

Praktikumsteil Neurosimulator

Ablauf des Praktikums

- Beginn: 10Uhr
- Theoretische Einführung am Morgen
- Mittagspause
- Durchführung der Versuche

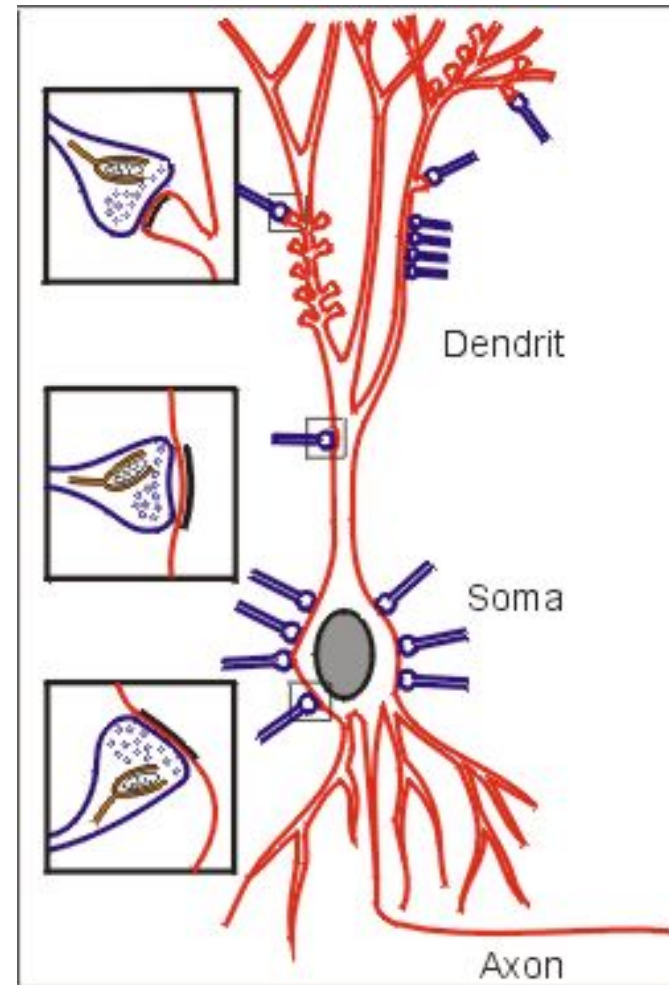
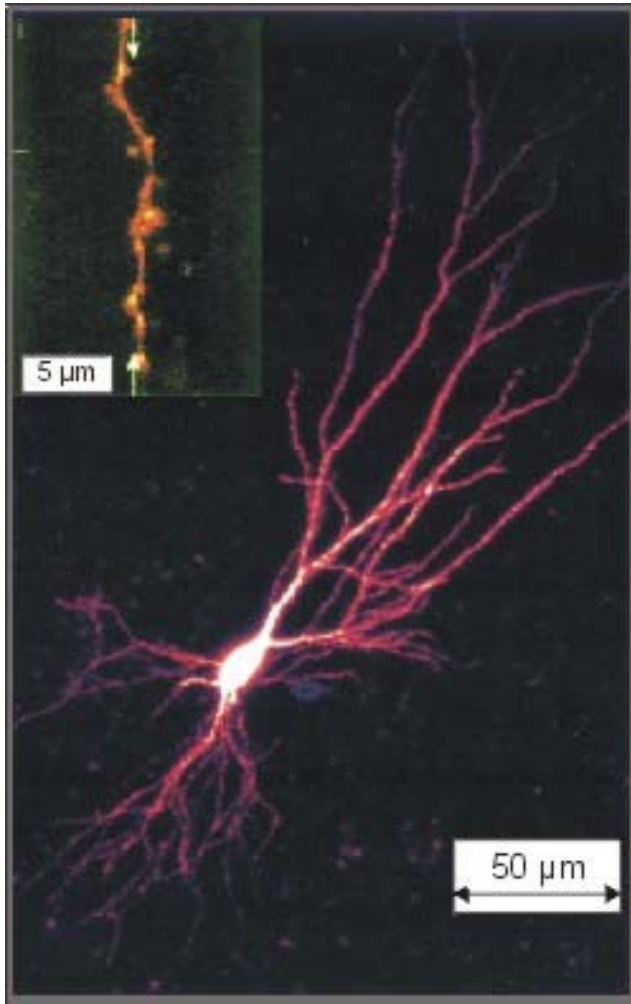
Allgemeines

- Das Gehirn ist eine sehr komplizierte Struktur mit 100 Milliarden Neuronen und 10 Mal mehr Gliazellen.
- Man kann mehr als 1000 Zelltypen unterscheiden
- Pioniere der Gehirnforschung waren Golgi und Cajal
- Afferenzen leiten Informationen zum Gehirn
- Efferenzen leiten Informationen in die Körperperipherie
- Erforschung von Gehirnstrukturen durch:
 - EEG, PET, NMR, Viren, Fluoreszenzfarbstoffe, EM

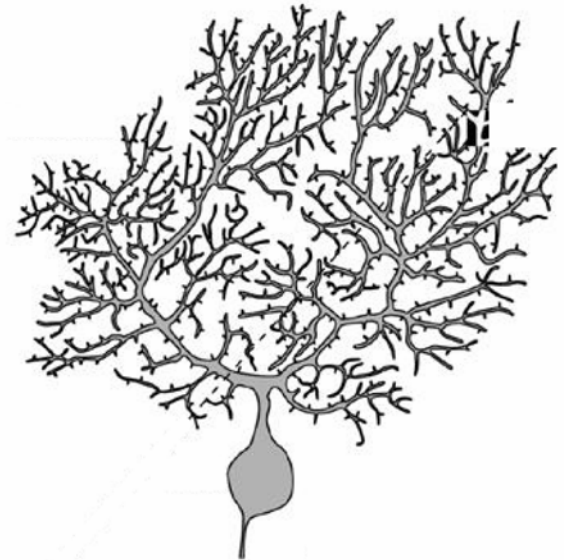
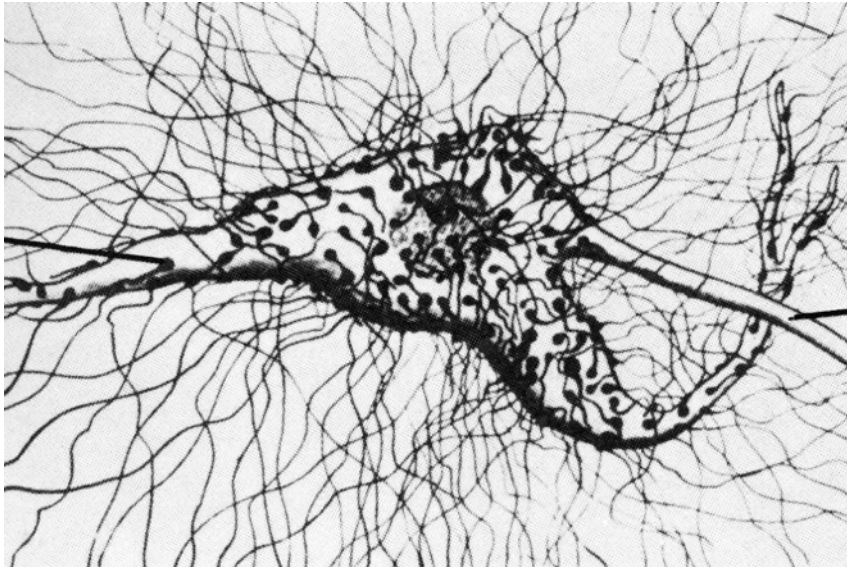
Membranzeitkonstante und Tiefpassfilterung

- Aufbau eines Neurons
(Dendrit, Soma, Axon)
- Aufbau der Membran
(Phospholipiddoppelschicht, Membranproteine, Ionenkanäle)
- Entstehung von elektrischen Signalen
(Spannungsgesteuerte Ionenkanäle, elektrochemischer Gradient, Aktionspotentiale)
- Physikalischen Eigenschaften der Membran
(Widerstand und Kondensator)

Neuronen und Synapsen

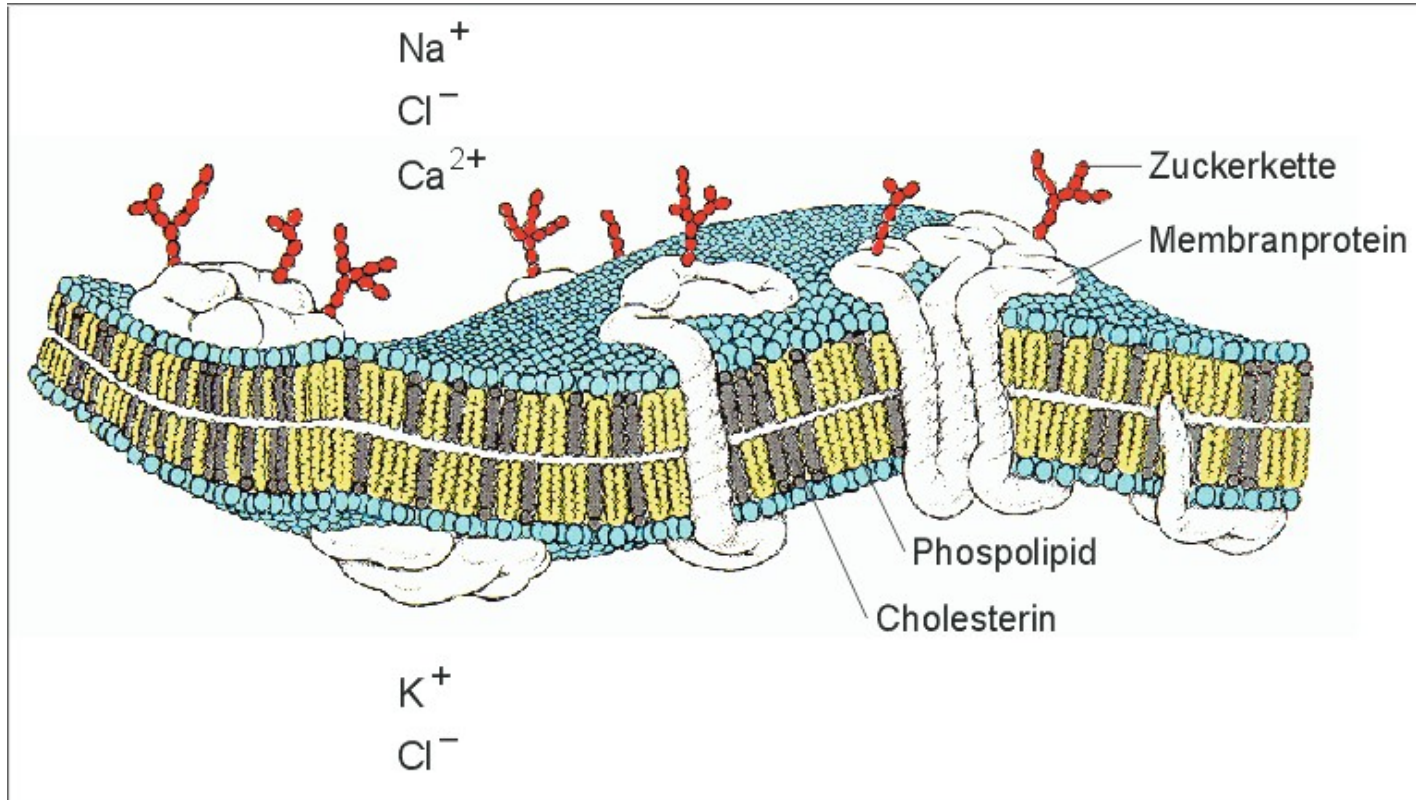


Die Nervenzelle als Computer



...Integration von vielen EPSPs und IPSPs zu **einem** Ausgangssignal

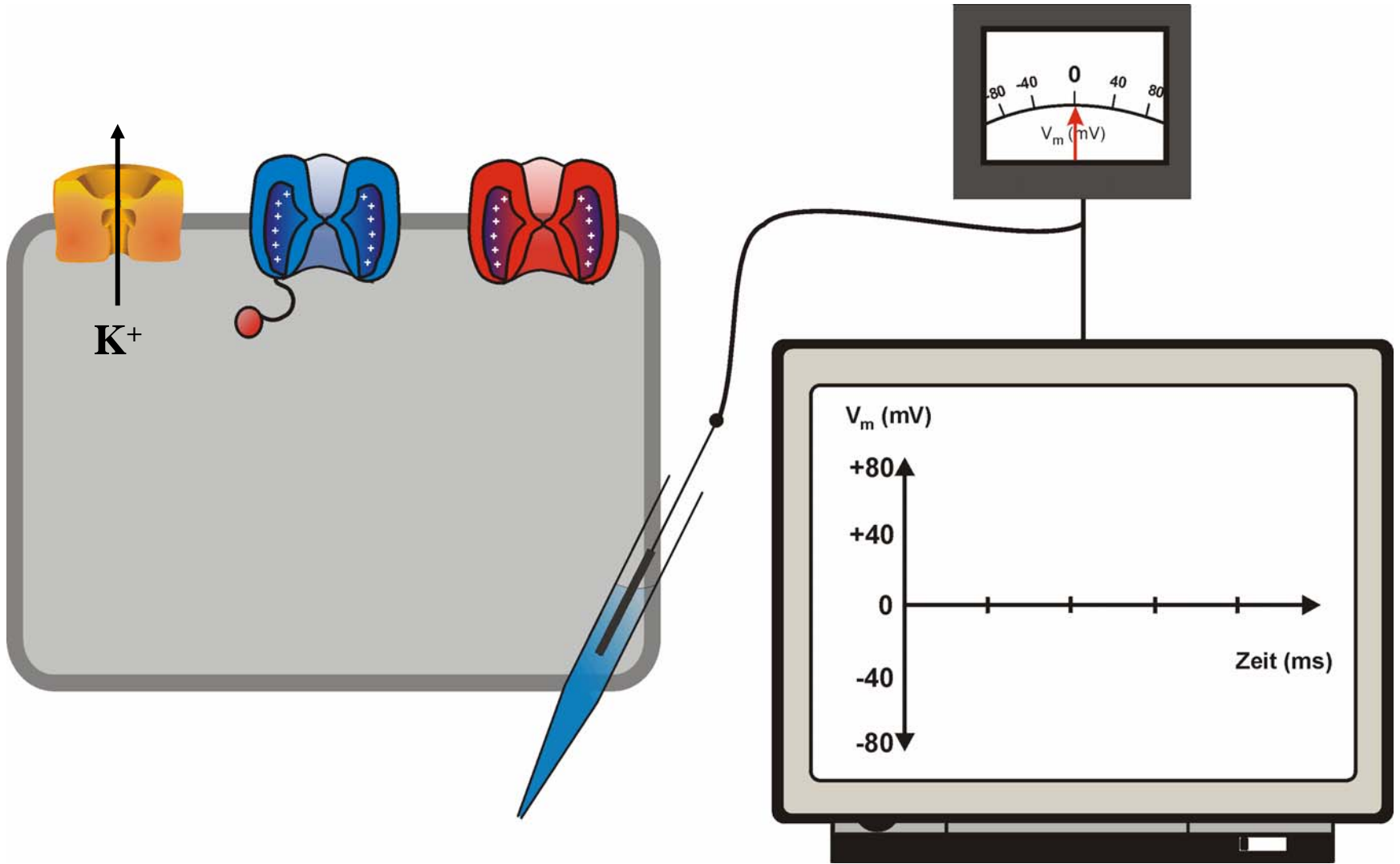
Aufbau der Plasmamembran

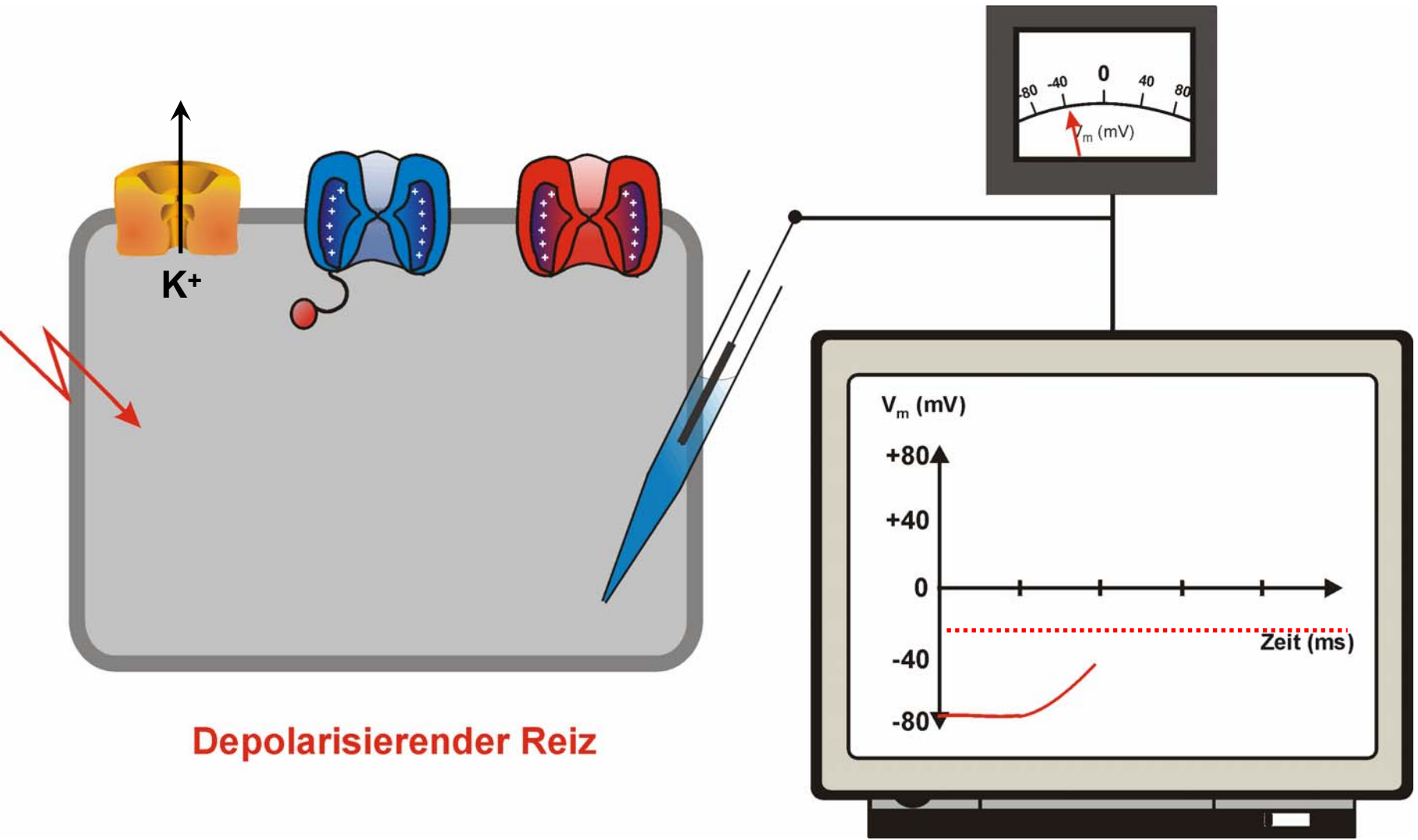


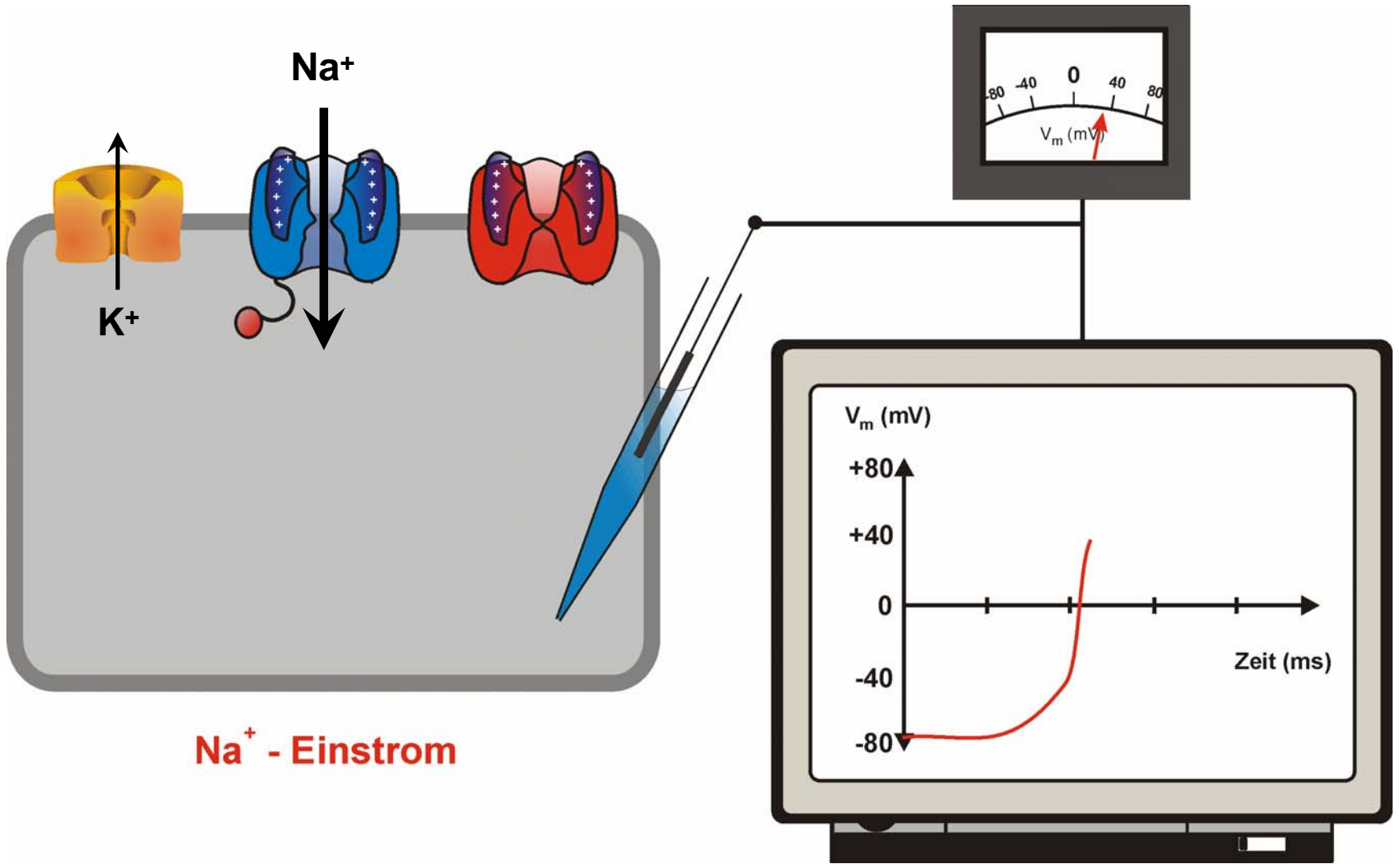
Entstehung von elektrischen Signalen

- Ankommender Reiz führt zur Öffnung von Natrium-Kanälen
- Depolarisation der Zelle durch den Natriumeinstrom entlang des chemischen Gradienten
- Schließen der Natrium-Kanäle und Öffnen der Kalium-Kanäle
- Hyperpolarisation der Zelle durch den Kaliumausstrom entlang des chemischen Gradienten
- Wiederherstellen des Ruhepotentials durch die Na/K-Pumpe und die immeroffenen Kaliumkanäle

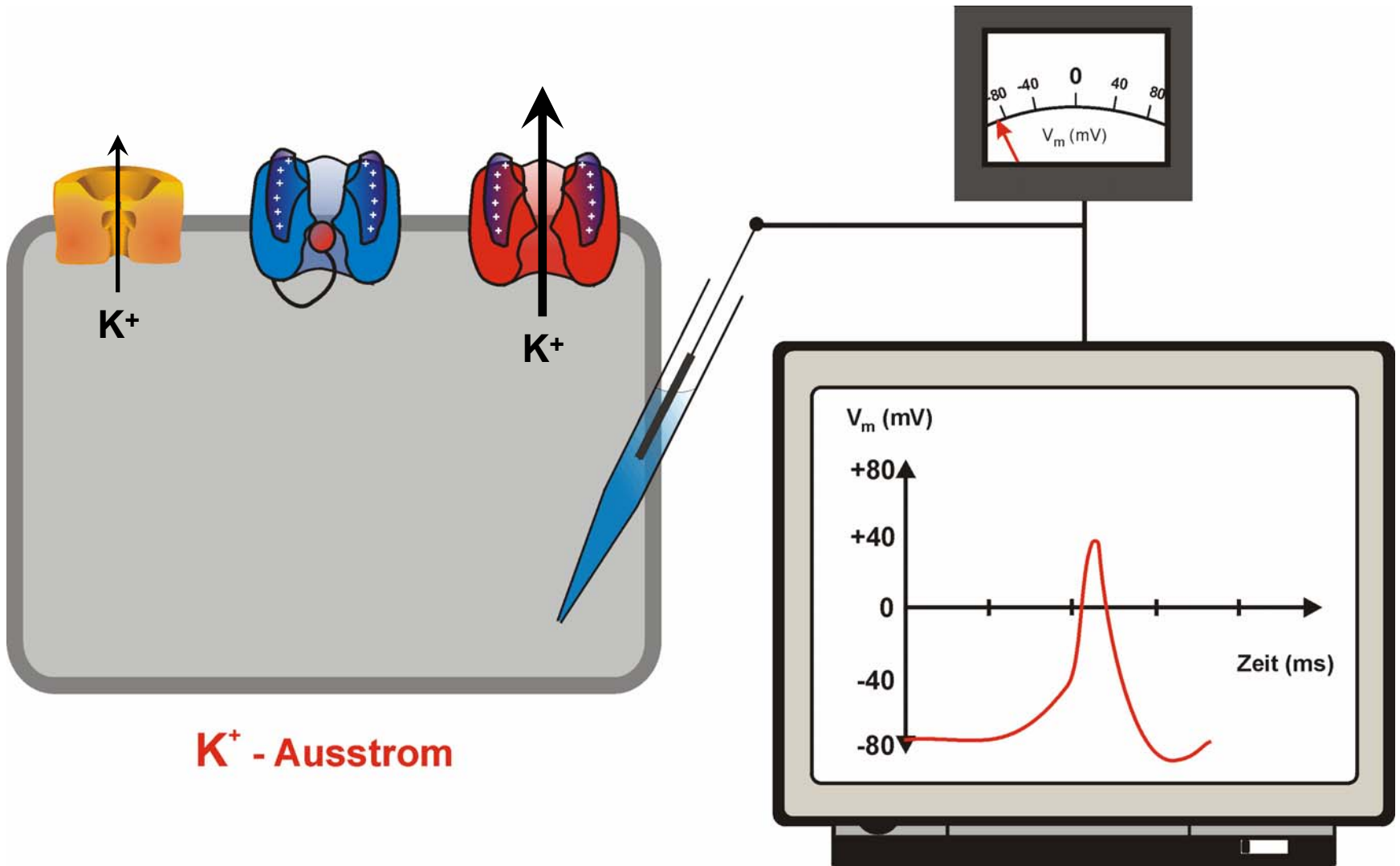
Wie kommt es zur Erregung eines Neurons ?

