehen, hat die Forschung inzwischen ergründet: durch Einwirkung auf die Glutamat-Rezeptoren – also genau an der Stelle, an der die neuen Medikamente wirken sollen. ❑

Meßgeräte

Trick aus der Truhe

Gegen den Herztod, bei der Flugsicherheit und bei der Erzsuche können neuartige, hochempfindliche Magnet-Sonden helfen.

Wie eine Kanone zielt die Metallröhre auf den Brustkorb des Patienten. Von der Weltraumkälte, die in ihrem Innern herrscht, spürt der entspannt auf der Pritsche liegende Kranke nichts.

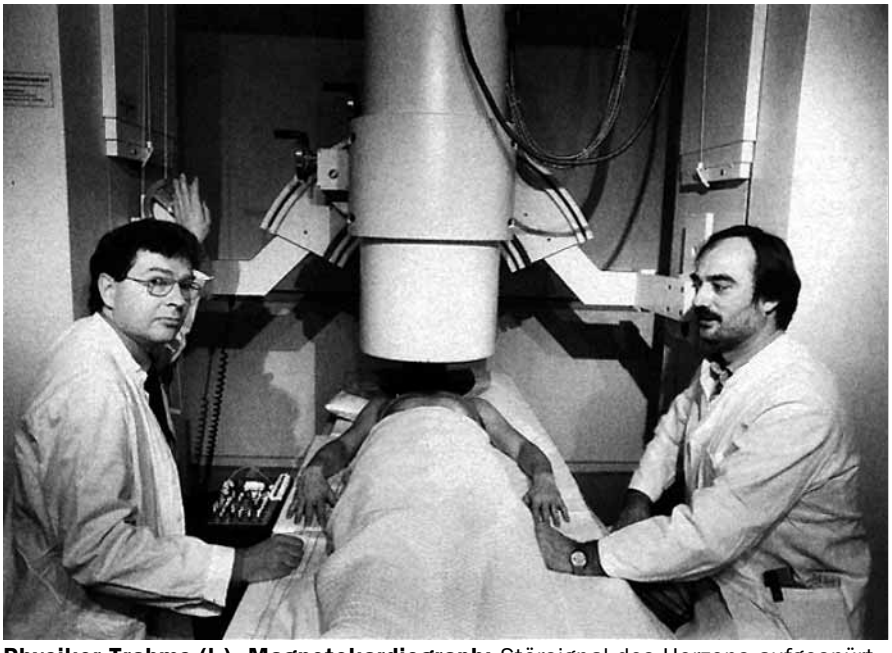
Der Mann leidet unter Herzrhythmusstörungen. Ein vorangegangener Infarkt hat Gewebepartien in seinem Herzmuskel so stark geschädigt, daß diese nun Fehlimpulse aussenden, die den Herzschlag aus dem Takt bringen. Bis auf einen Zentimeter vermag die tiefgekühlte Meßröhre die fehlerhaften Stellen zu lokalisieren – sie ortet jene schwachen Magnetfelder, die von dem angegriffenen Gewebe ausgehen.

„Haben wir den Ausgangsort für die Störsignale erst einmal aufgespürt“, erläutert der Physiker Lutz Trahms vom Labor für Biomagnetismus der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) in Berlin, „dann können wir das Gewebe abtöten und einen Herzstillstand noch rechtzeitig verhindern.“

Seit einigen Wochen testet Trahms seine lebensrettende, mehr als eine Million Mark teure Maschine an der Benjamin-Franklin-Klinik in Berlin-Steglitz; nur drei Prototypen eines solchen „Magnetokardiographen“ gibt es an deutschen Kliniken. In drei Jahren aber könnten die Geräte bereits in größerer Stückzahl gefertigt werden. Weit genauer als mit bisherigen Verfahren lassen sich damit die schwachen Magnetfelder vermessen, die von dem Muskel ausgesandt werden – ohne chirurgischen Eingriff oder den verfälschenden Umweg über Hautströme beim EKG.

Herzstück in Trahms’ Tiefkühlröhre sind sogenannte Squids („supraleitende Quanteninterferometer“). Diese winzigen Sensoren reagieren sogar noch auf Magnetfelder, die viele milliardenmal schwächer sind als das Magnetfeld der Erde – es handelt sich um die empfindlichsten Meßgeräte, die je gebaut wurden.

Bislang mußten die Magnetsonden, damit sie überhaupt arbeiten konnten, mit teurem flüssigem Helium auf minus



S. SAUER / LICHTBLICK

Physiker Trahms (l.), Magnetokardiograph: Störsignal des Herzens aufgespürt