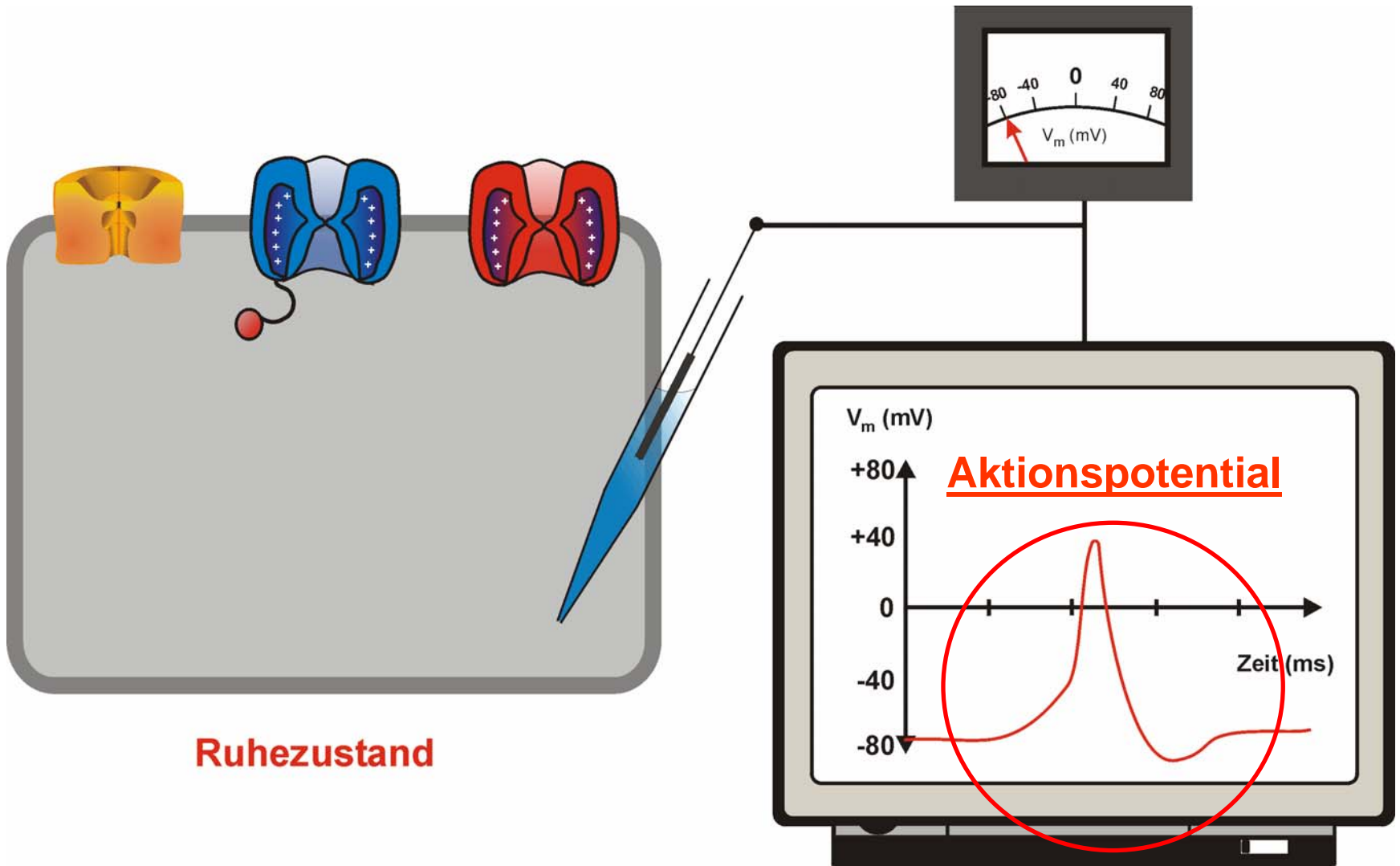






Na^+ - Einstrom





Aktionspotential

V_m (mV)

+80

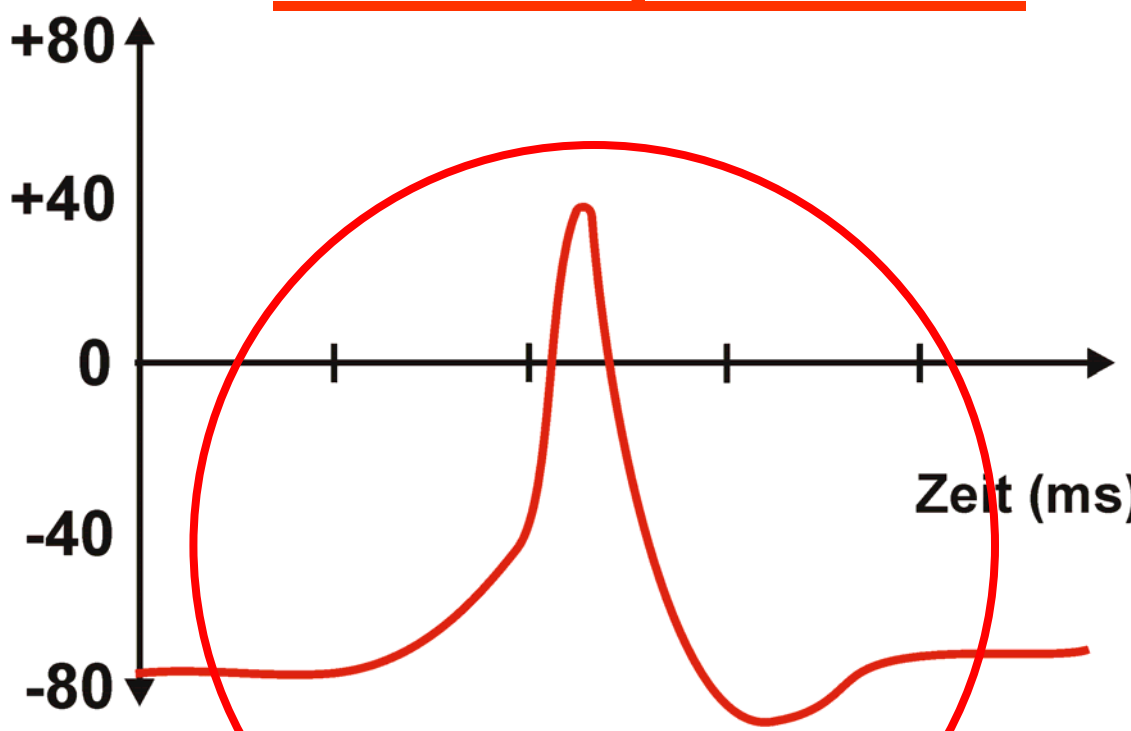
+40

0

-40

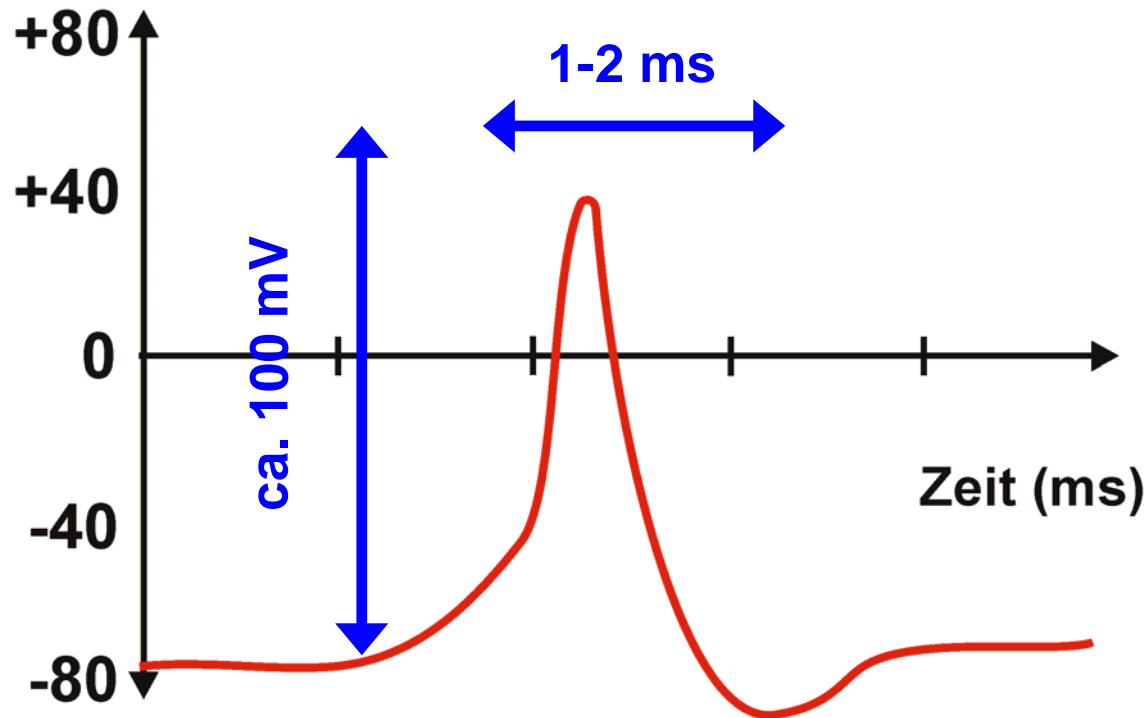
-80

Zeit (ms)



V_m (mV)

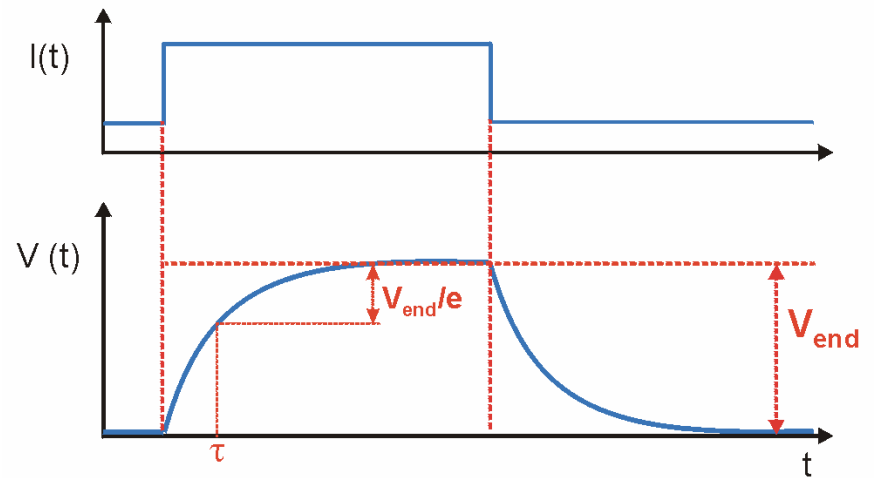
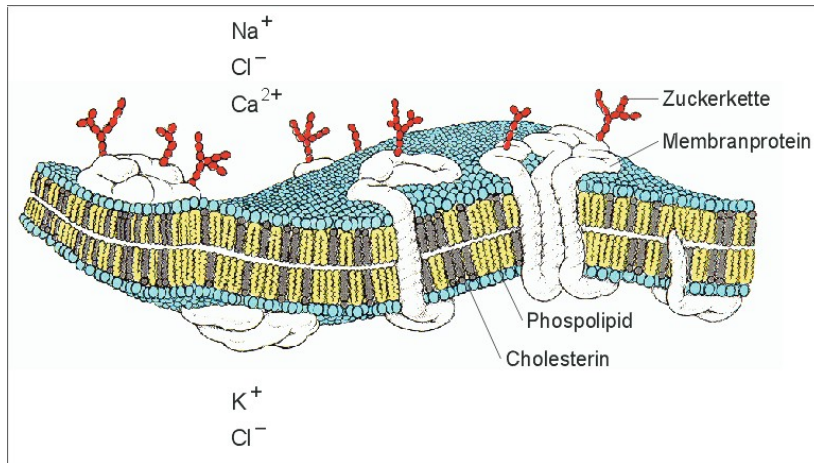
Aktionspotential



Physikalische Eigenschaften der Membran

- Die Membran verhält sich wie ein Kondensator und stellt einen Widerstand dar
- Diese Eigenschaften werden durch den physiologischen Aufbau der Membran bedingt:
 - selektive Kanäle
 - die Kanäle öffnen nicht gleichzeitig
- Die Membran verhält sich wie ein Tiefpass
 - > Tiefe Frequenzen werden als getrennte Signale wahrgenommen, hohe Frequenzen summieren sich

Die Plasmamembran als Kondensator



$$V(t) = V_{\text{end}} (1 - e^{-t/\tau})$$

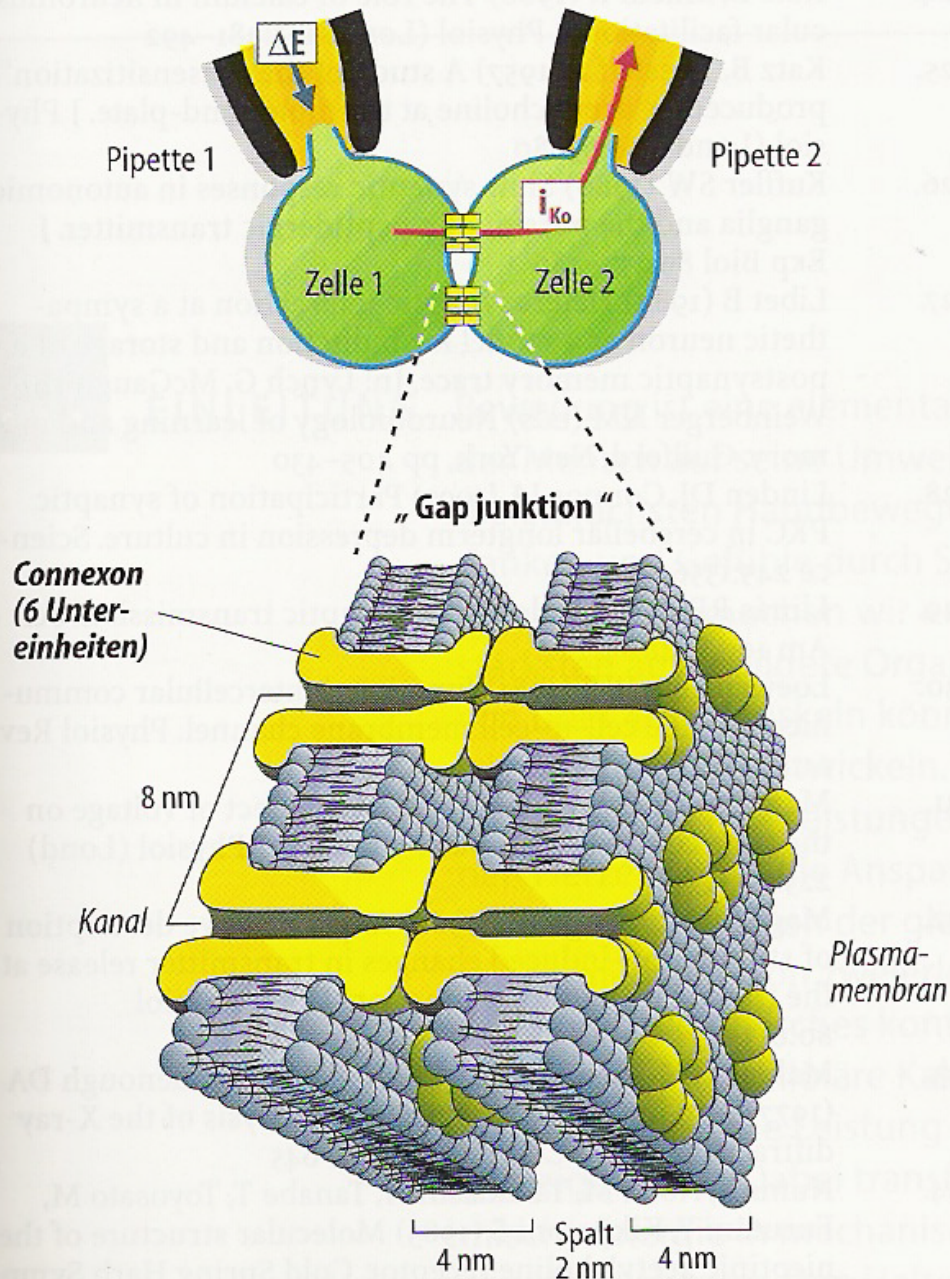
Signalverhalten von erregenden und hemmenden Synapsen

- Synapsen allgemein
- Erregende Synapsen
- Hemmende Synapsen
- Transmitter
- Interaktion von Synapsen
 - Summation
 - Post- und präsynaptische Hemmung
 - Verstärkung durch Endverzweigung

Synapsen allgemein

- Elektrische Synapsen mit Koppelungsstrom über Gap junctions
- Chemische Synapsen mit Transmitterübertragung über den synaptischen Spalt

A Messung der elektrotonischen Kopplung



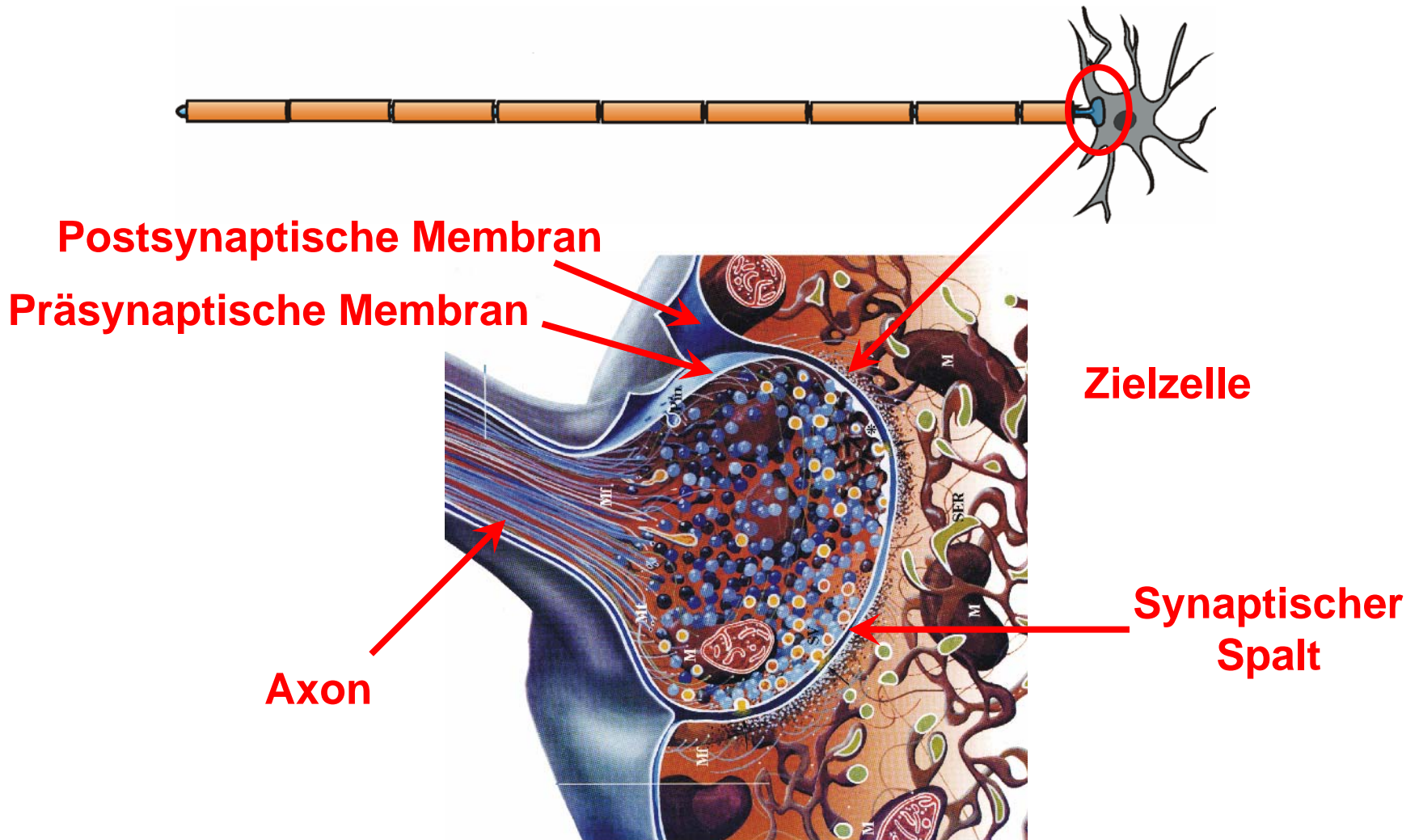
Elektrische Synapse:

Das Signal muss nicht über die Membran übertragen werden. Daher findet keine Zeitverzögerung bei der Übertragung des Signals von einer Zelle auf eine andere statt.

Beide Zellen werden somit gleichzeitig erregt.

Elektrische Synapsen sind wichtig für die Funktion des Herzens.

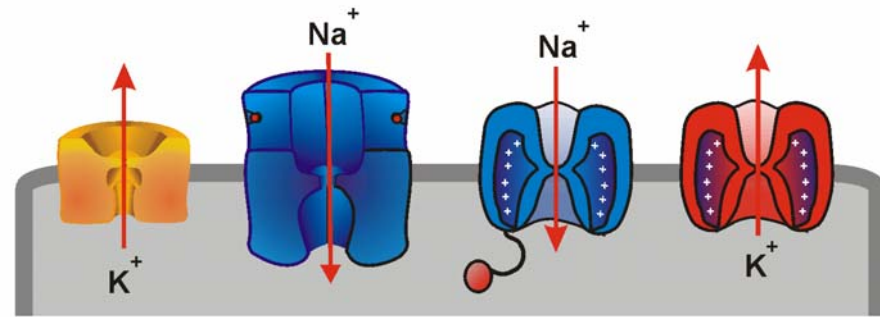
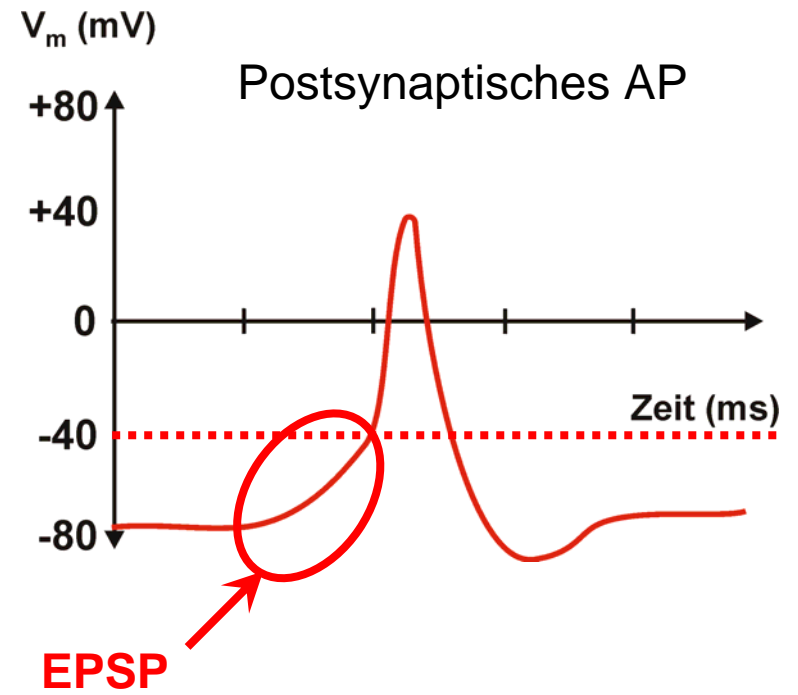
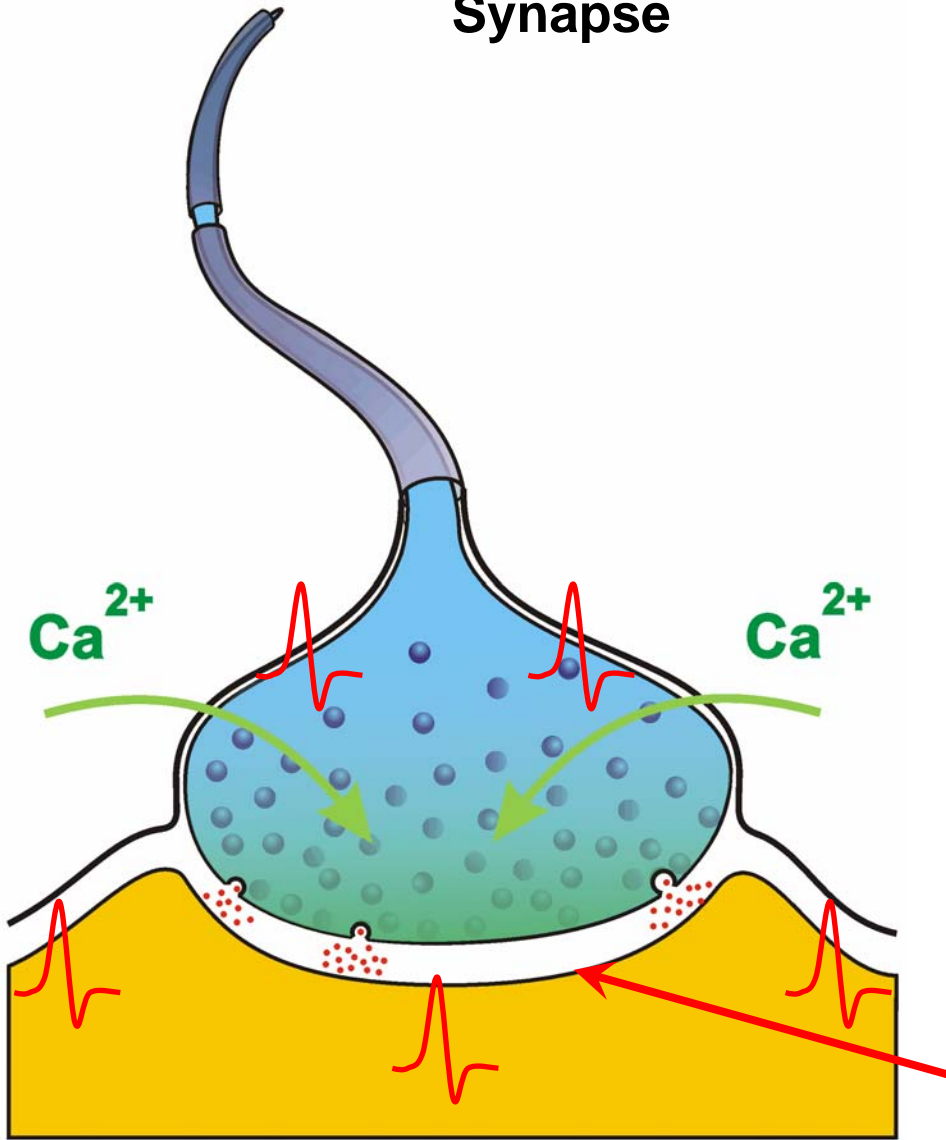
Erregungsübertragung durch eine chemische Synapse



Erregende Synapsen

- Erregende Synapsen erzeugen an der postsynaptischen Zelle ein erregendes postsynaptisches Potential (EPSP), wodurch die postsynaptische Zelle depolarisiert wird
- Beispiel: An der neuromuskulären Endplatte löst der Transmitter Acetylcholin das Endplattenpotential aus, das zur Kontraktion des Muskels führt.

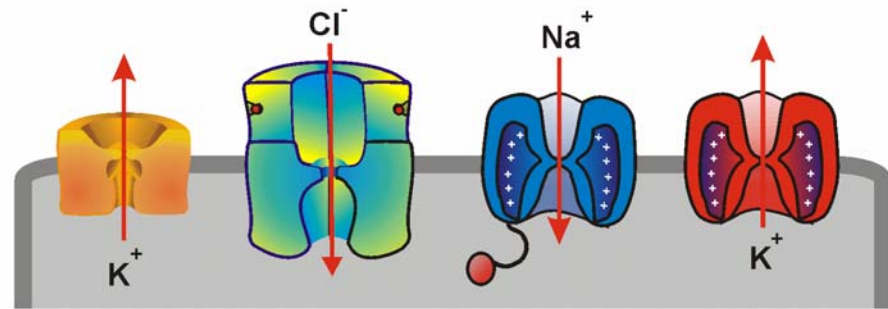
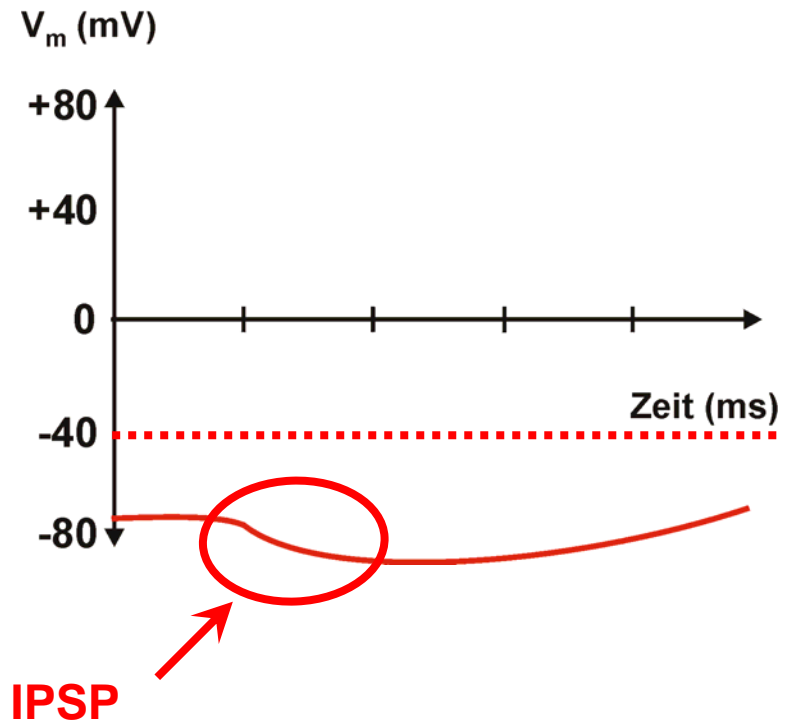
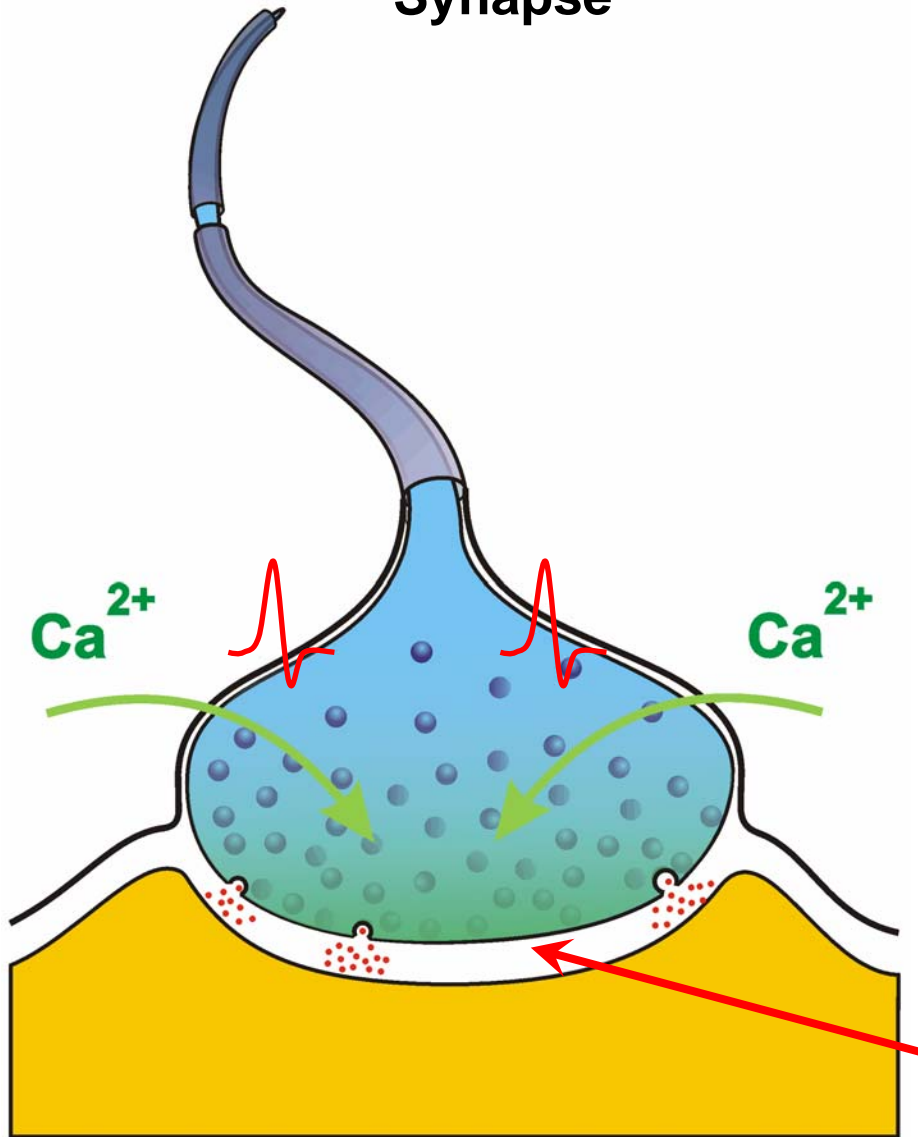
Erregende (exzitatorische) Synapse



Hemmende Synapsen

- Hemmende Synapsen erzeugen an der postsynaptischen Membran ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP), wodurch die postsynaptische Zelle hyperpolarisiert wird
- Beispiel: Hemmende Interneurone dienen in vielen Rückkopplungssystemen als kontrollierende Einheit. Sie schützen oft vor der Überlastung einer zentralen Verarbeitungsstation.

Hemmende (inhibitorische) Synapse



Die Nernst - Gleichung

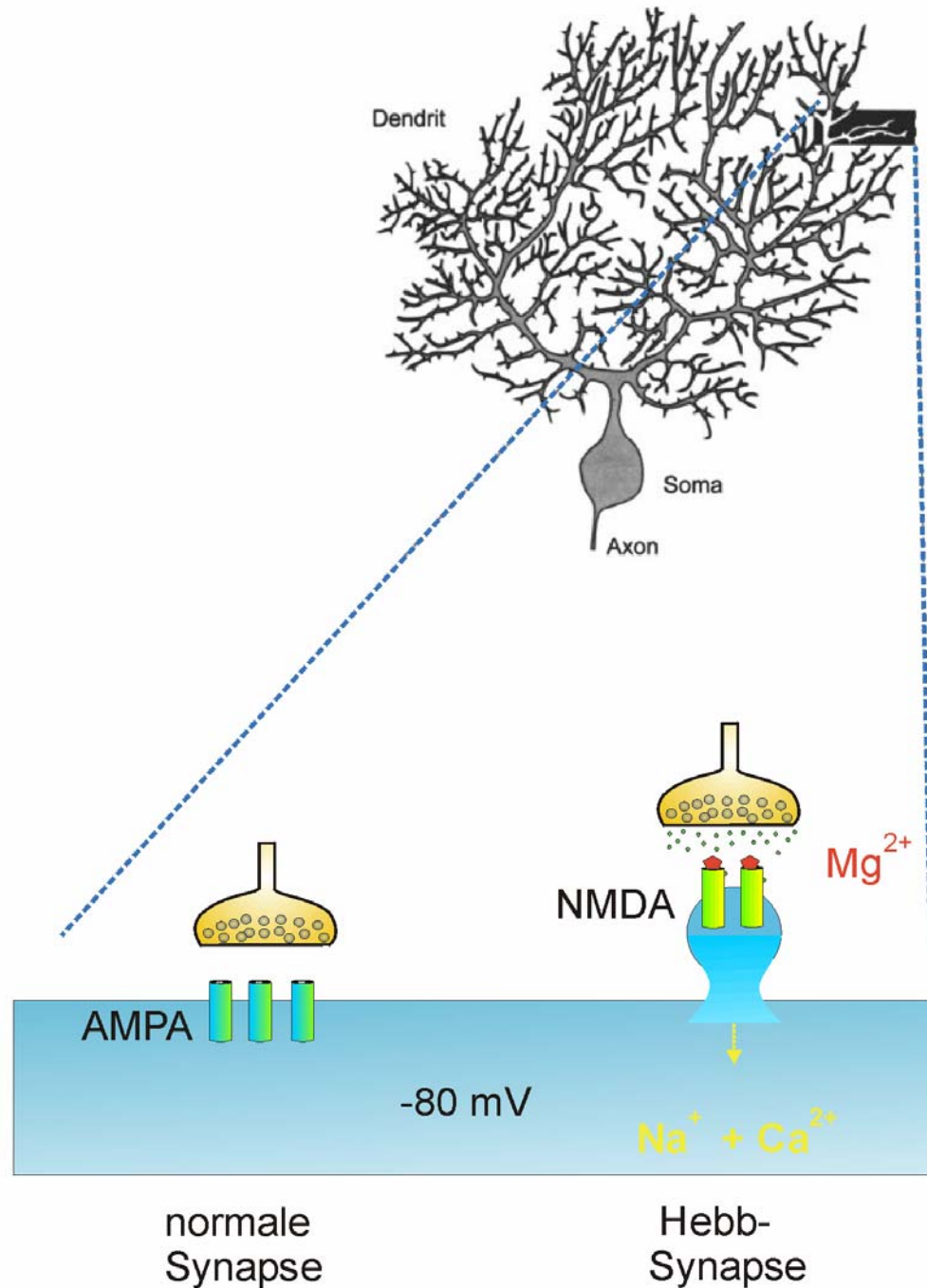
Ob die Zelle durch die ankommenden Signale erregt oder gehemmt wird, lässt sich über die Nernst – Gleichung berechnen.

$$E = \frac{-RT}{F} \frac{P[K]_i + P[Na]_i + P[Cl]_o}{P[K]_o + P[Na]_o + P[Cl]_i}$$

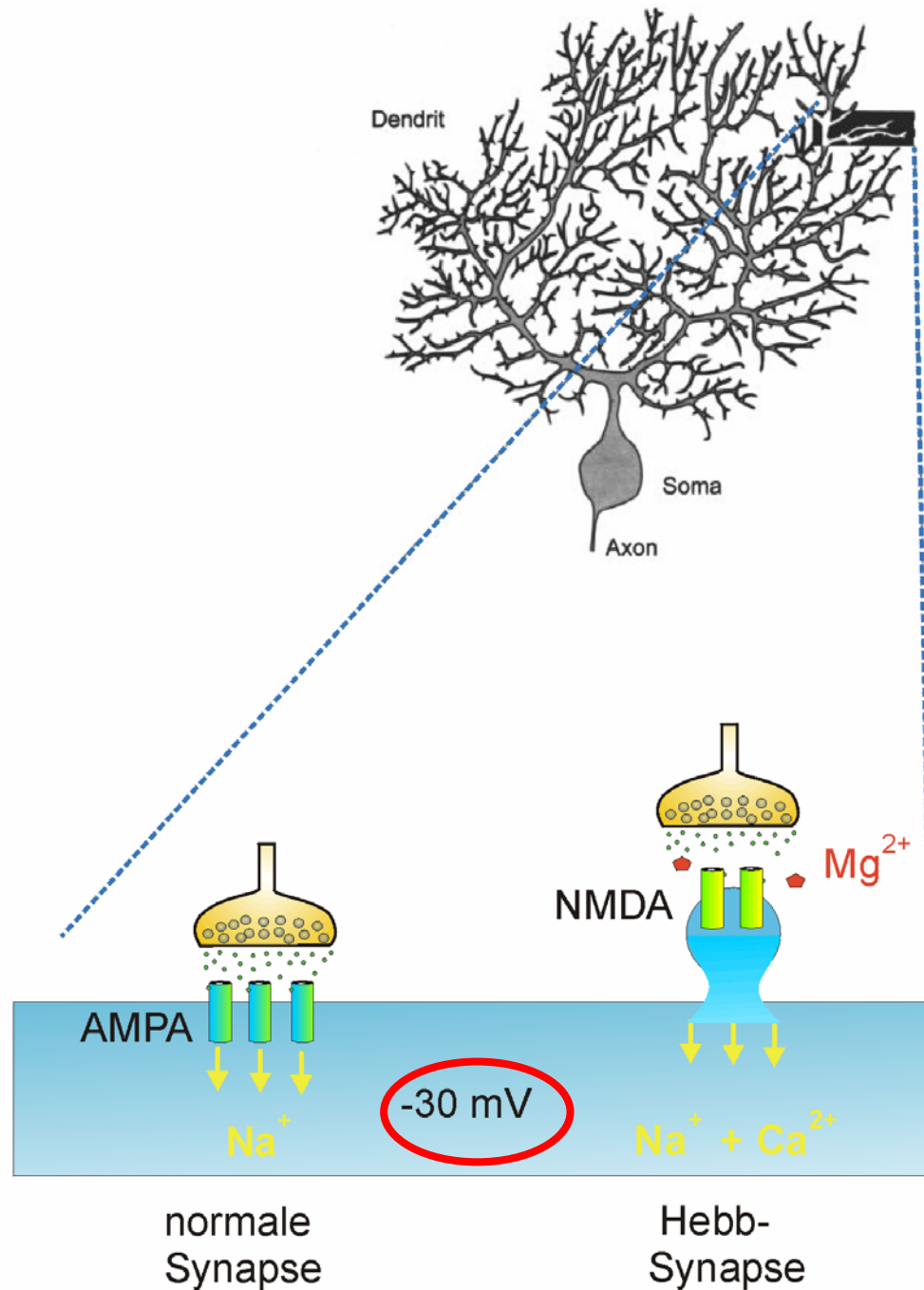
Hebbsche Synapsen

- Hebbsche Synapsen spielen eine wichtige Rolle beim Lernen.
- AMPA-Rezeptoren reagieren auf ein Signal mit Natrium-Einstrom.
- NMDA-Rezeptoren können am Anfang nur gemeinsam mit den AMPA-Rezeptoren aktiviert werden. Nach ihrer Aktivierung fließen durch sie auch Calcium-Ionen in die Zelle, die für biochemische Veränderungen sorgen. Aufgrund dieser, können die NMDA-Rezeptoren dann auch alleine aktiviert werden und schaffen somit neue Übertragungswege.

**Hebbsche-Synapse:
alleine geht's nicht!
Der Grund: Mg^{2+} -Block**



**Hebbsche-Synapse:
alleine geht's nicht !
Der Grund: Mg²⁺-Block**



Transmitter

- Transmitter übersetzen das elektrische Signal in ein chemisches Signal
- Kleinmolekulare Überträgerstoffe:
 - Acetylcholin als erregender Transmitter am Muskel
 - Glutamat als wichtigster erregender Transmitter im ZNS
 - GABA als wichtigster hemmender Transmitter im ZNS
- Monoamine
 - Adrenalin und Noradrenalin als Transmitter in Stresssituationen
 - Dopamin und Serotonin als Transmitter bei Schlaf und Stimmung
- Peptidüberträgerstoffe
 - Diese Stoffe fungieren häufig als Modulatoren, das heißt, sie übertragen selbst kein Signal, sondern beeinflussen Dauer und Wirkung von anderen Transmittern

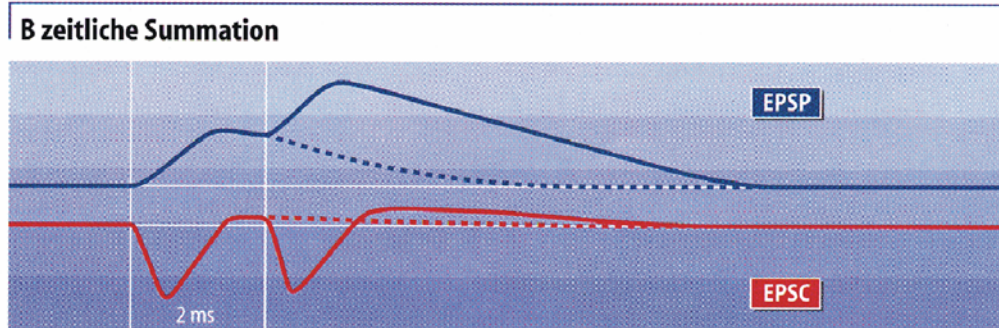
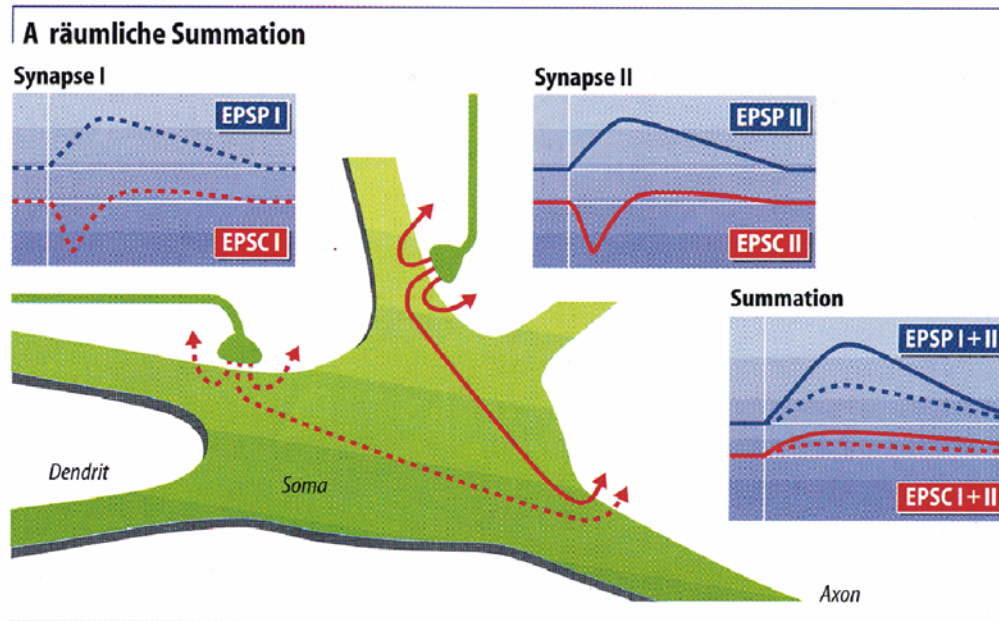
Interaktion von Synapsen

- Summation:
 - **Räumliche Summation:**

Räumlich getrennte Synapsen projizieren auf die gleiche postsynaptische Zelle und werden gleichzeitig aktiviert. Die entstehenden Potentiale werden summiert.
 - **Zeitliche Summation:**

Eine einzige Synapse wird in kurzen zeitlichen Abständen so aktiviert, dass das entstehende Potential noch nicht abgeklungen ist und ein zweites, etwas später ankommendes Signal dazu addiert wird.

Summation von postsynaptischen Potentialen



Weitere Interaktionen

- Postsynaptische Hemmung:
Die an der postsynaptischen Zelle ankommenden Signale werden verrechnet. Ist die inhibitorische Synapse stärker als die exzitatorische, so wird die postsynaptische Zelle gehemmt.
- Präsynaptische Hemmung:
Am Axon der exzitatorischen Präsynapse endet eine inhibitorische axoaxonale Synapse, die das exzitatorische Neuron an der Weitergabe seines Signal hemmt.
- Verstärkung durch Endverzweigung:
Das Axon endet in mehreren Terminals, die auf die gleiche postsynaptische Zelle projizieren. Da der Reiz über die Membran geleitet wird, wird er durch die Verzweigung des Axons nicht abgeschwächt und jedes Terminal übermittelt die gleiche Reizstärke. Die Signale aus den Terminals summieren sich dann in der postsynaptischen Zelle.

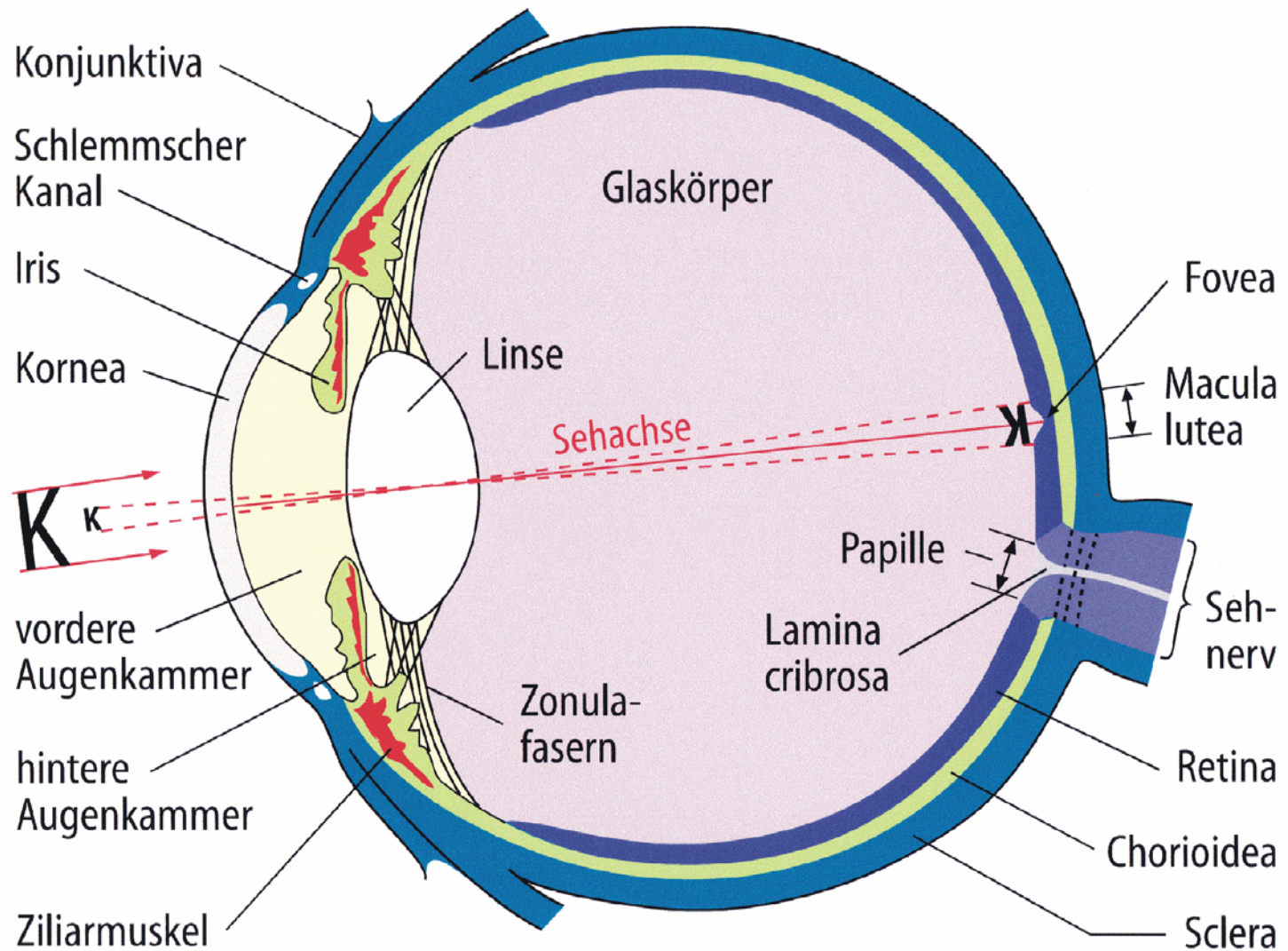
Rückkopplung als Mechanismus der Eigenkontrolle

- Rückkopplung bedeutet, dass das reagierende Neuron sich selbst über ein Interneuron wieder innerviert. Das heißt, durch die Erregung dieses Neurons, wird ein Interneuron aktiviert, das wiederum auf das erregte Neuron projiziert.
- Negative Rückkopplung dient meistens als Schutz vor Überlastung eines Übertragungsweges. Ein wichtiges Beispiel ist die Renshaw-Zelle, die durch negative Rückkopplung den Muskel vor einem Krampf schützt.
- Positive Rückkopplung spielt bei oszillatorische Systemen, wie zum Beispiel dem Schlaf-Wach-Verhalten, eine wichtige Rolle. Die Oszillatoren erregen sich solange durch Rückkopplung selbst und zwingen mit ihnen verbundenen Zellen ihren Rhythmus auf, bis ein Reiz von außen sie inaktiviert.

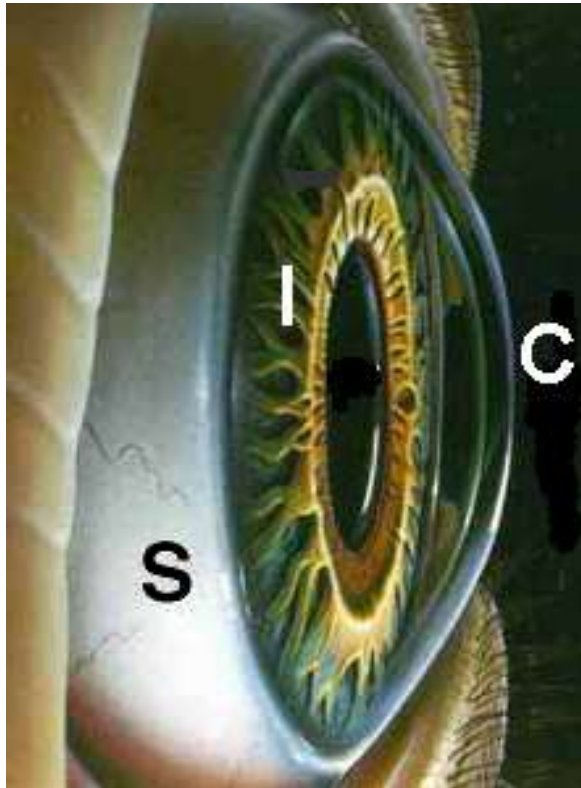
Netzwerke im visuellen System

- Aufbau des Auges
- Aufbau der Retina
- Der Sehprozess
- Laterale Inhibition
- On – Off – Neurone
- Unilaterale Inhibition
- Selbstkalibrierung paariger Sinneskanäle

Der Aufbau des menschlichen Auges



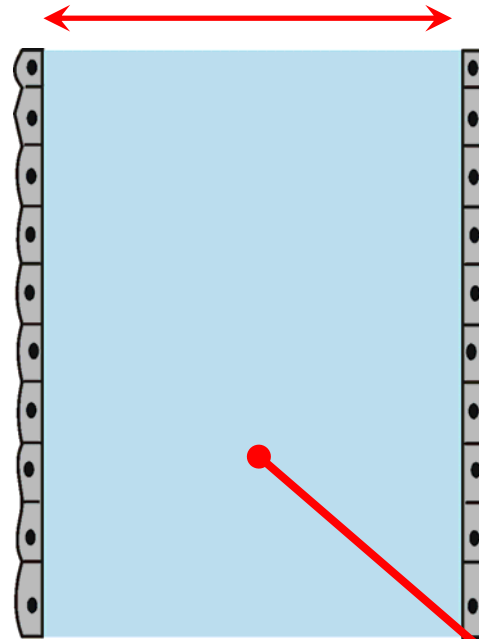
Die Cornea: ein besonderes Bindegewebe



**Augen-
kammer**

Stroma

0.5 mm

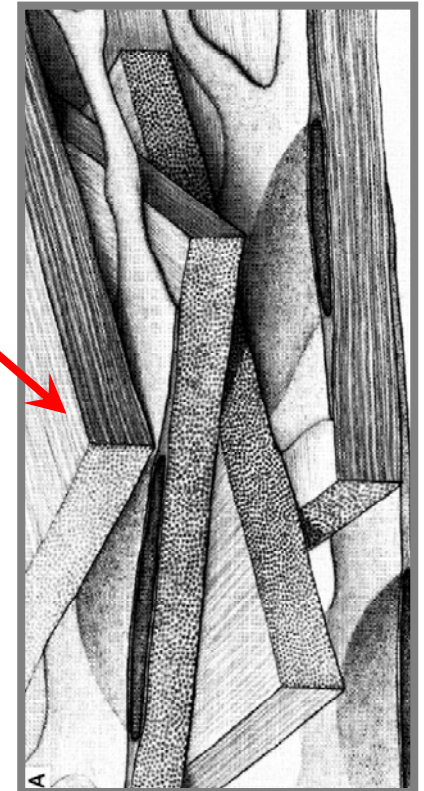


**Tränen-
flüssigkeit**

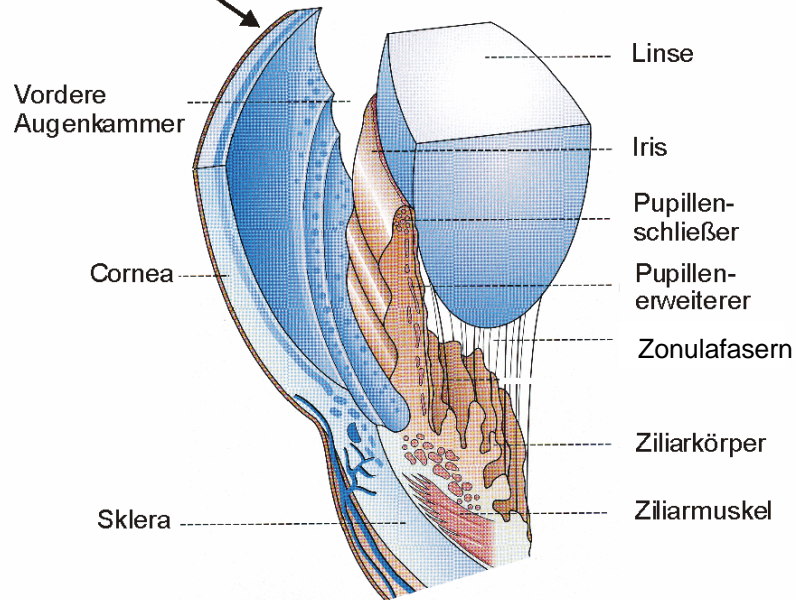
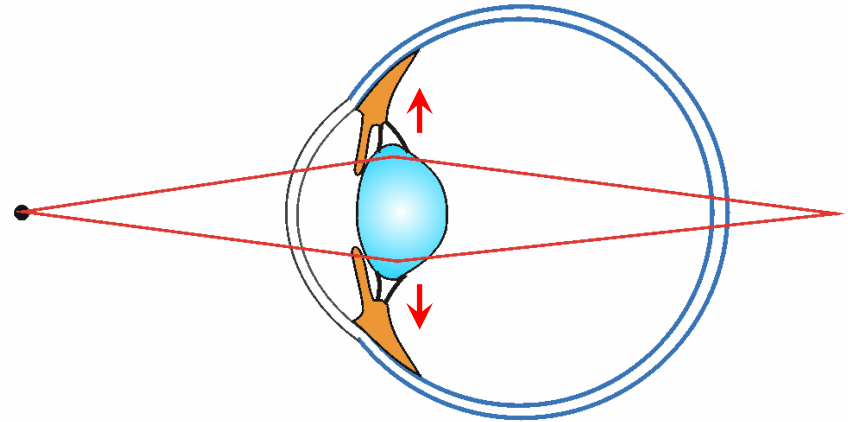
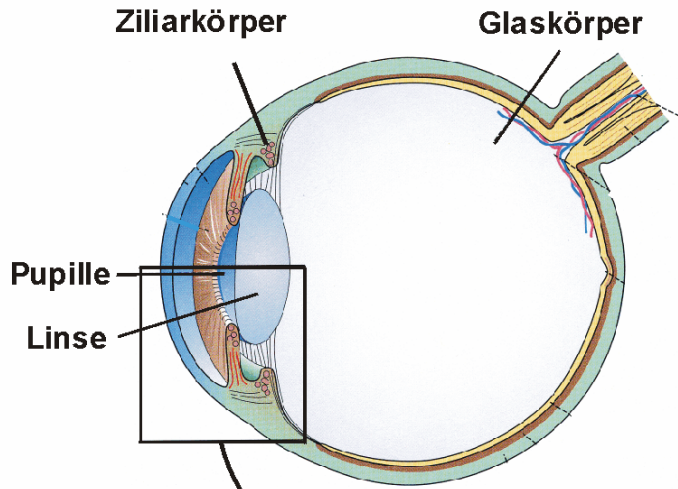
<http://www.cis.rit.edu/>

75 – 80 % Wasser

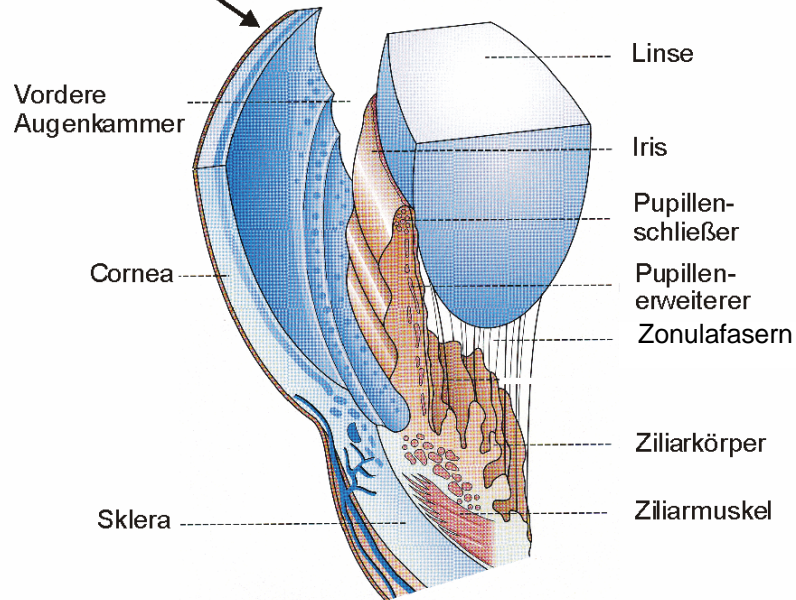
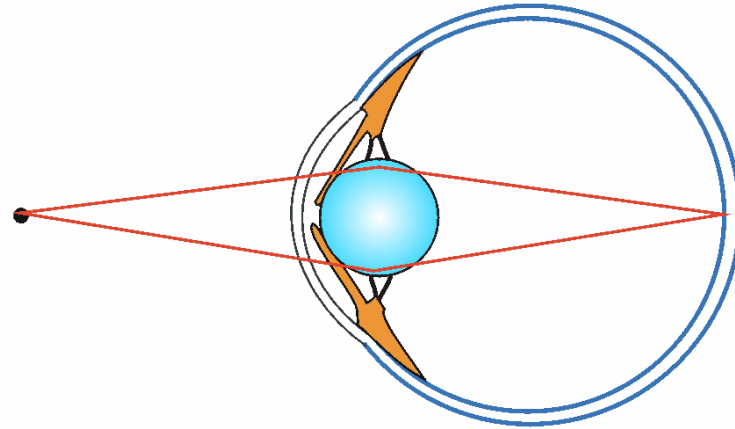
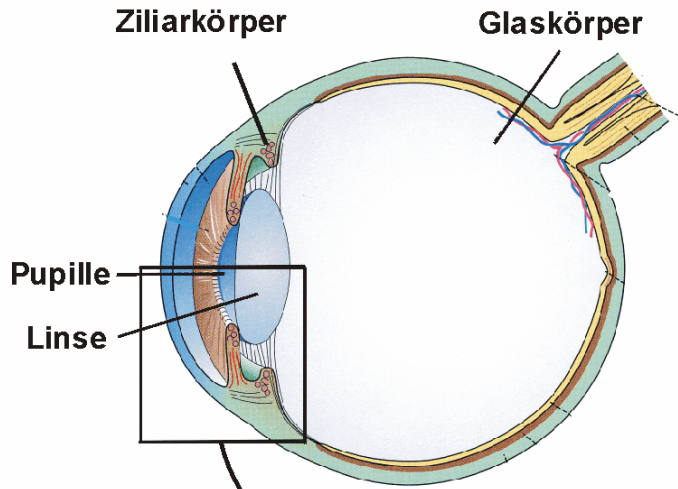
Brechungsindex: 1,37



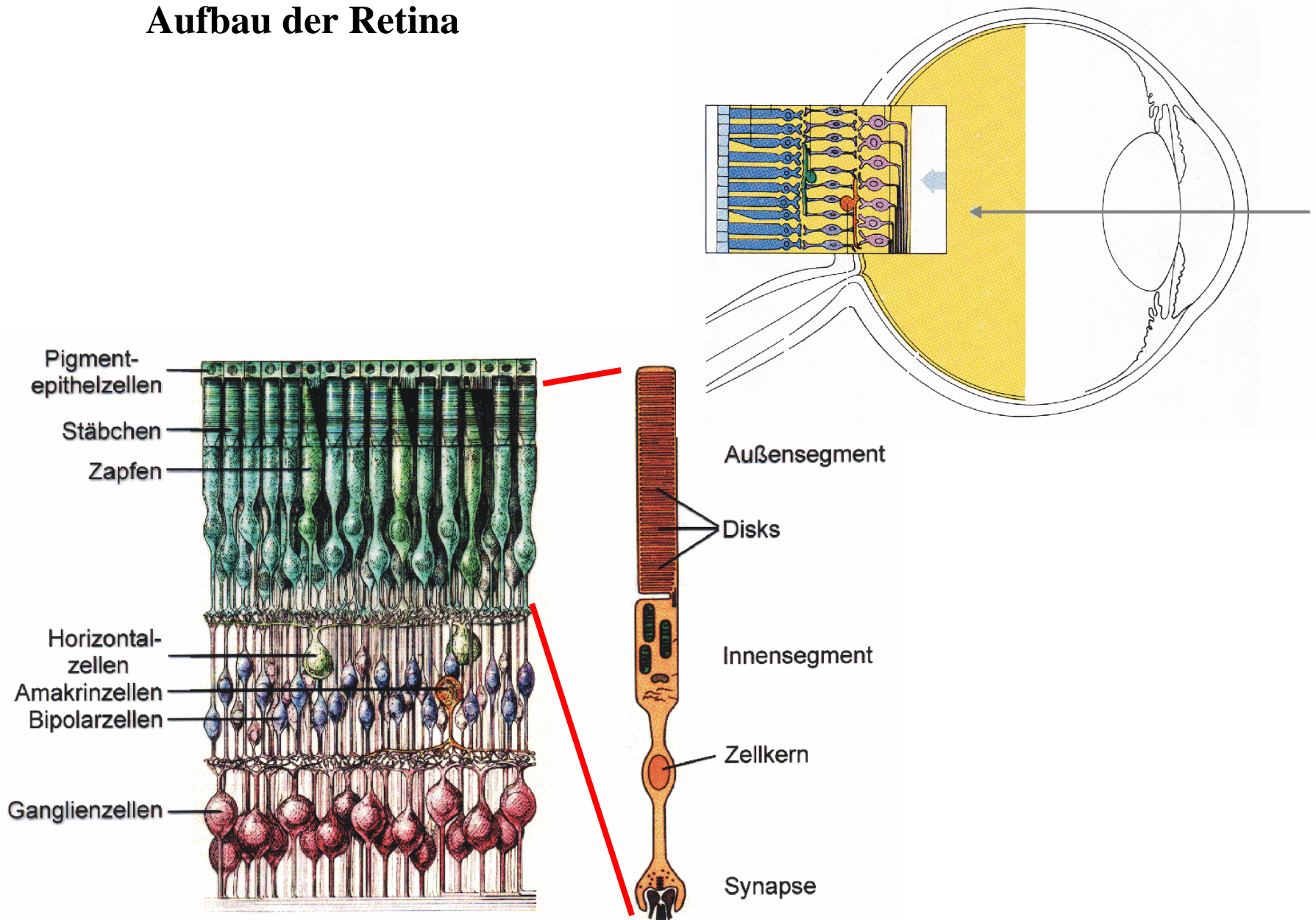
Die Linse: klar und verformbar



Die Linse: klar und verformbar



Aufbau der Retina

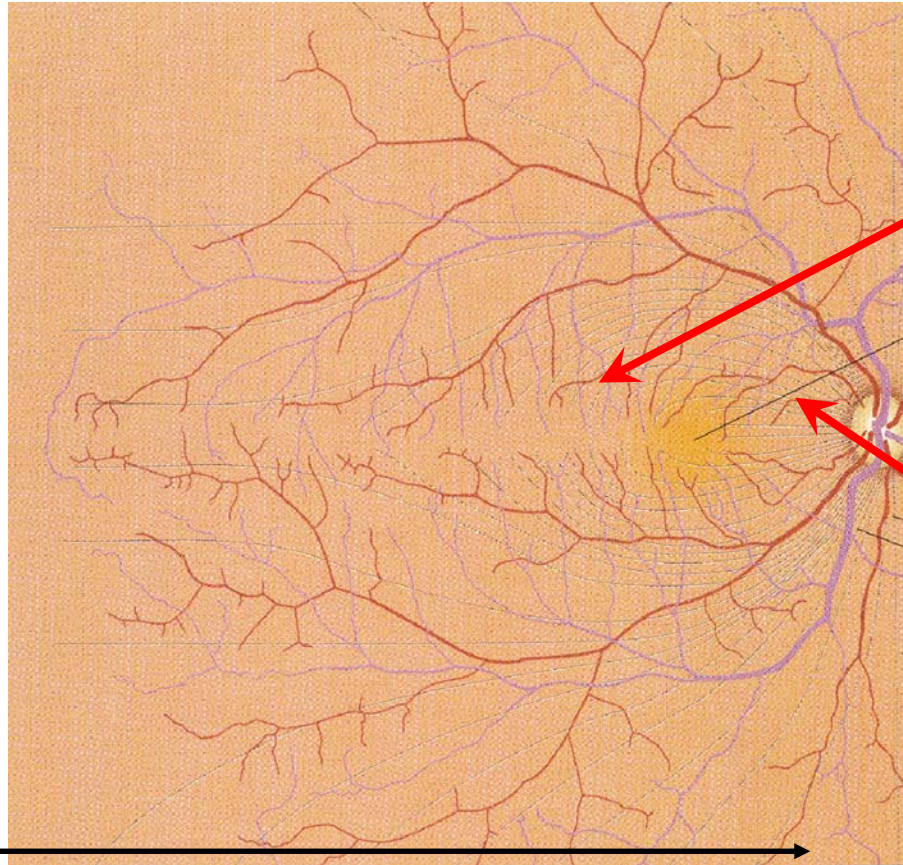


Zapfen sind nicht gleichmäßig verteilt

20.000/mm²



160.000/mm²

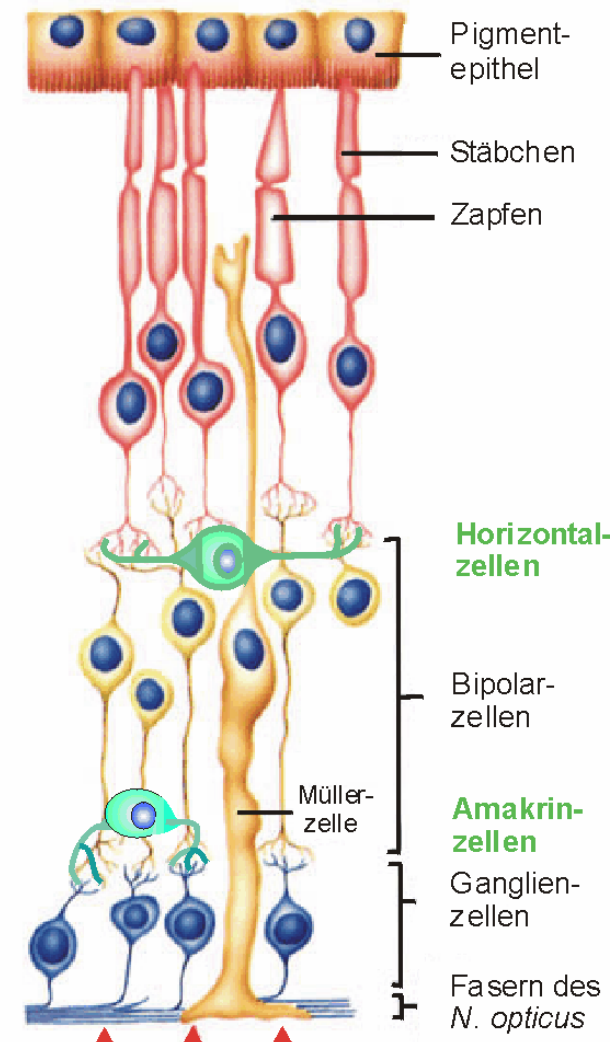
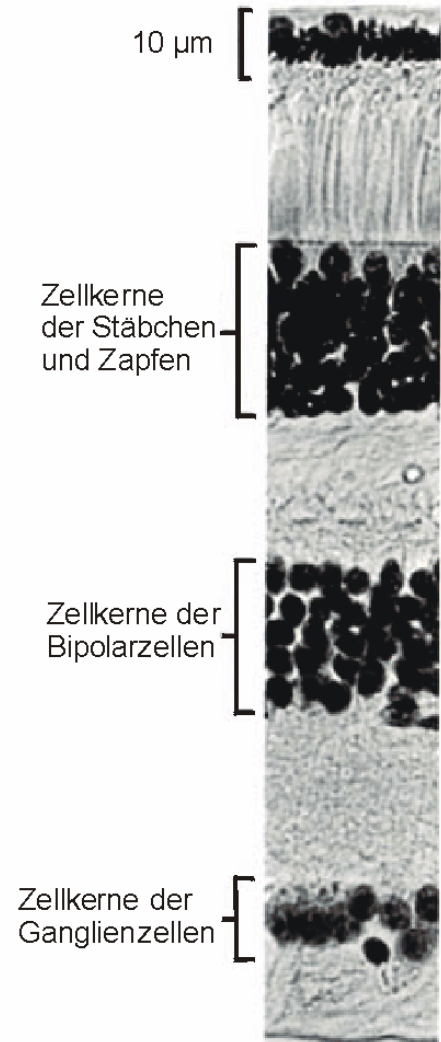
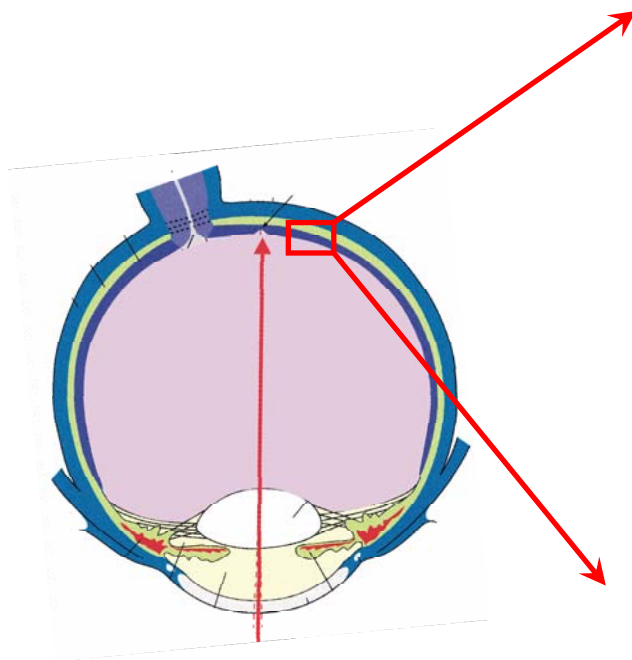


Fovea centralis
(gelber Fleck)

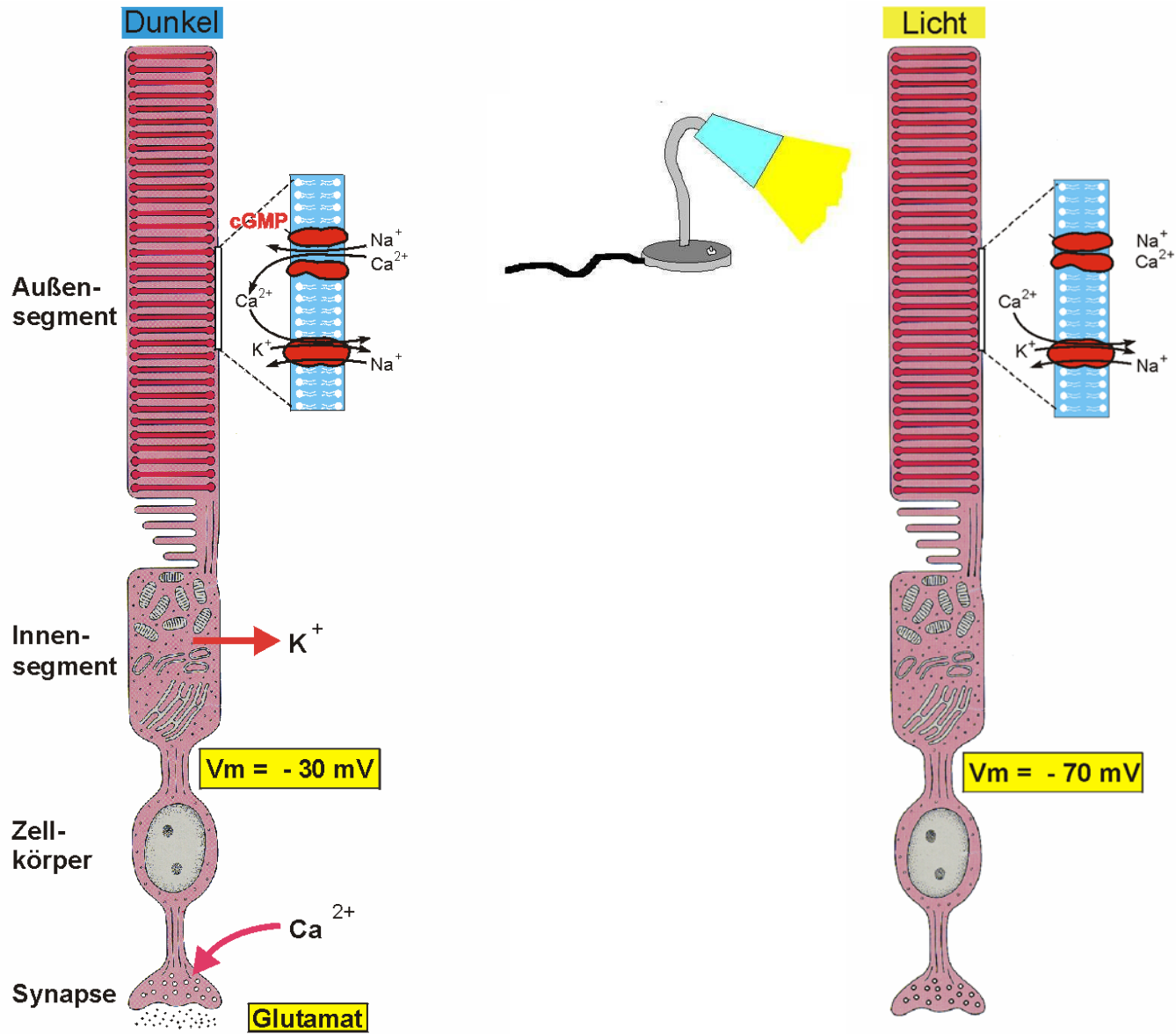
Papilla nervi optici
(blinder Fleck)

25 mm

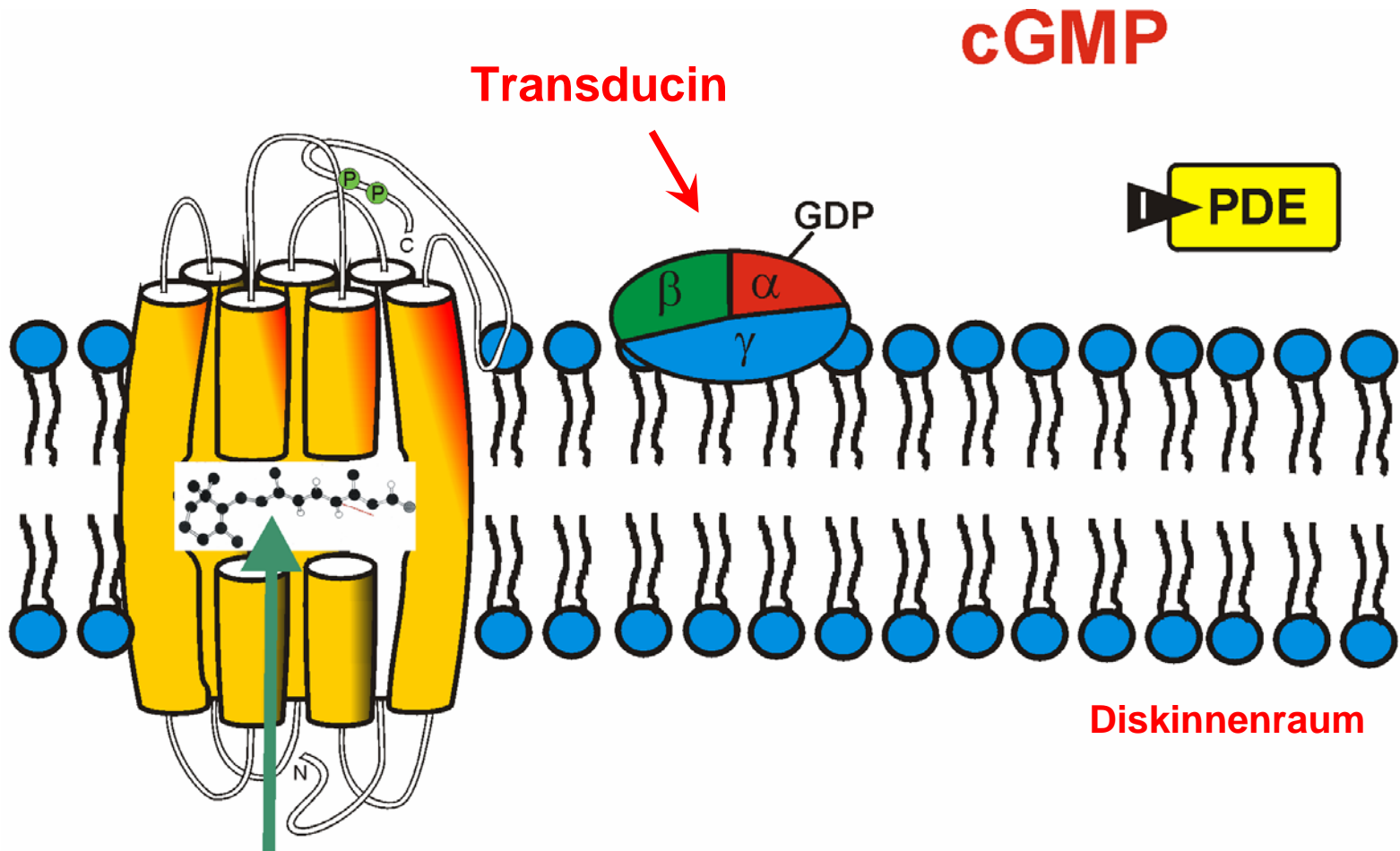
Die Zellen der Netzhaut



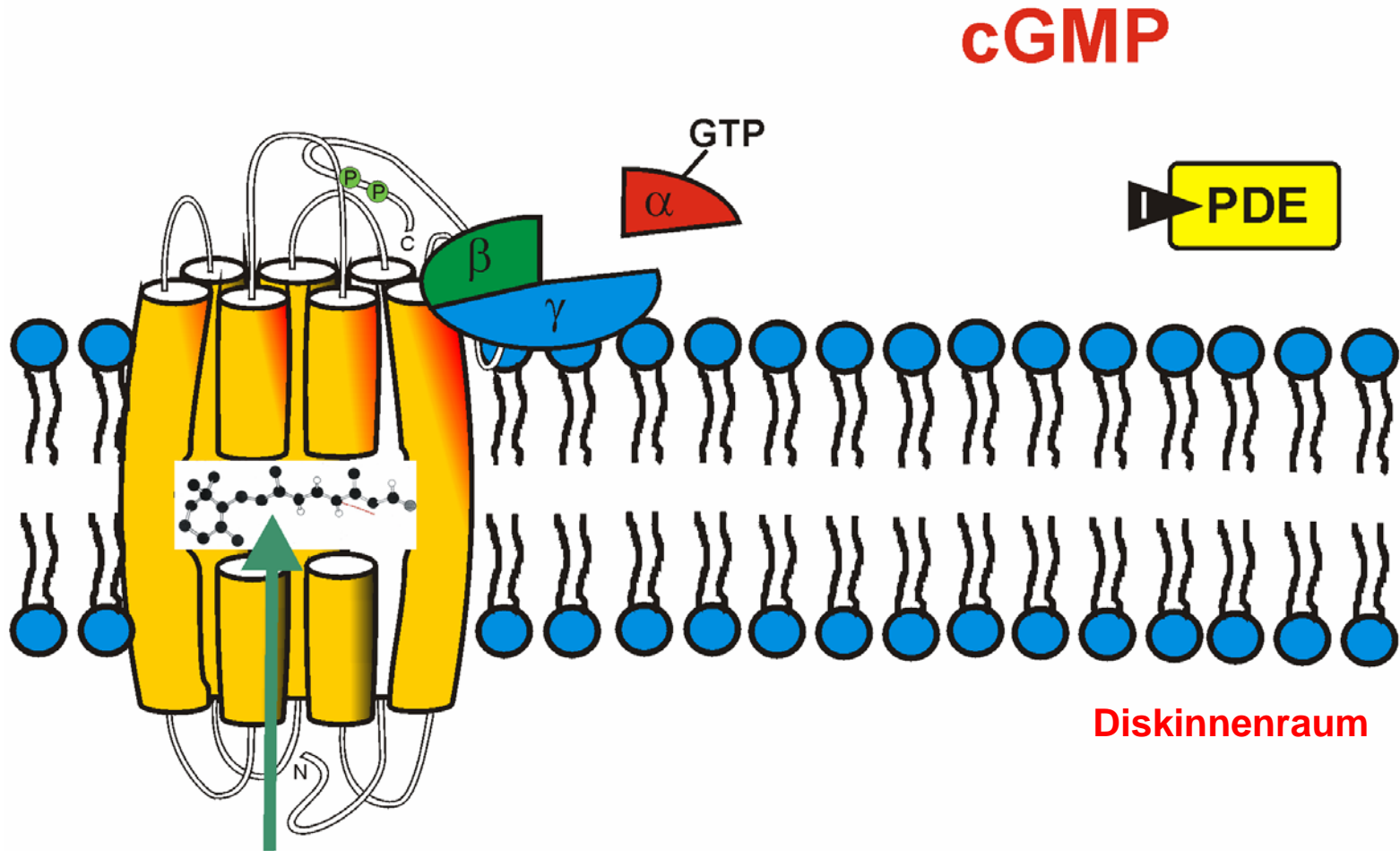
Der Sehprozess



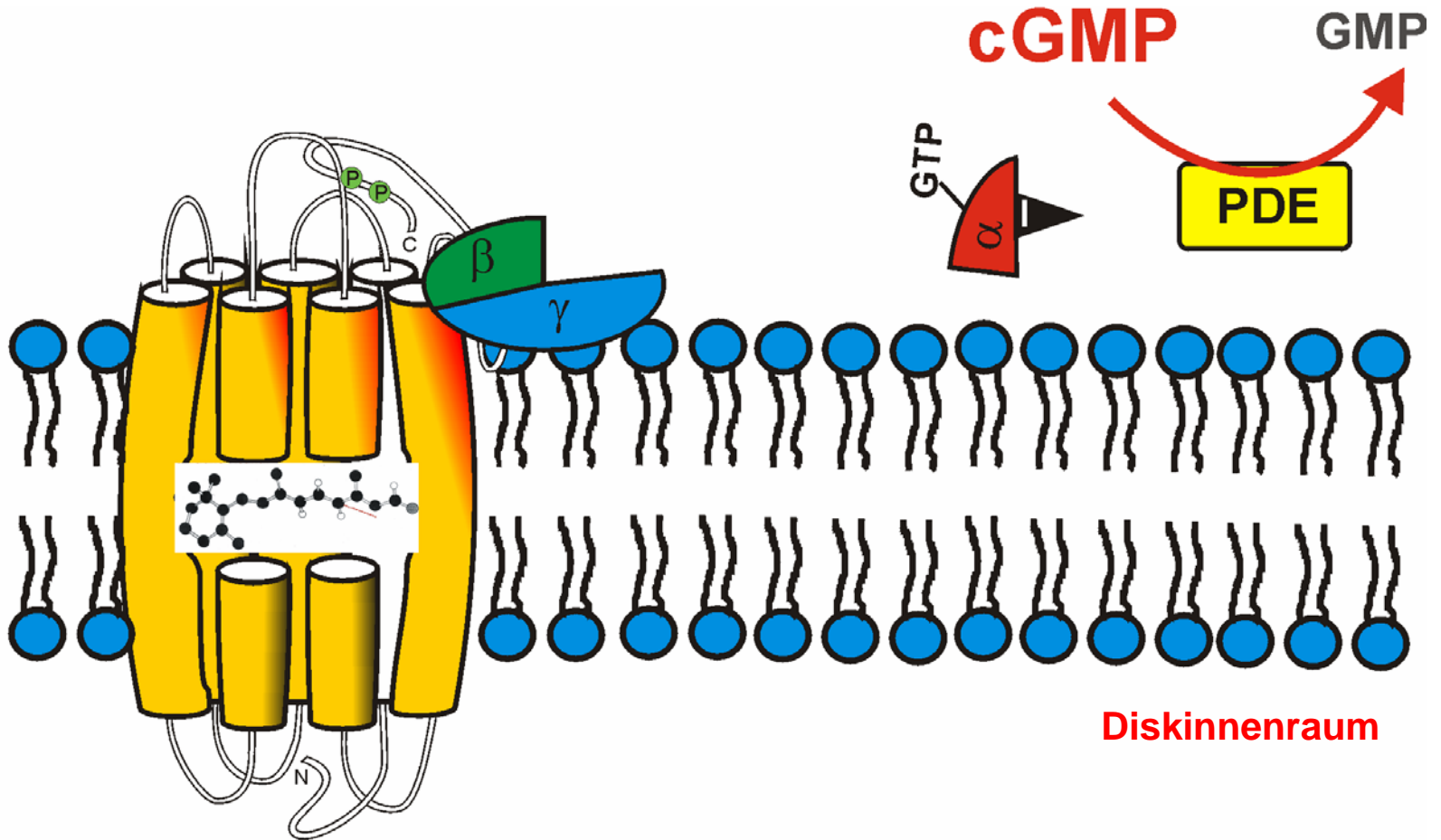
Vom Photon über das chemische Signal ...



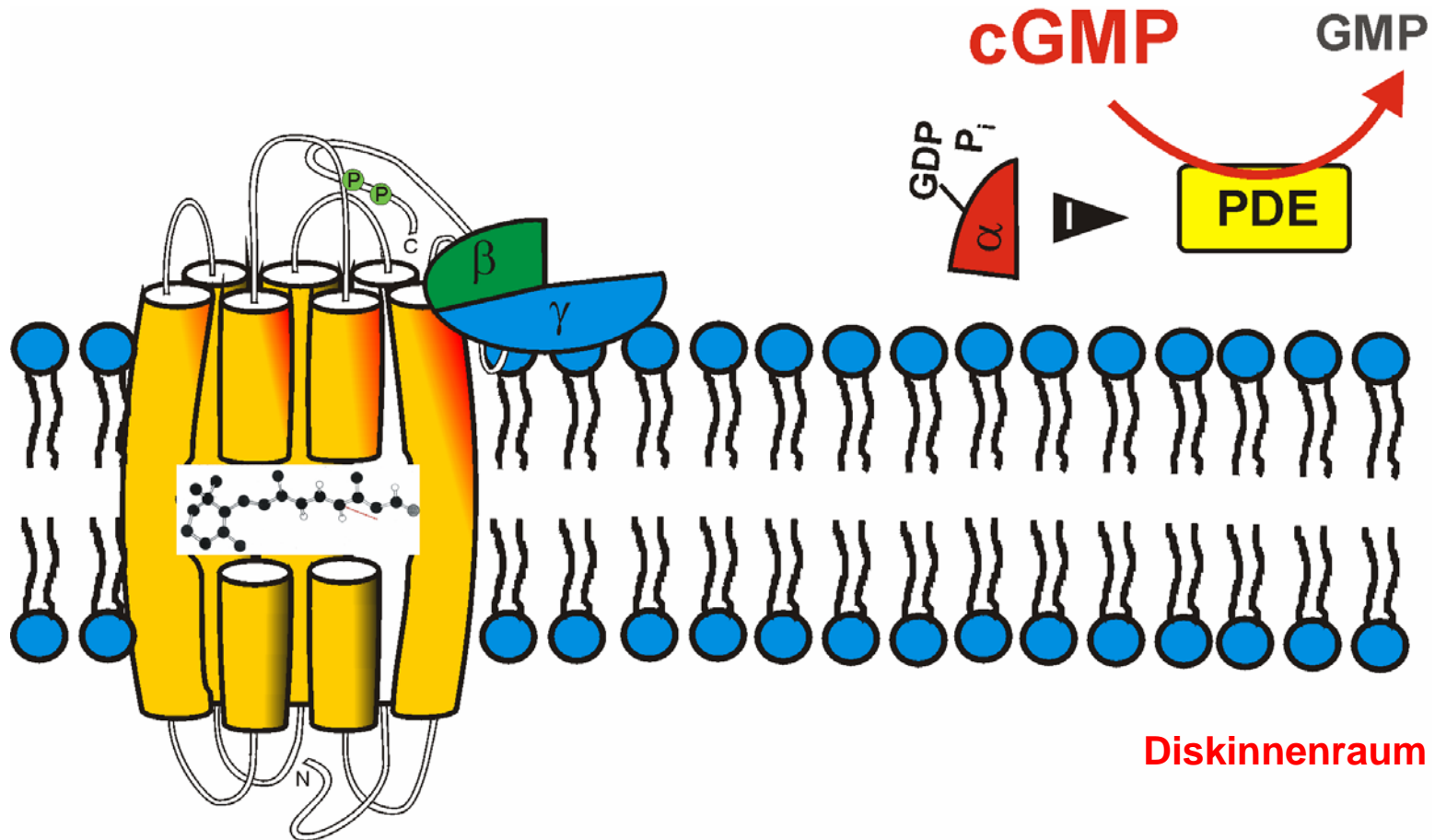
Vom Photon über das chemische Signal ...



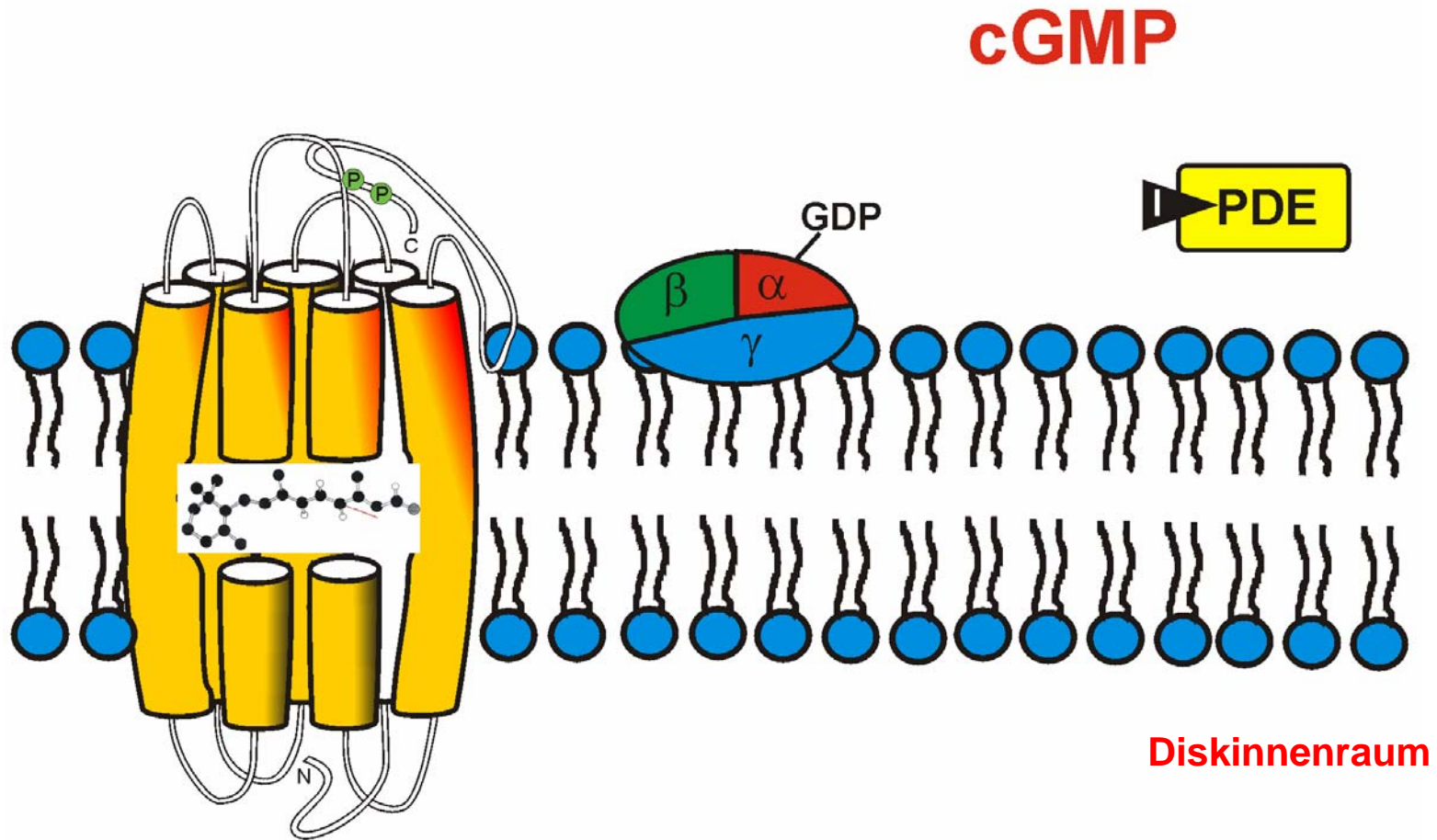
Vom Photon über das chemische Signal ...



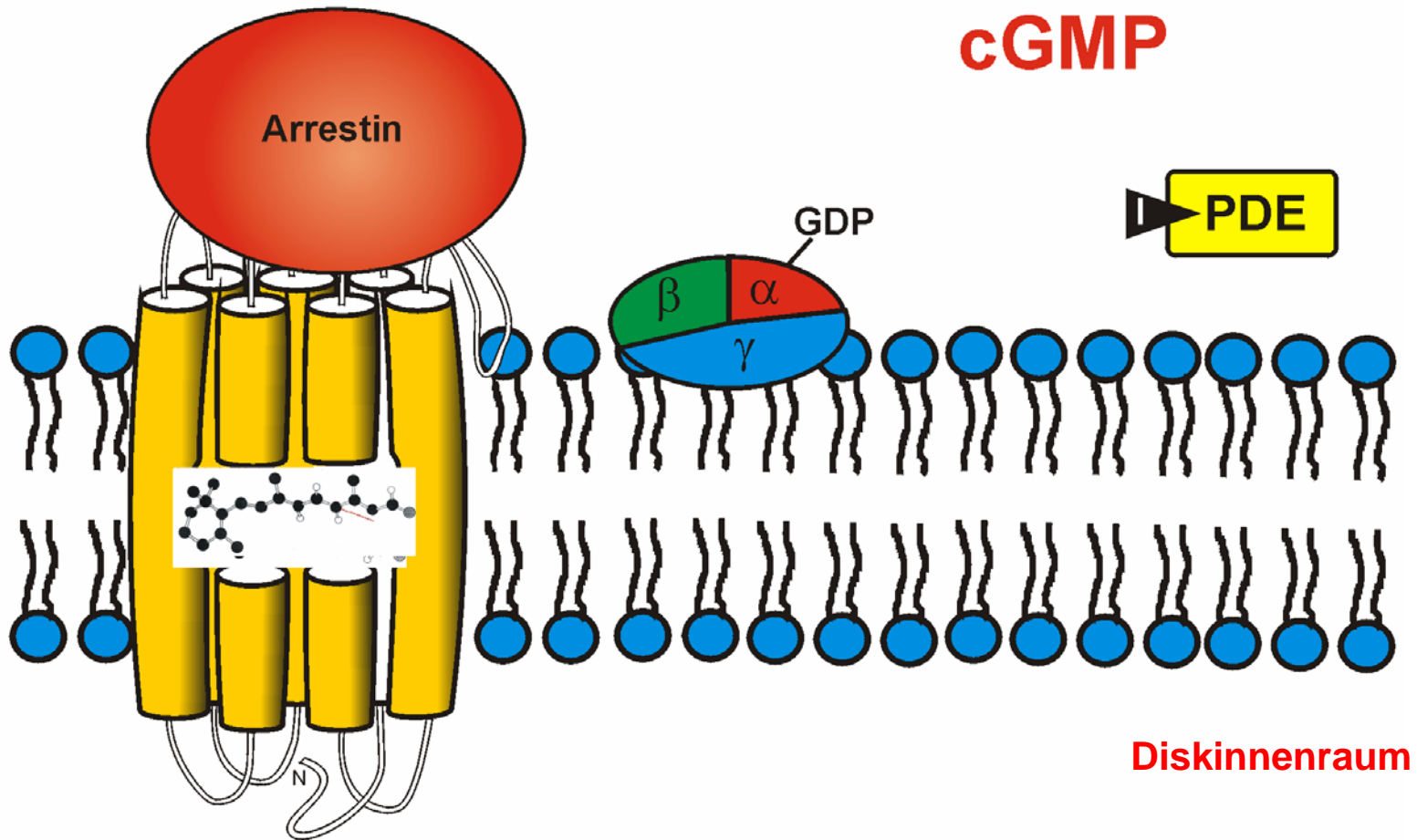
Transducin schaltet sich selbst ab.



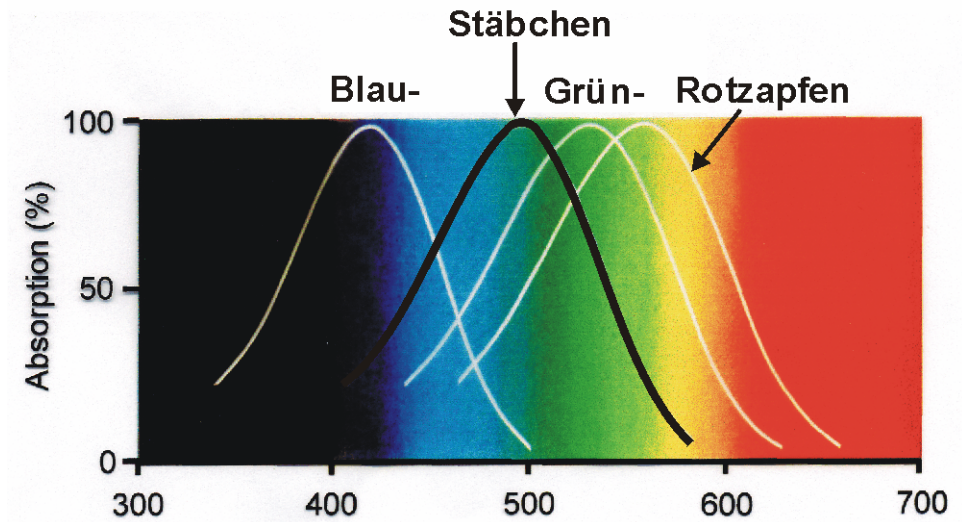
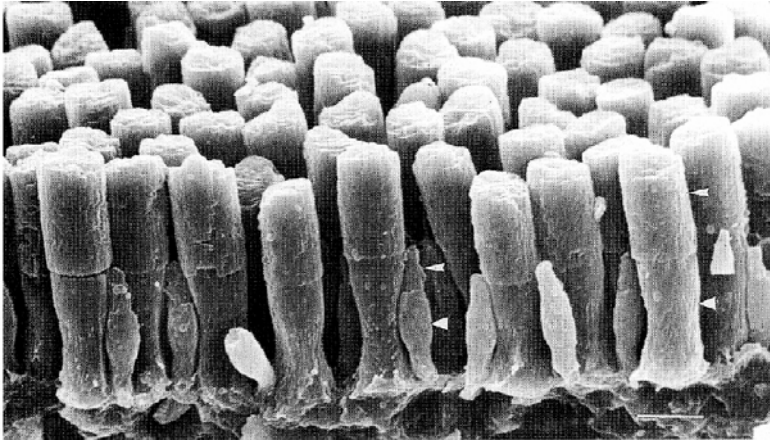
**Transducin schaltet sich selbst ab.
Rhodopsin macht weiter ...**



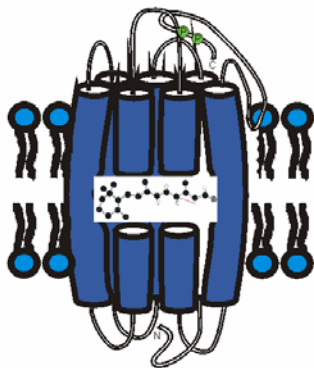
...bis es durch Arrestin abgeschaltet wird.



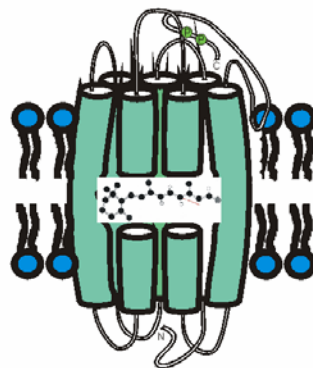
Stäbchen sehen nur Grautöne, Drei Zapfentypen teilen sich das sichtbare Spektrum



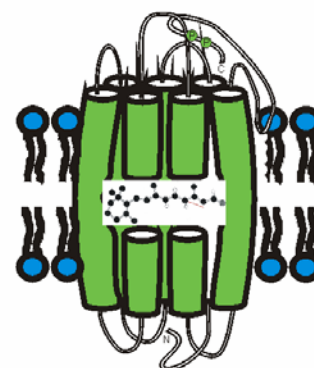
Blauzapfen



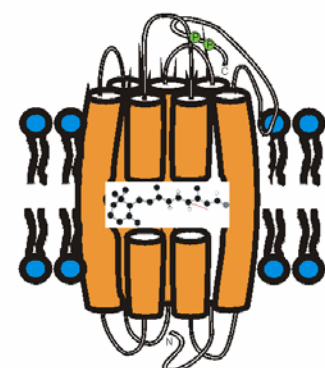
Stäbchen



Grünzapfen



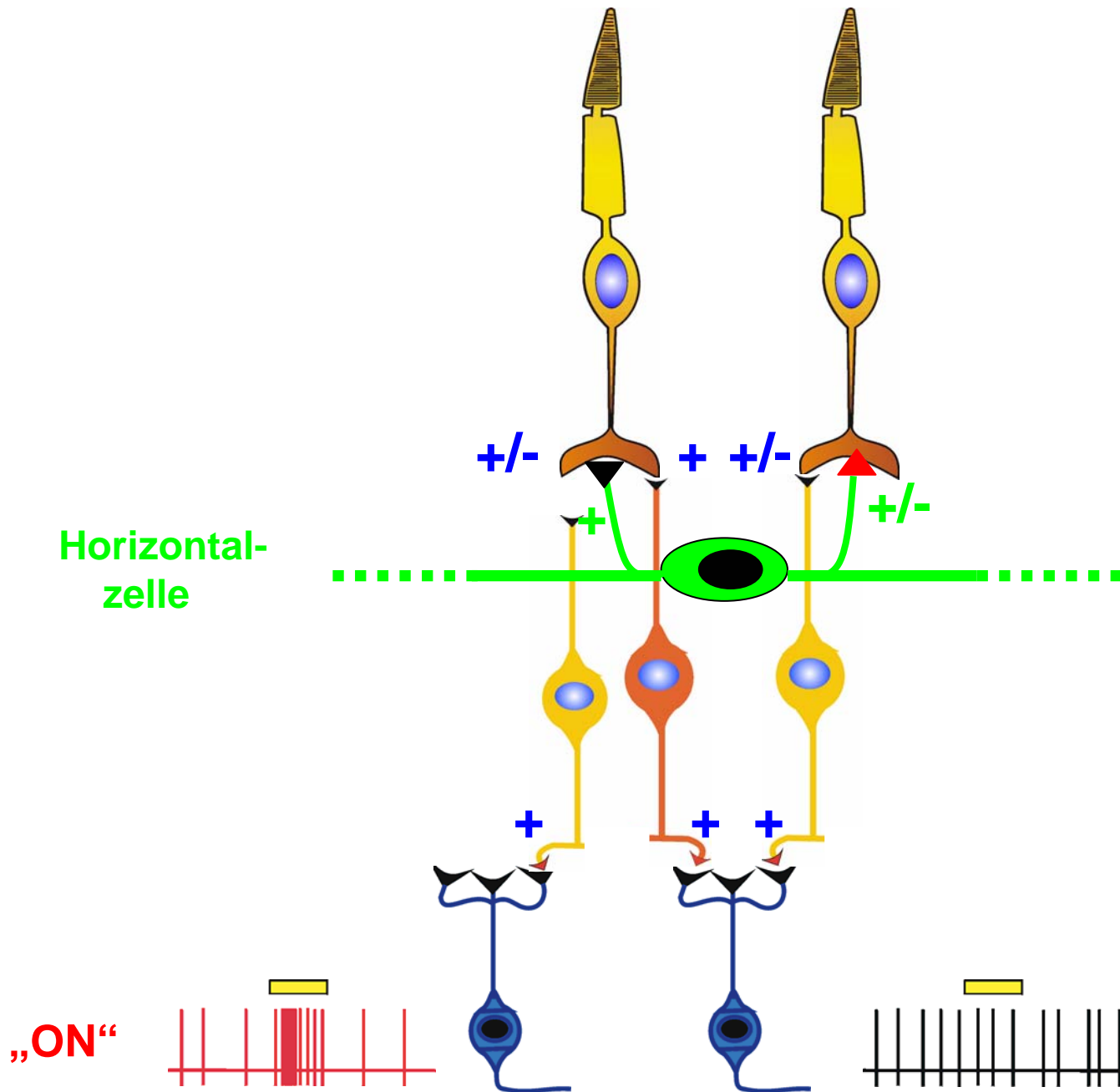
Rotzapfen



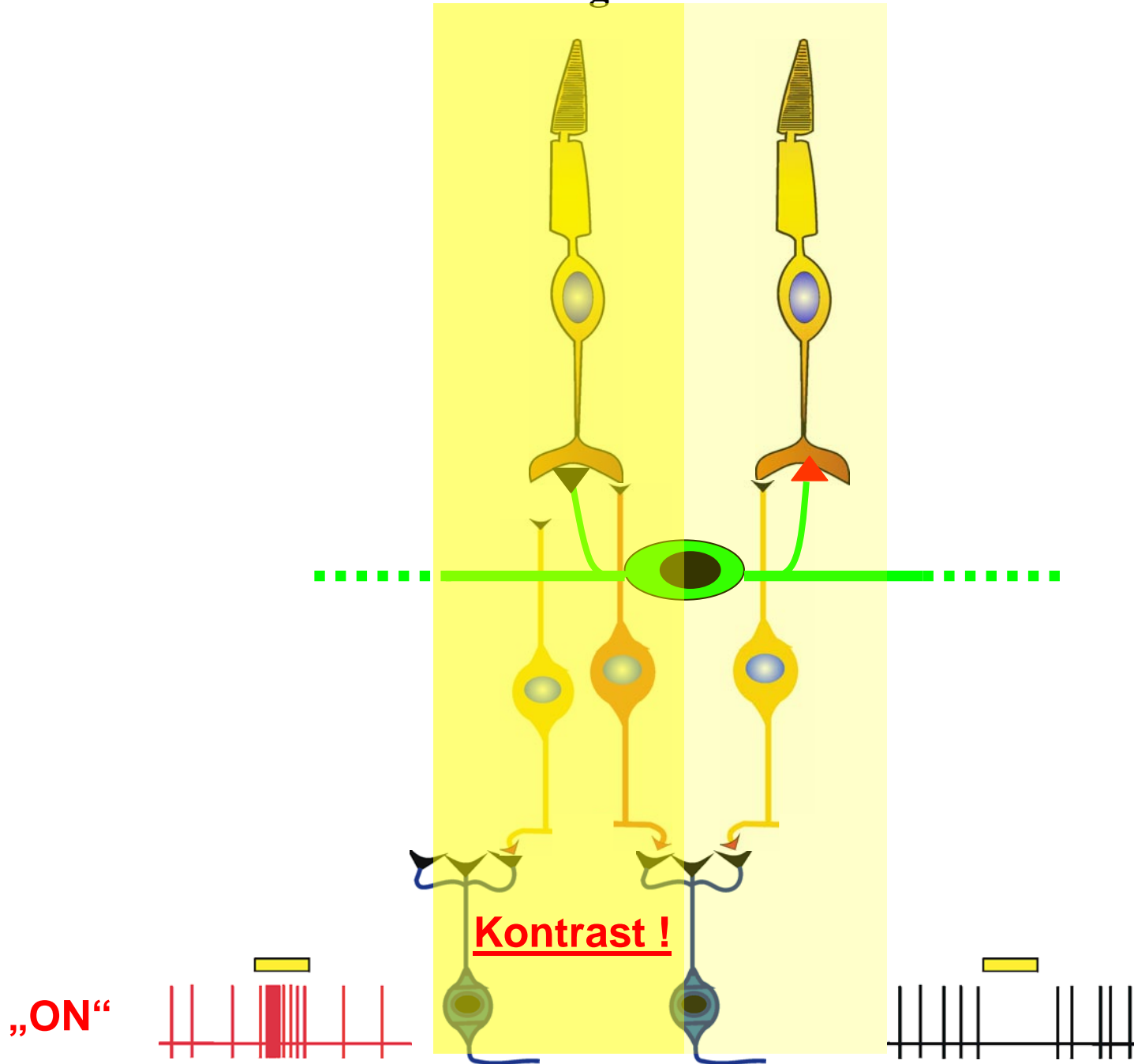
Laterale Inhibition

- Durch Hemmung des benachbarten Zapfens über Interneurone wird der Kontrast eines Bildes verschärft.
- Die Kontrastwahrnehmung beruht aber eigentlich auf einer Falschinformation des Gehirns, die durch die Hemmung des Nachbarn zustande kommt.

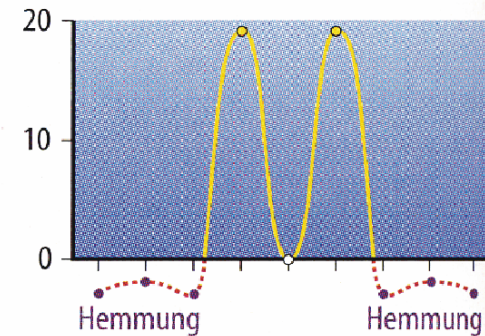
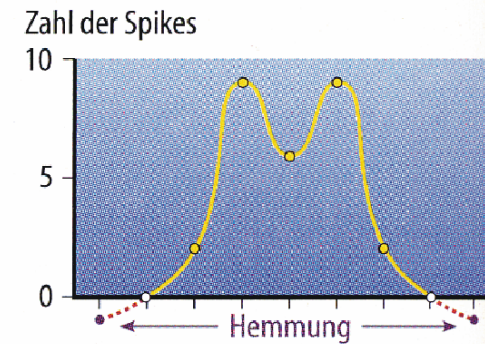
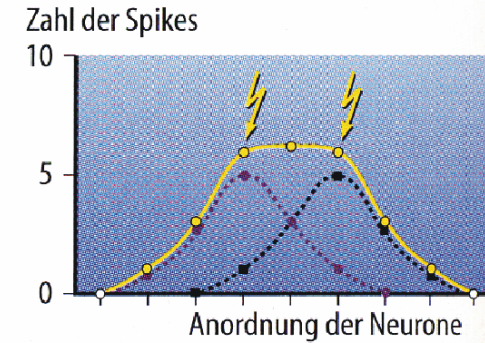
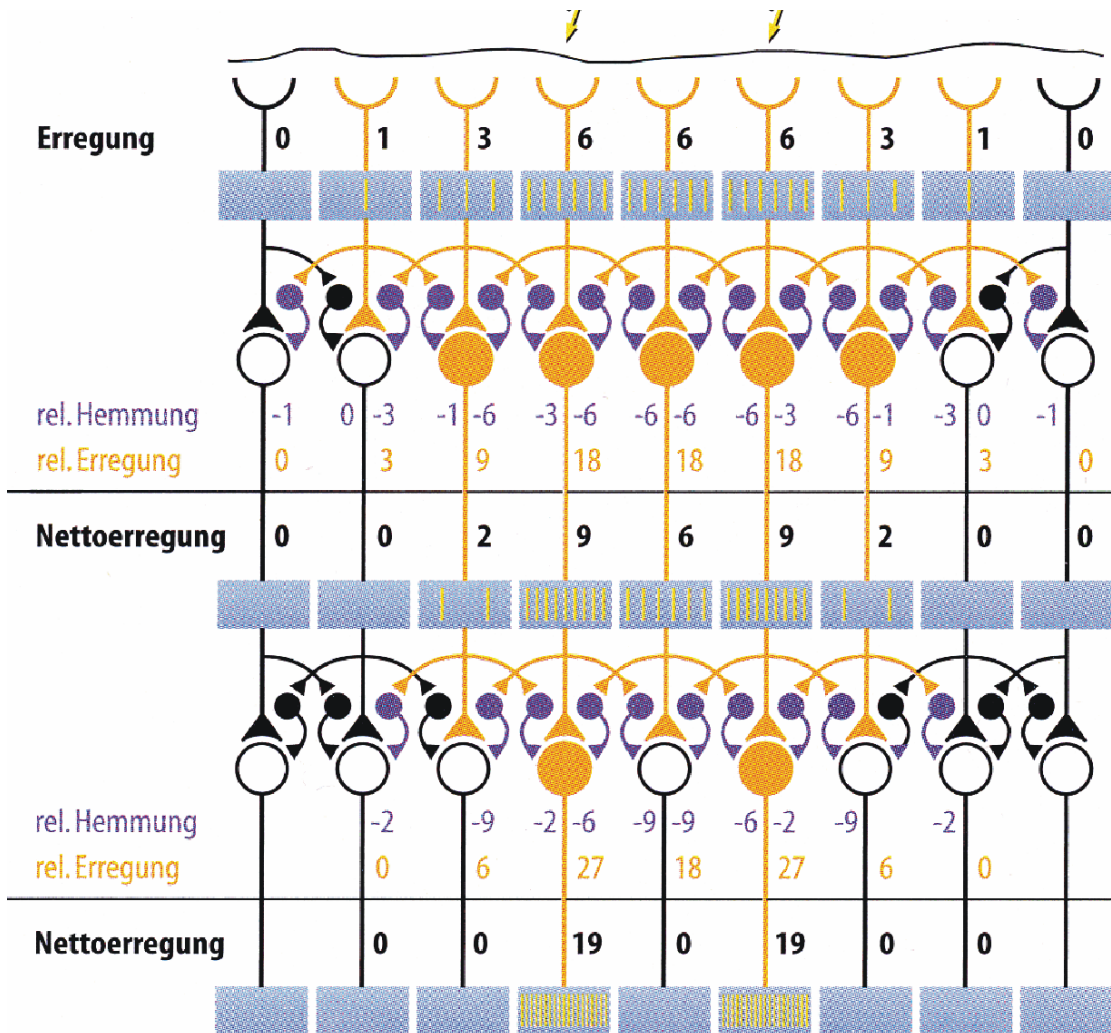
Unterdrückung von Nachbarn



Unterdrückung von Nachbarn



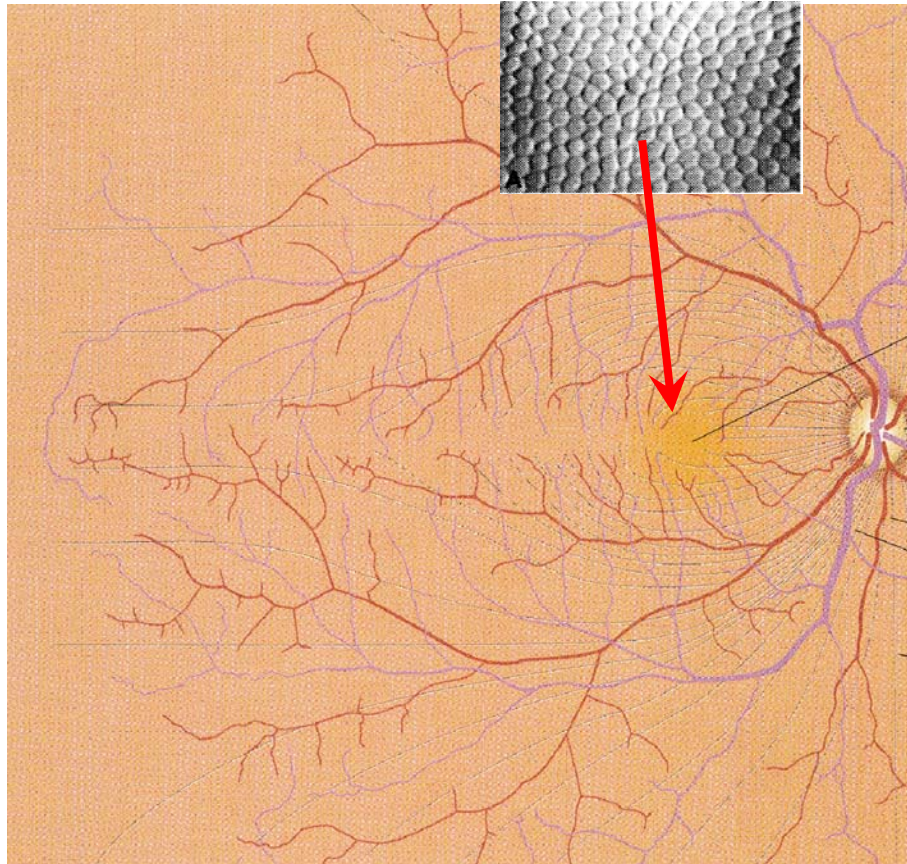
Laterale Hemmung: Kontrastverbesserung durch Unterdrücken der Nachbarn



On-Off-Neurone

- Dienen der Kontrastverschärfung
- Im On-Neuron wird das Vorzeichen des Reizes umgekehrt: Das heißt, die Hyperpolarisation im Photosensor durch Belichtung, wird in der On-Bipolarzelle zu einer Depolarisation, welche dann zu den Ganglienzellen weitergeleitet wird.
- Im Off-Neuron wird die Hyperpolarisation ohne Vorzeichenwechsel aufgenommen und an die Ganglienzellen weitergeleitet.

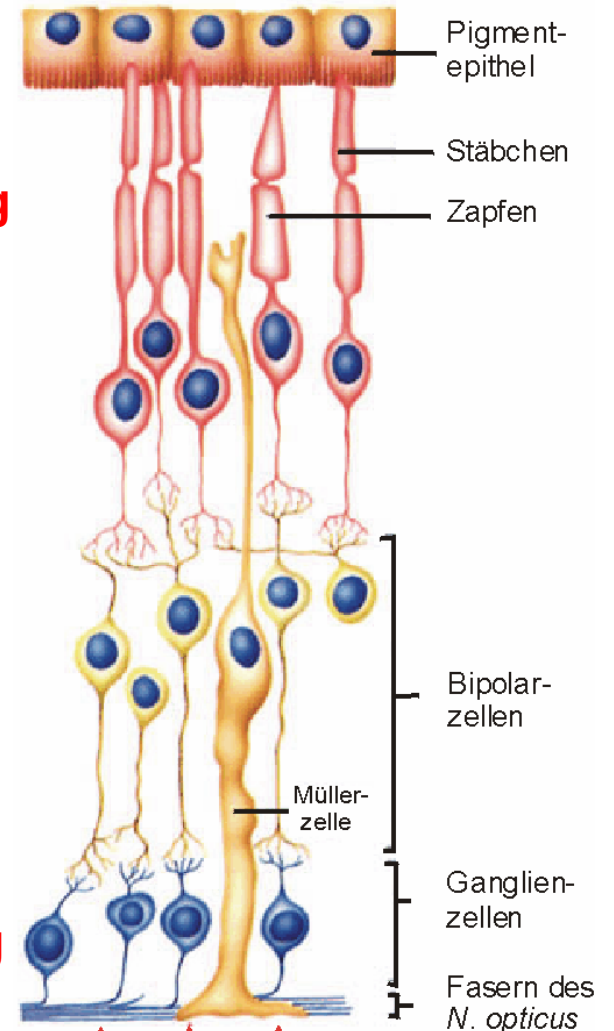
Ein Problem mit dem Vorzeichen



Hemmung

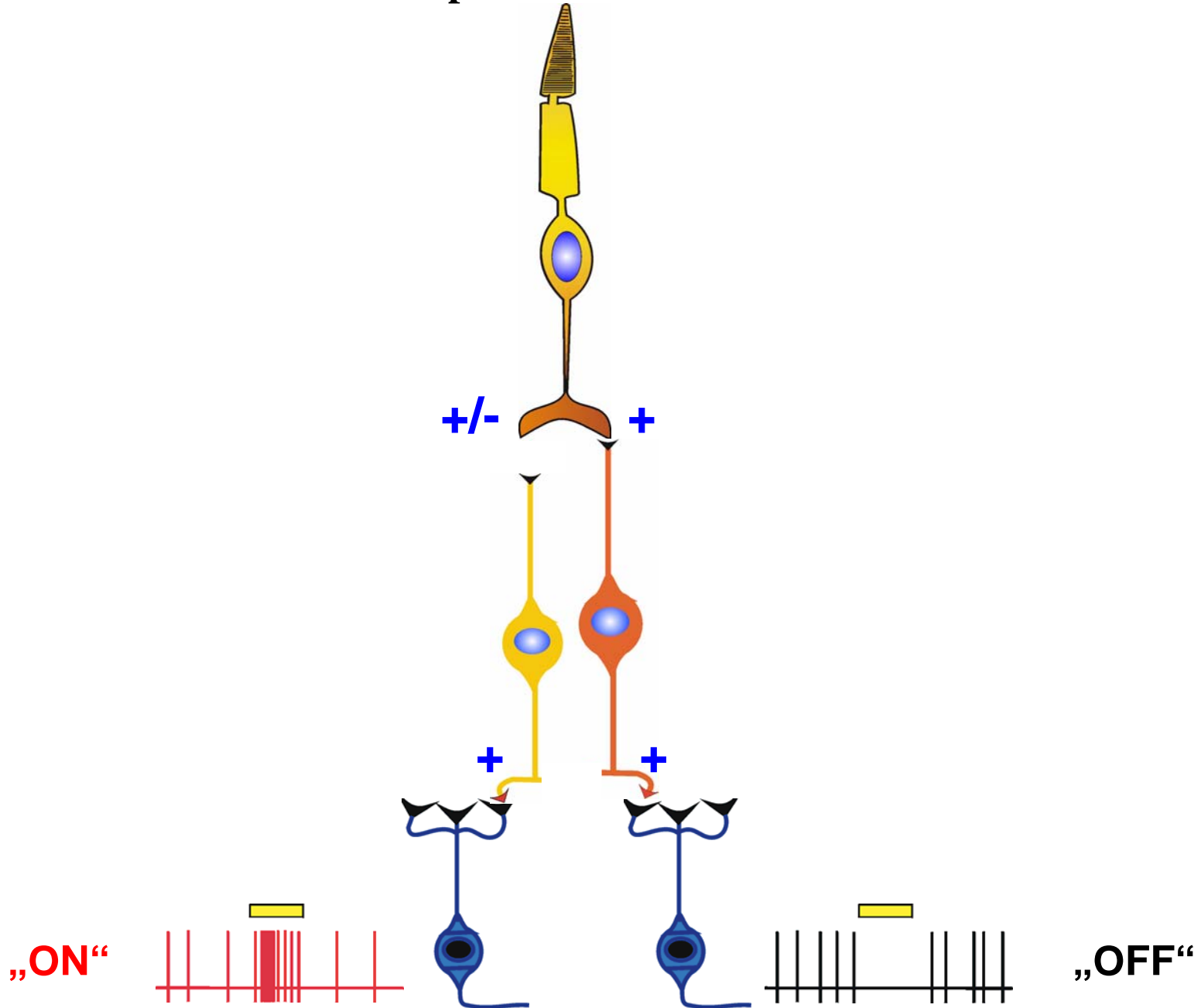
?

Erregung



Licht

Wie Zapfen verschaltet sind ...



Wie Zapfen verschaltet sind ...

Hyperpolarisation

Hyperpolarisation

Depolarisation

Hyperpolarisation

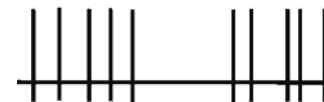
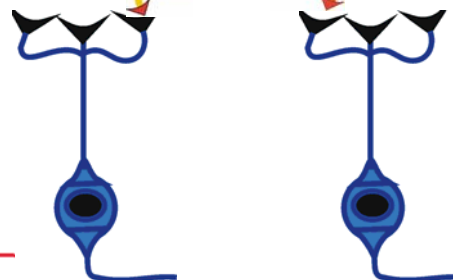
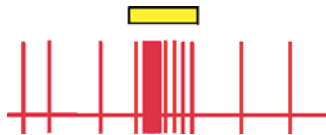
ON – Bipolarzellen haben metabotrope Glutamatrezeptoren

OFF – Bipolarzellen haben ionotrope Glutamatrezeptoren

Depolarisation

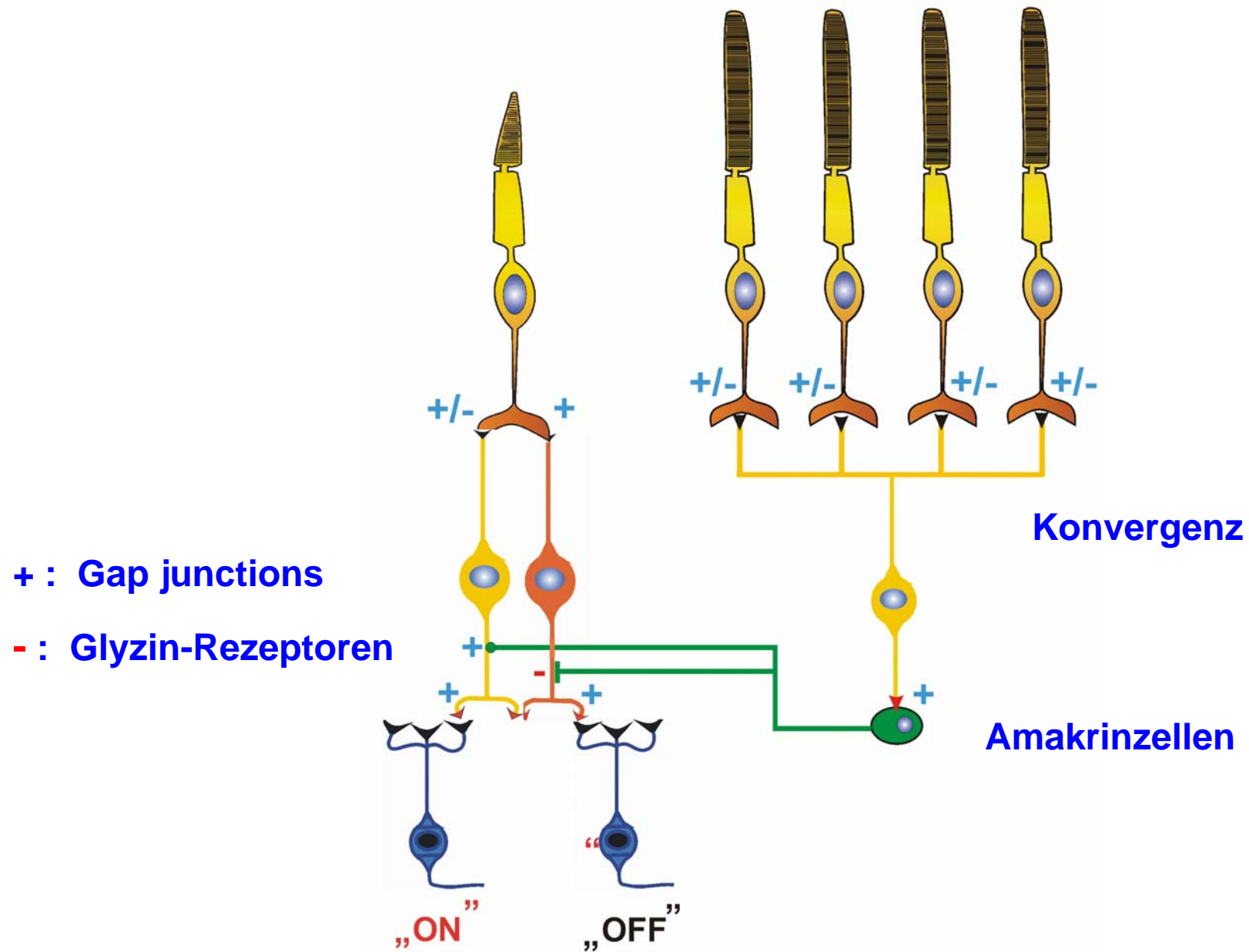
Hyperpolarisation

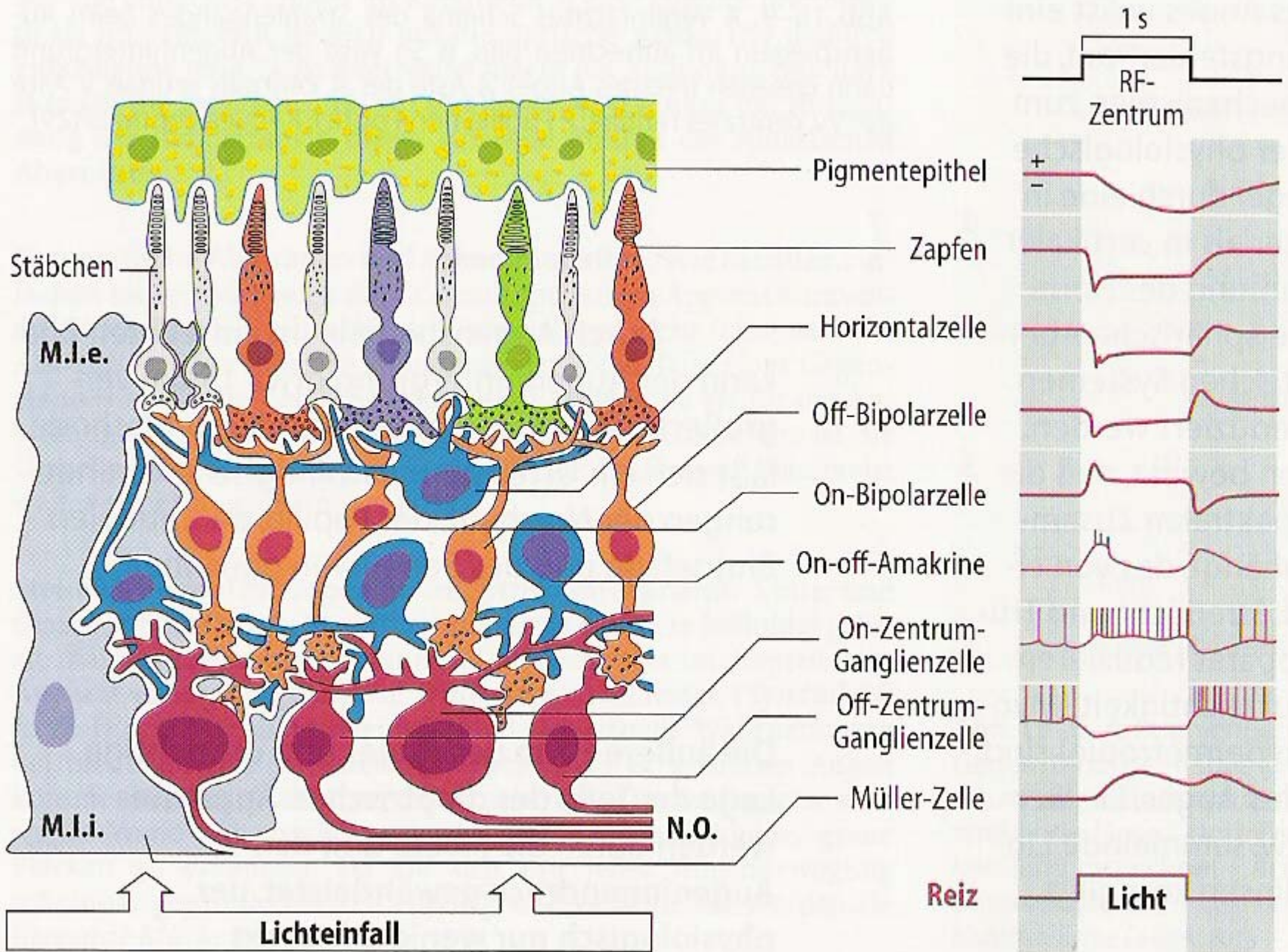
„ON“



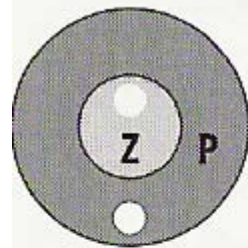
„OFF“

Stäbchen machen nur „ON“-Signale



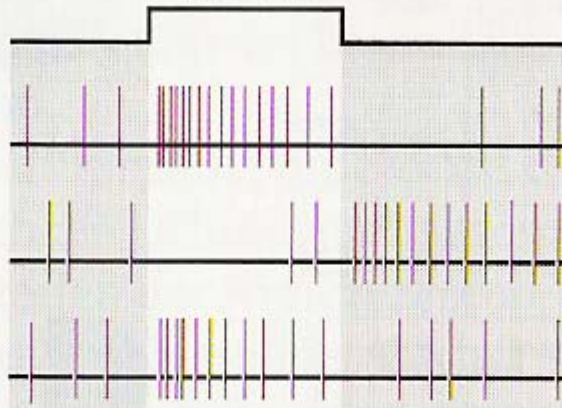


On-Zentrum-Neuron



0,1° - 10°

Lichtreiz



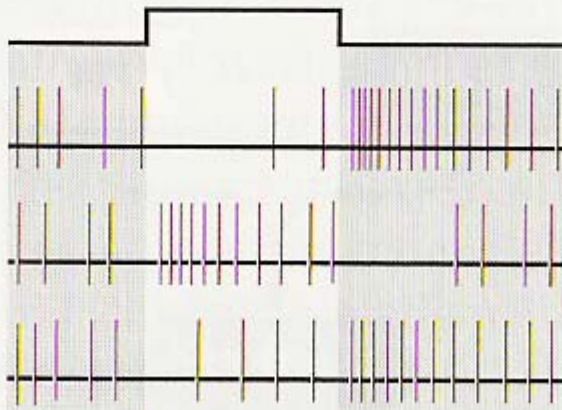
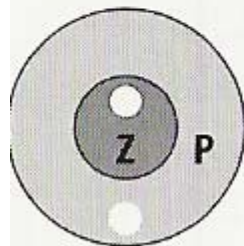
Belichtung von

RF-Zentrum

RF-Peripherie

RF-Zentrum und
RF-Peripherie

Off-Zentrum-Neuron



RF-Zentrum

RF-Peripherie

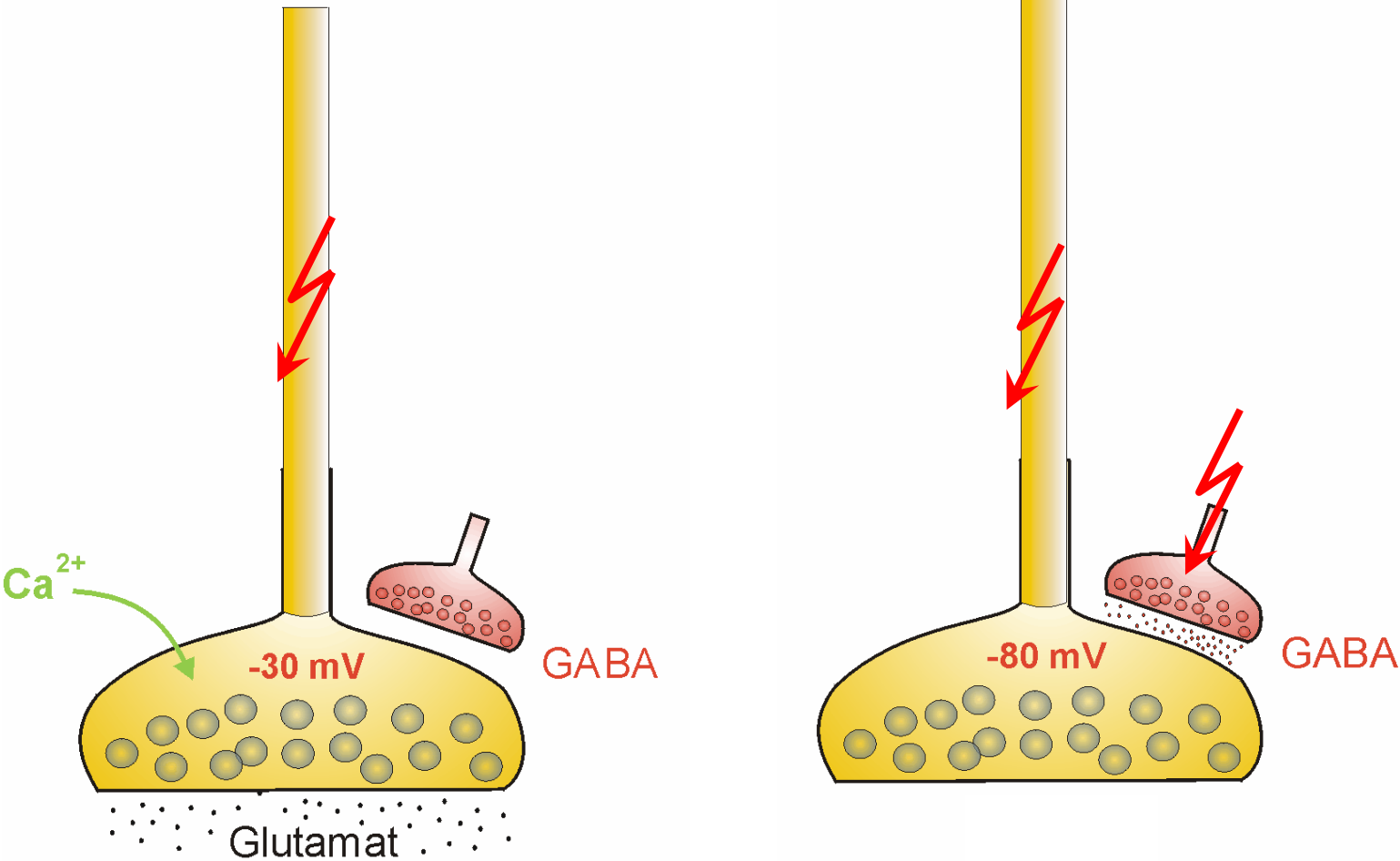
RF-Zentrum und
RF-Peripherie

1 s

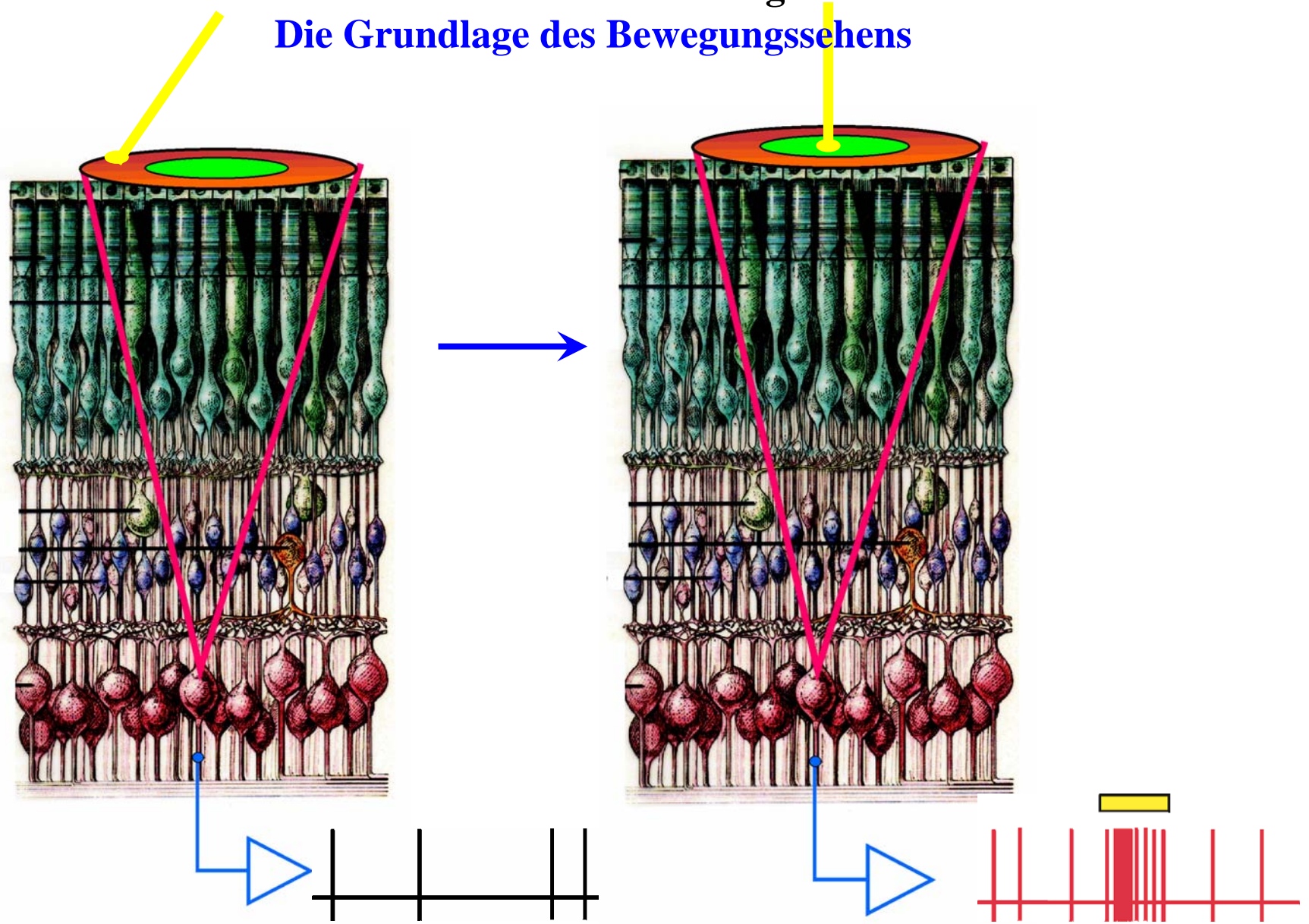
Unilaterale Inhibition

- Jede Ganglienzelle besitzt ein rezeptives Feld, das aus mehreren Photorezeptoren zusammengesetzt ist.
- Es gibt rezeptive Felder, die auf Lichteinfall aus einer bestimmten Richtung reagieren, das heißt, sie sind richtungsspezifisch.
- Die Richtungsspezifität wird durch unilaterale Inhibition hervorgerufen und über Veto – Synapsen kontrolliert.
- Die unilaterale Inhibition gilt als Grundlage des Bewegungssehens.

Veto-Synapse: Blockierung durch Hyperpolarisation



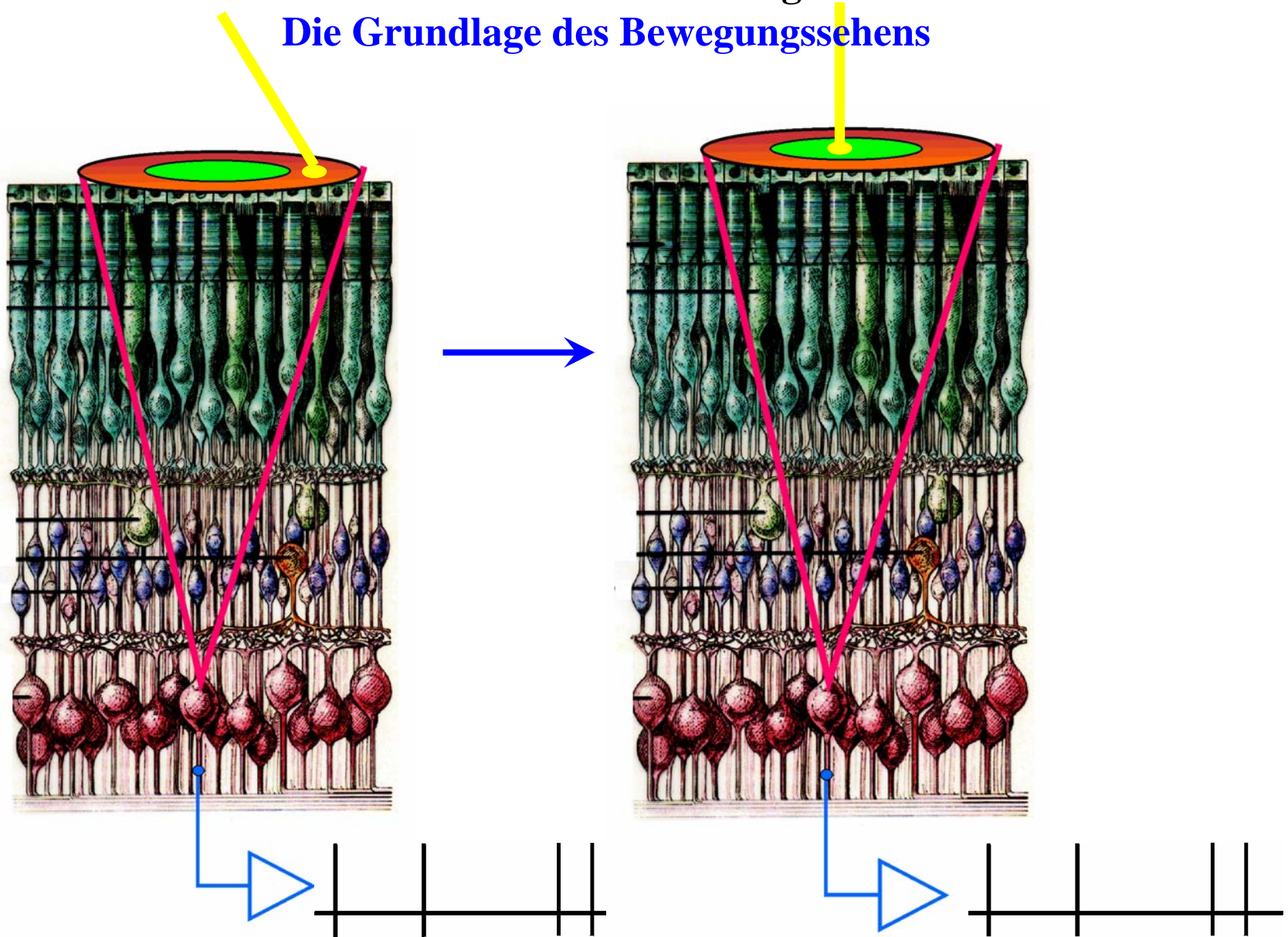
Unilaterale Hemmung Die Grundlage des Bewegungssehens



Lichtpunkt von links: Erregung !

Unilaterale Hemmung

Die Grundlage des Bewegungssehens



Lichtpunkt von rechts: keine Reaktion...

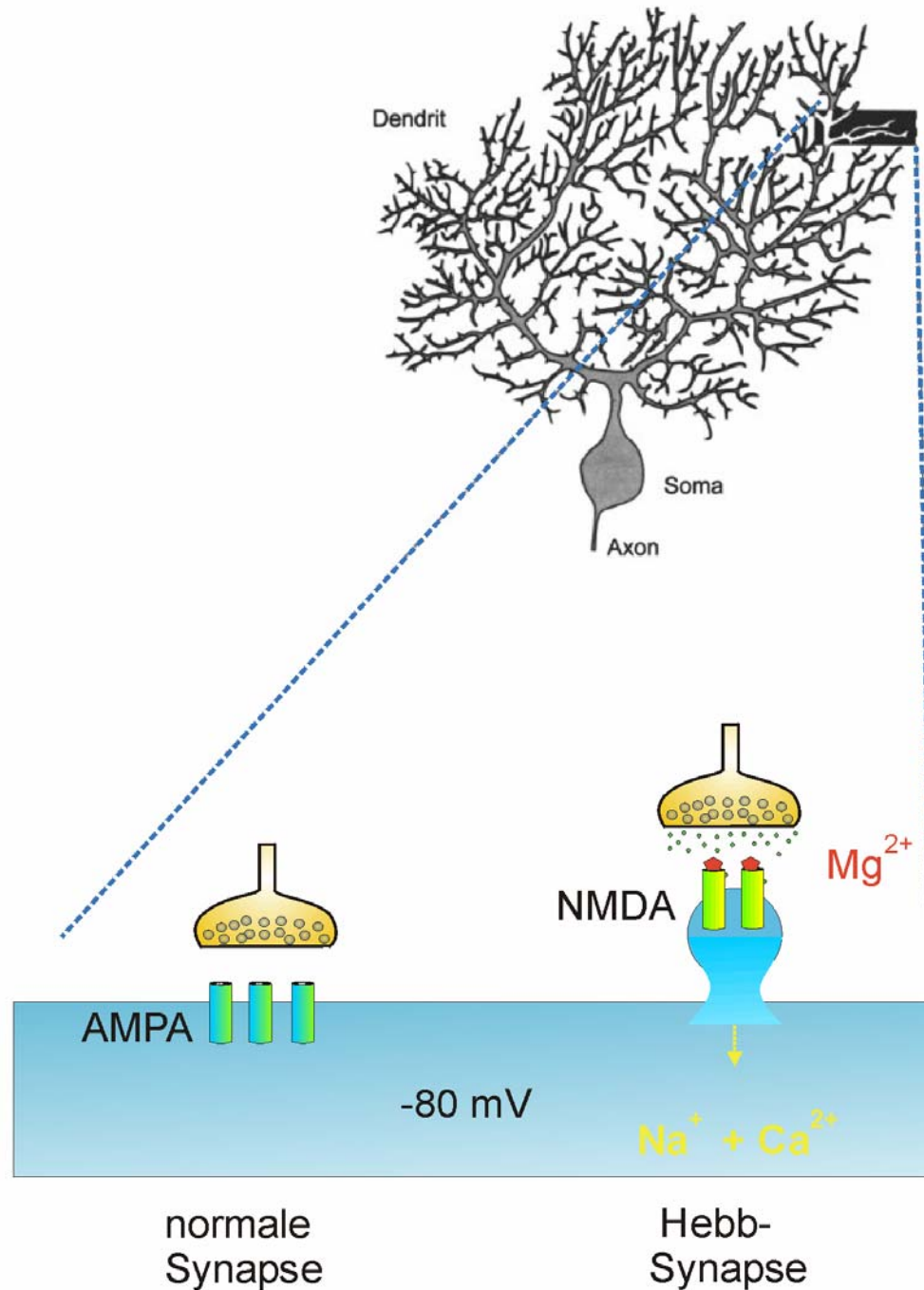
Selbstkalibrierung paariger Sinneskanäle

- Tritt bei allen paarigen Sinnesorganen auf
- Die Organe sind nie hundertprozentig gleich gebaut, wodurch Wahrnehmungsunterschiede entstehen.
- Die Selbstkalibrierung der Sinneskanäle dient dem Ausgleich dieser Unterschiede, so dass im Gehirn eine einheitliche Wahrnehmung entsteht.

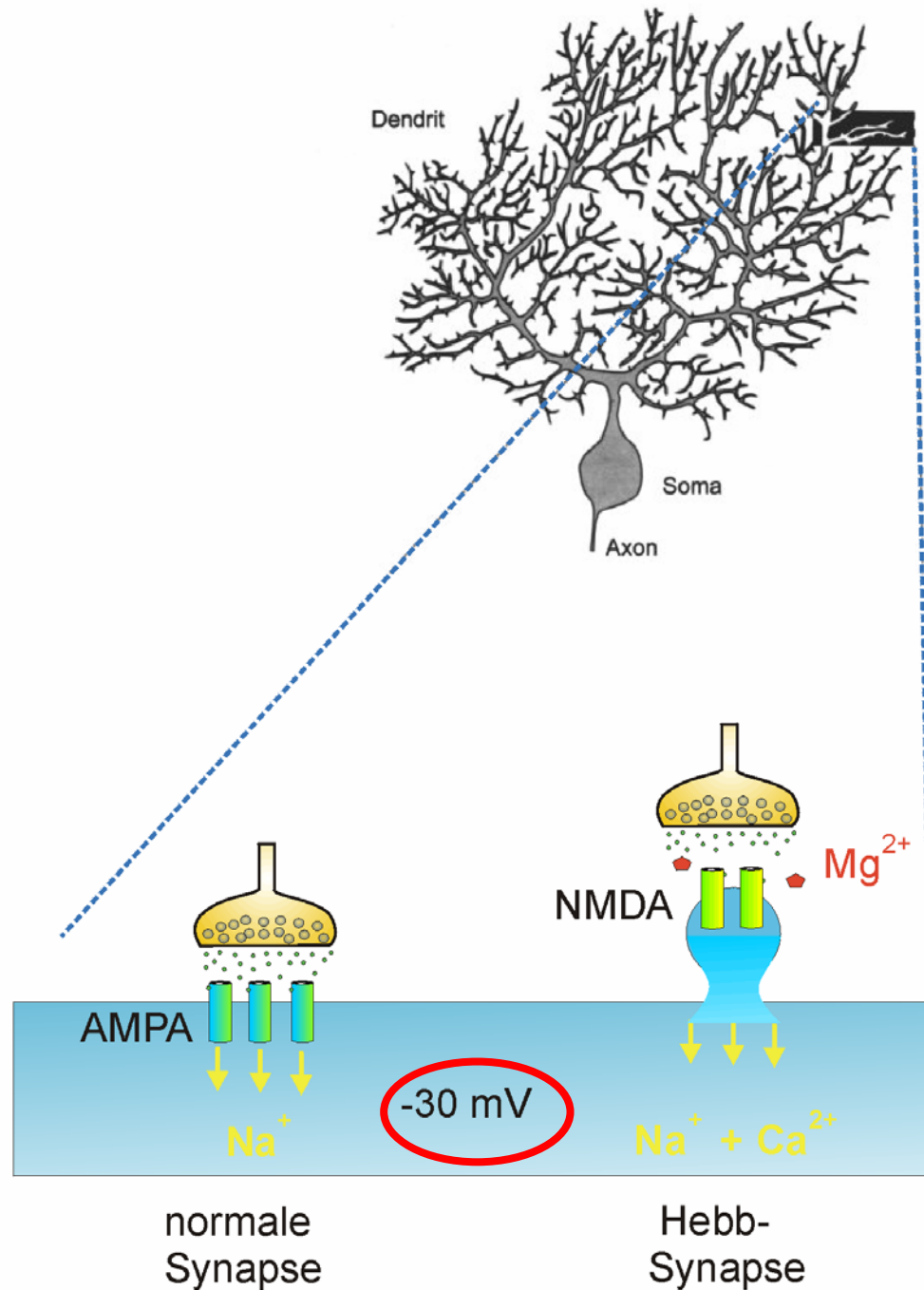
Mechanismen des Lernens

- Lernen ist der Erwerb eines neuen Verhaltens.
- Hebbsche Synapsen und Oszillationen sind wichtig für Lernen und Gedächtnisbildung
- Gewisse Verhaltensweisen können nur in kritischen Phasen erlernt werden. Sie sind prägend für das Individuum.
- Die Lernfähigkeit nimmt mit dem Alter ab.

**Hebb-Synapse:
allein geht's nicht –
wegen Mg^{2+} -Block**

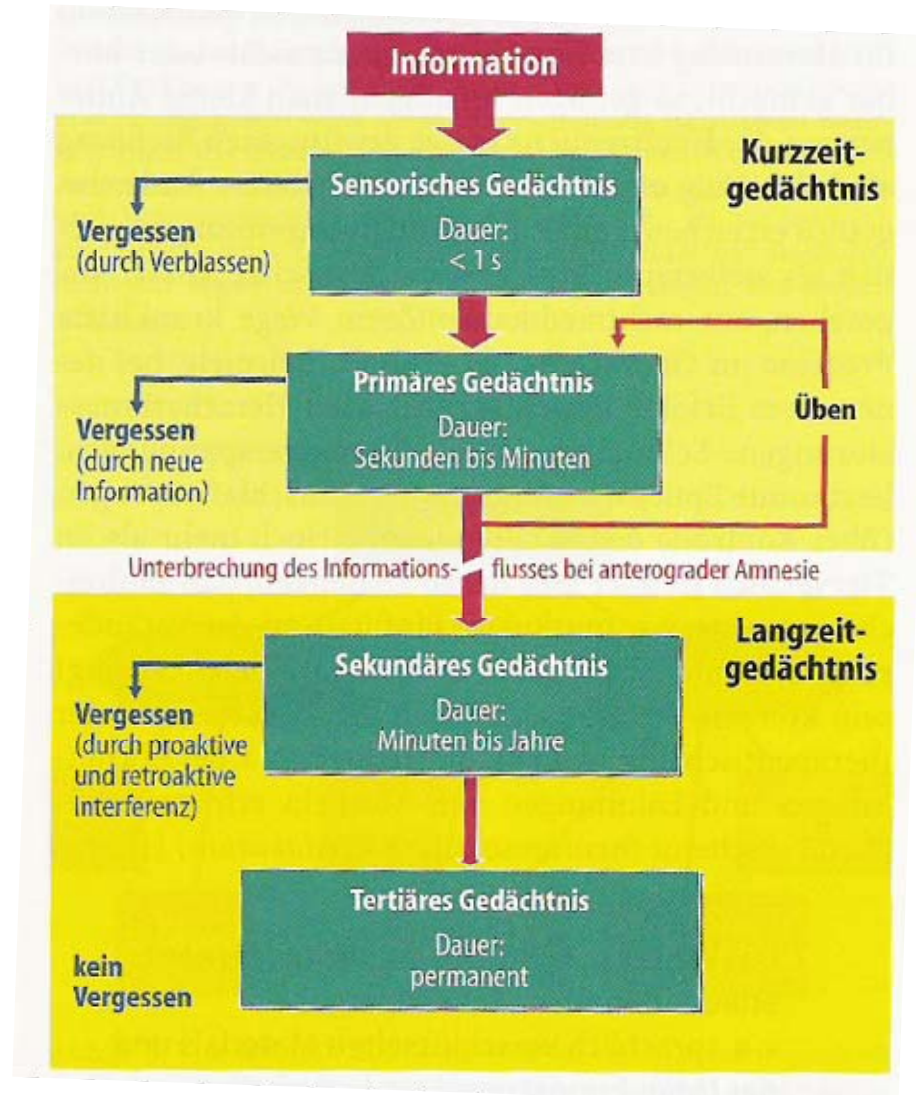


**Hebb-Synapse:
allein geht's nicht –
wegen Mg^{2+} -Block**



Gedächtnisbildung

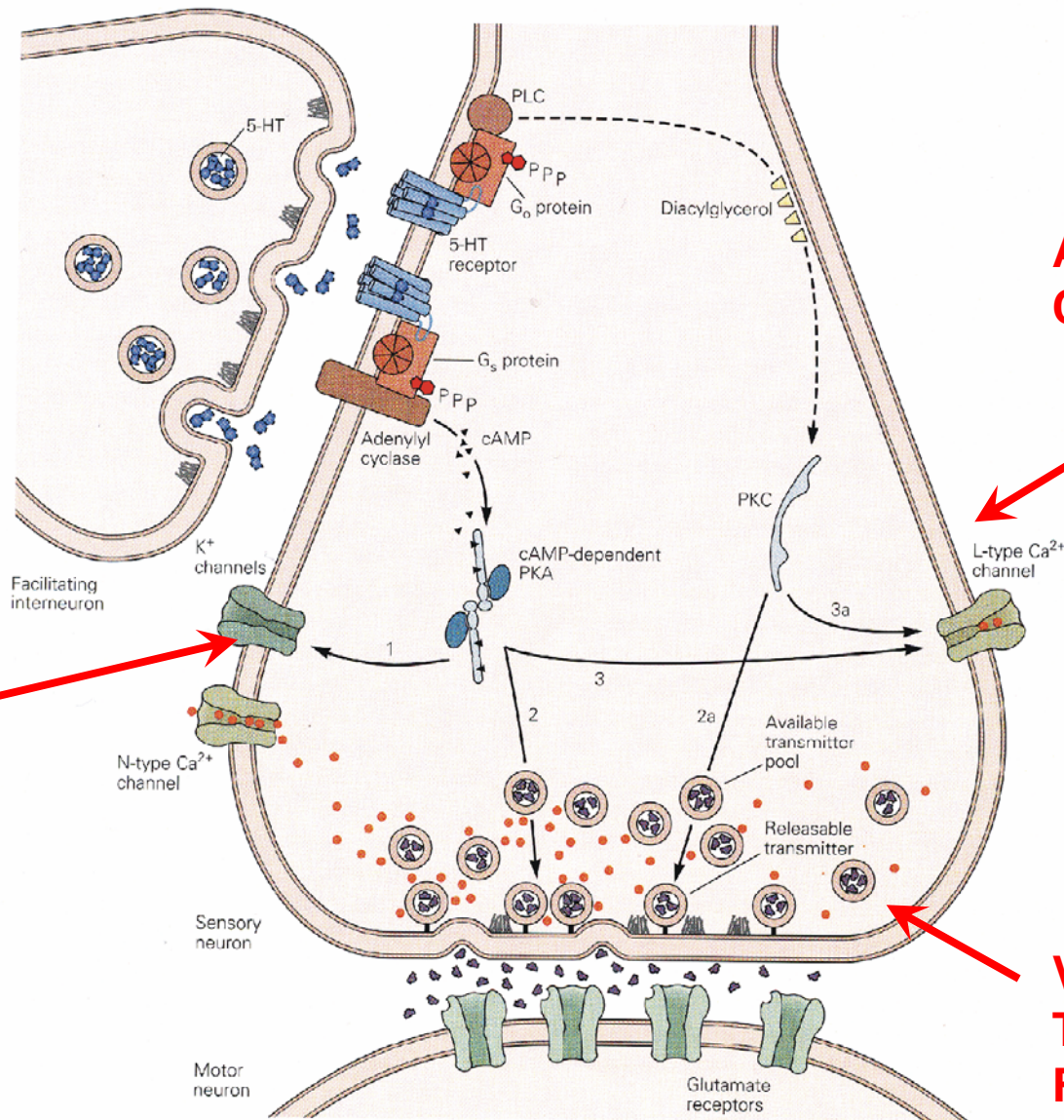
- Das sensorische Gedächtnis wirkt sortierend und Unwichtiges wird sofort wieder vergessen.
- Primäres Gedächtnis nimmt verbal codiertes Material auf und entspricht dem Kurzzeitgedächtnis.
- Sekundäres Gedächtnis, auch als Langzeitgedächtnis bekannt, nimmt nichtverbal codiertes Material auf und speichert es. Zur Wiedergabe muss es erst wieder in einen Zwischenspeicher überführt werden
- Tertiäres Gedächtnis: Hier findet kein Vergessen statt!



Lernmechanismen

- Lernen bei einfachen Lebewesen durch biochemische Veränderungen der Membraneigenschaften.
- Beispiel: Die Einwirkung einer serotonergen Synapse auf eine schwache Synapse, führt zum Anstieg von cAMP im Terminal der schwachen Synapse. cAMP aktiviert Proteinkinasen, die Proteine in der Membran des Terminals phosphorylieren. Die Phosphorylierung der Proteine sorgt für einen verstärkten Calcium – Einstrom in die Zelle, was eine erhöhte Transmitterausschüttung und somit eine verstärkte Reizübertragung zur Folge hat.

Serotonin-Wirkung auf eine Präsynapse

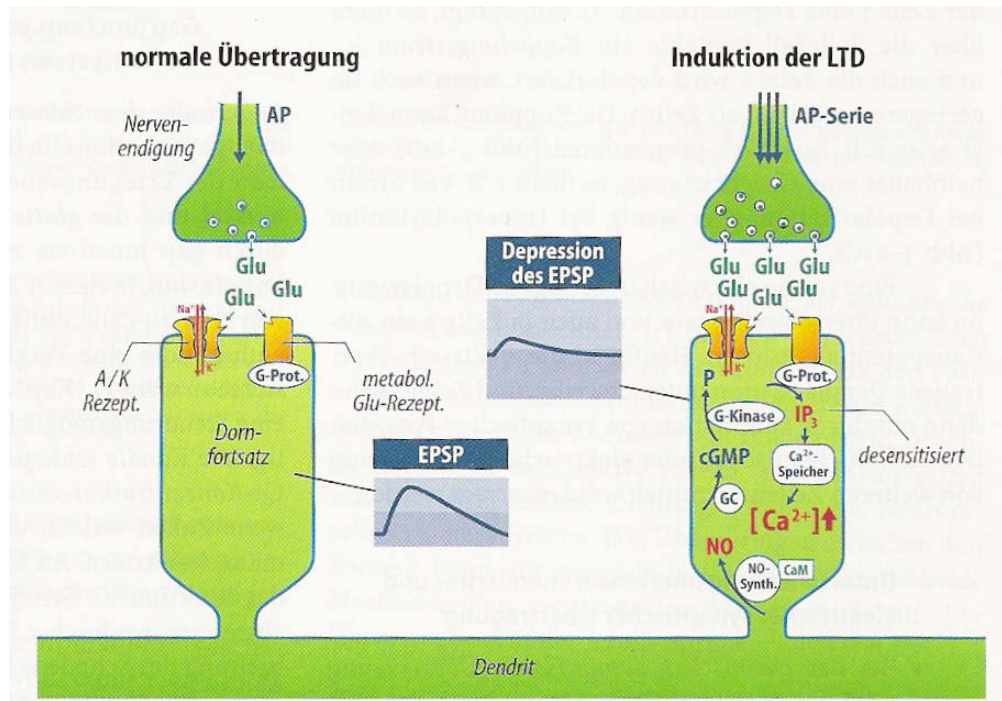
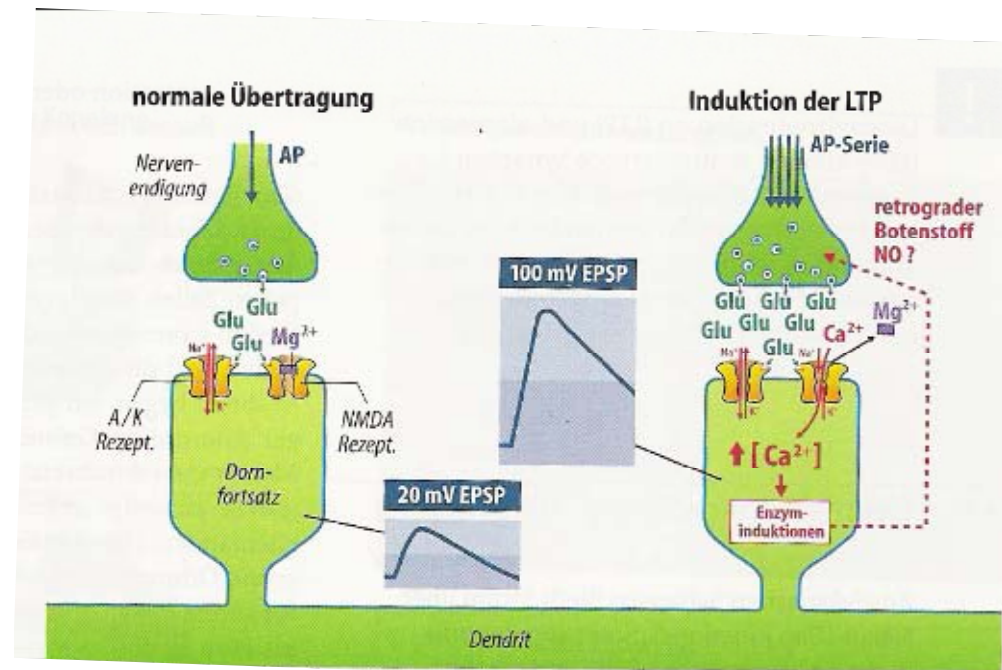


Hemmung von K^+ -Kanälen

Aktivierung von Ca^{2+} -Kanälen

Verstärkung der Transmitter - Freisetzung

- Im Säugerhirn erfolgt Lernen über synaptische Bahnung. Durch die wiederholte Aktivierung einer Synapse erhöht sich die Effektivität der synaptischen Übertragung.
- Der Verstärkungseffekt hängt von der Reizfrequenz ab.
- Restcalcium, LTP und LTD spielen eine wichtige Rolle bei Lernen, Vergessen und Gedächtnisbildung im Säugerhirn



Beteiligte Hirnregionen

- Hippocampus

Der Hippocampus nimmt bei der Gedächtnisbildung eine wichtige Stellung ein.

- Cerebellum

Das Kleinhirn spielt eine große Rolle bei der Feinsteuerung von Bewegungen und als Kontrollzentrum für die gesamte Motorik.

- Cortex

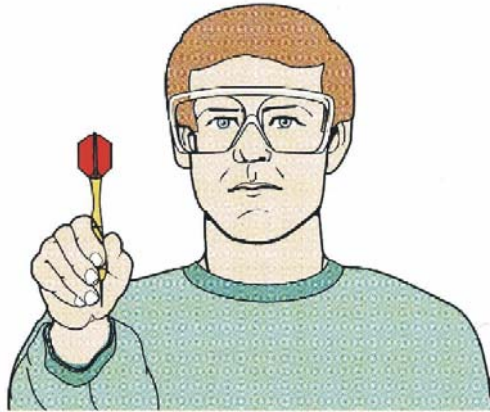
Der Cortex ist das Integrationszentrum für viele unterschiedliche Funktionen und ist unter anderem das Steuerungszentrum für Bewegungen.

Das Cerebellum

- Das Kleinhirn gilt als Integrationszentrum für das Erlernen, Koordinieren und die Feinabstimmung von Bewegungen.
- Das Kleinhirn besitzt mehr als die Hälfte der Neurone des Gesamthirns.
- Die Kleinhirnrinde teilt sich in 3 Schichten:
- Purkinje – Zellschicht: Die Purkinje – Zellen sind die zentralen Schaltstellen der Kleinhirnrinde. Sie projizieren zu den Kleinhirnkernen und sind die einzigen efferenten Zellen der Kleinhirnrinde.
- Körnerschicht: Enthält die Körnerzellen, die über ihre Parallelfasern die Purkinje – Zellen mit dem Transmitter Glutamat erregen.
- Die Molekularschicht enthält Korbzellen und Sternzellen die über den Transmitter GABA inhibitorisch auf die Purkinje – Zellen wirken.

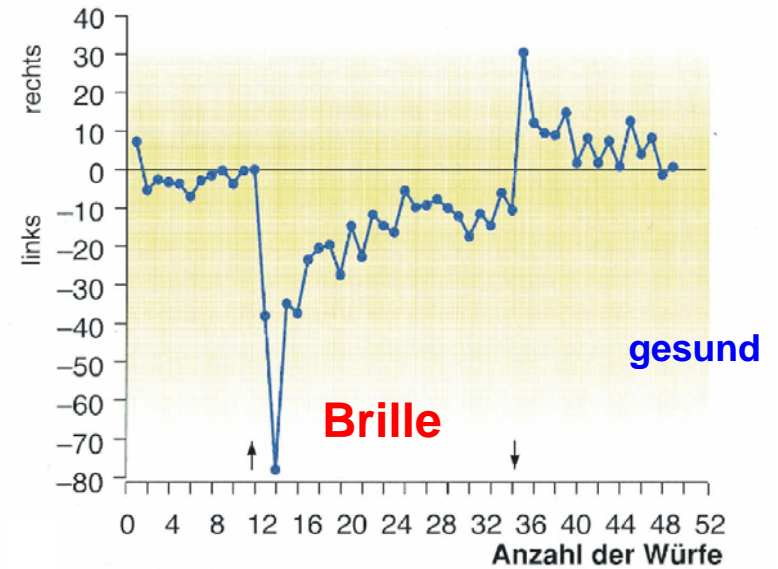
Motorisches Lernen (Kleinhirn)

Aufgabe: Dartspiel mit Prismenbrille

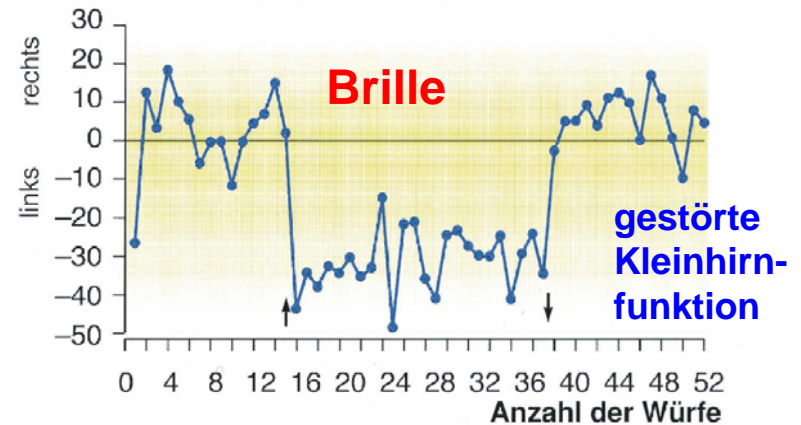


Die Prismenbrille lenkt den optischen Weg um 15° nach rechts ab.

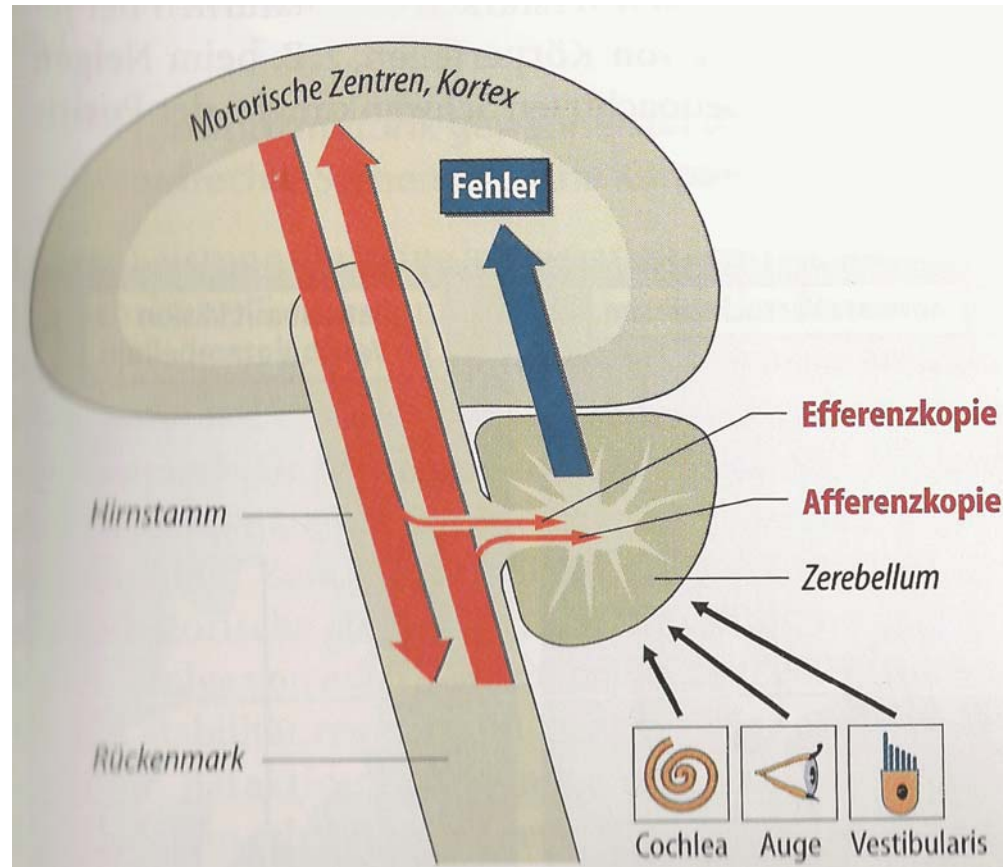
Abstand vom Ziel [cm]



Abstand vom Ziel [cm]

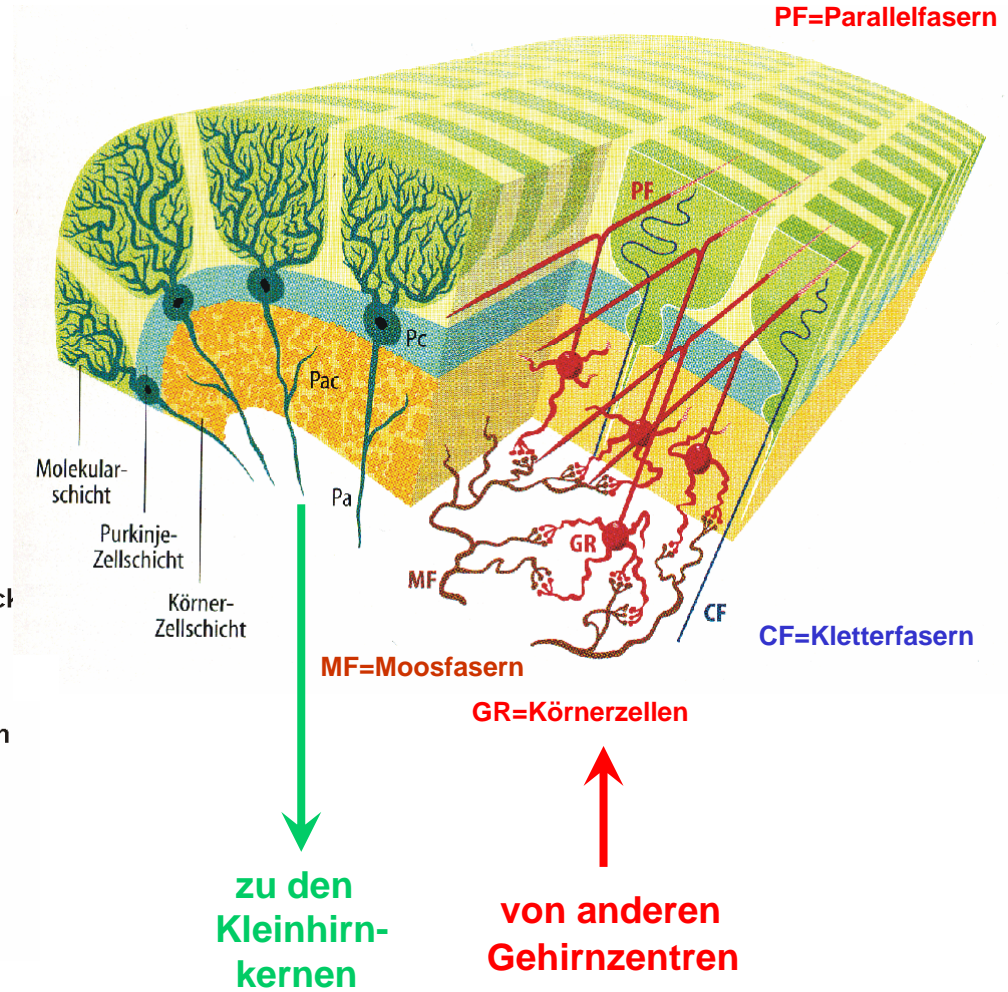
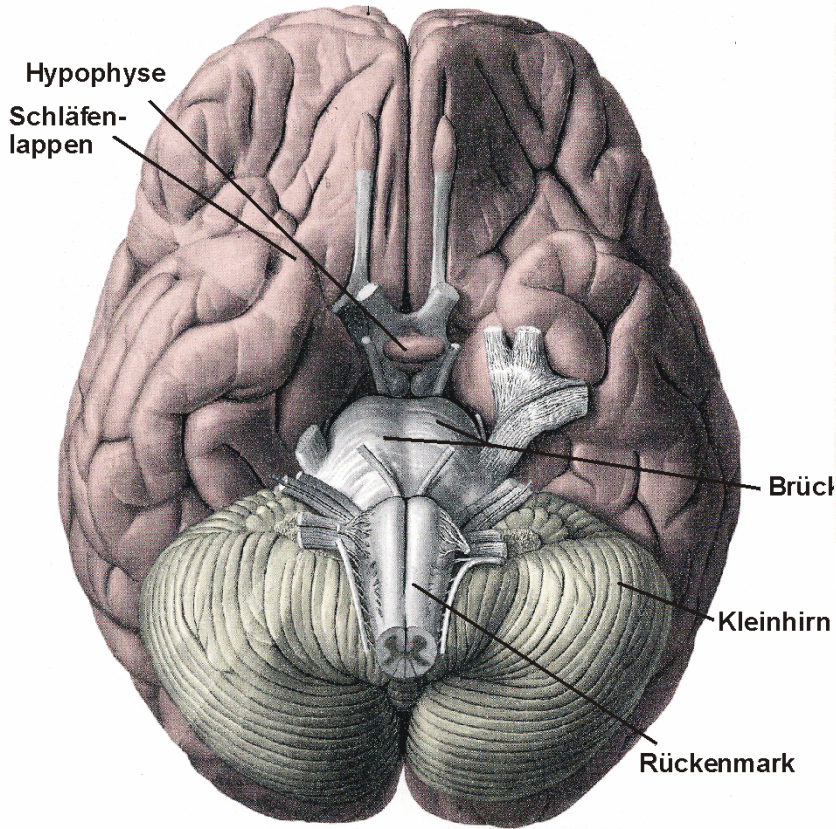


Das Cerebellum steht in Kontakt mit anderen Zentren und korrigiert Fehler



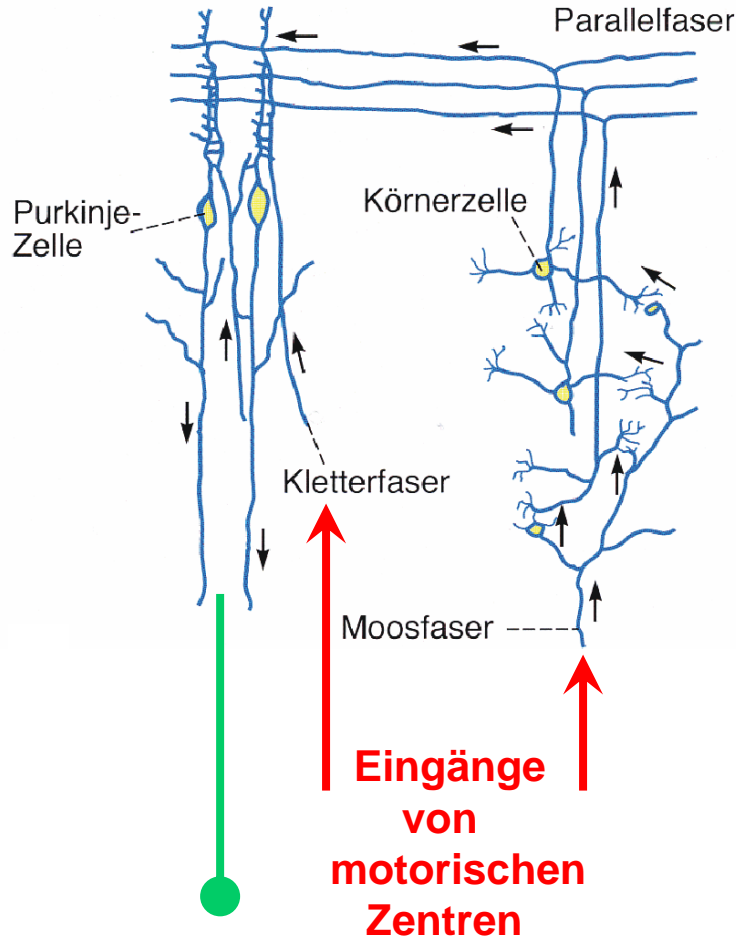
Das Kleinhirn

Zuständig für den Ablauf komplexer Bewegungen

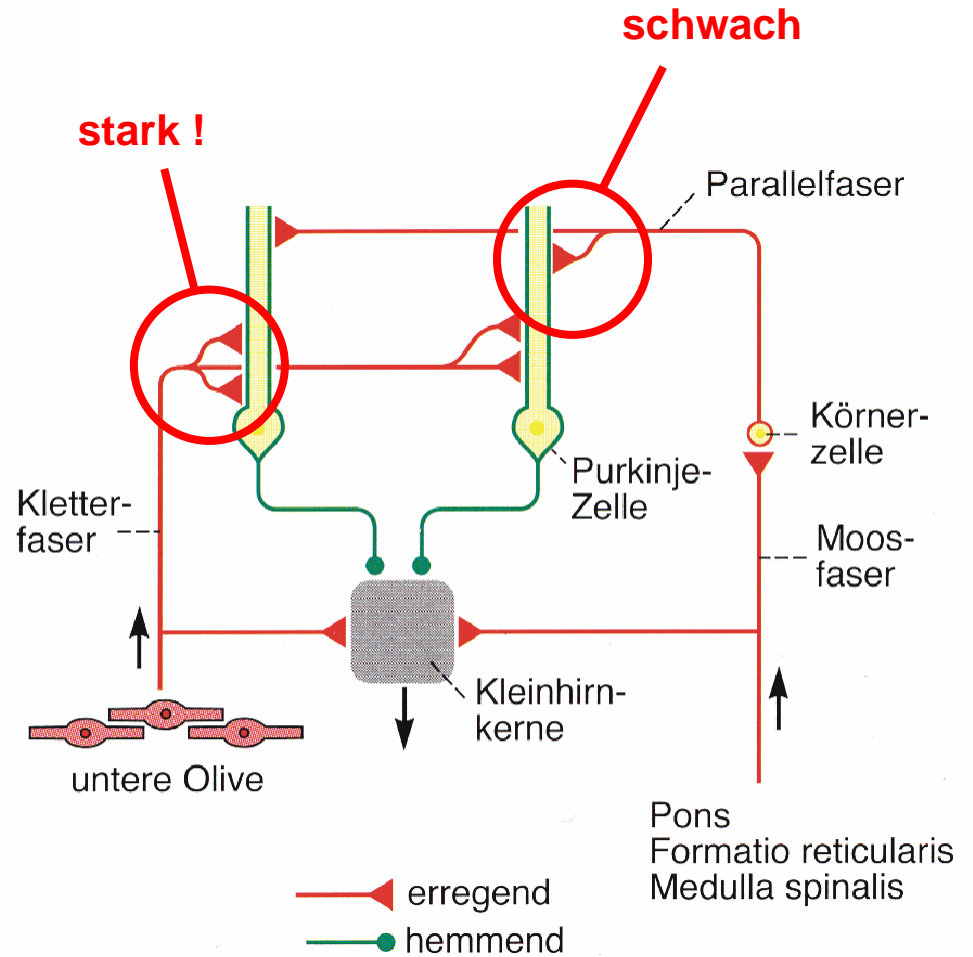


Das Kleinhirn

Zwei Eingänge regulieren das Ausgangssignal

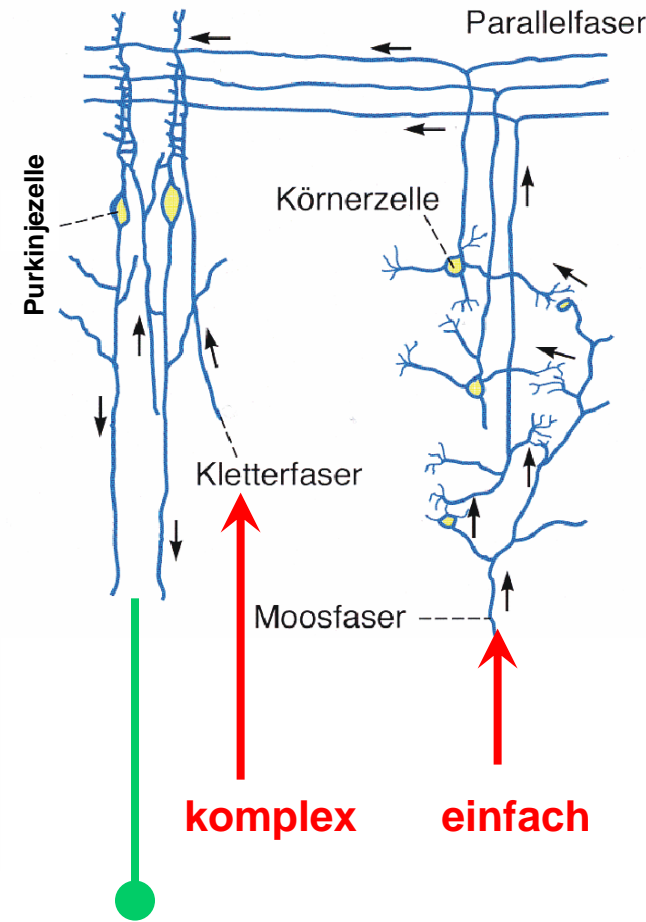
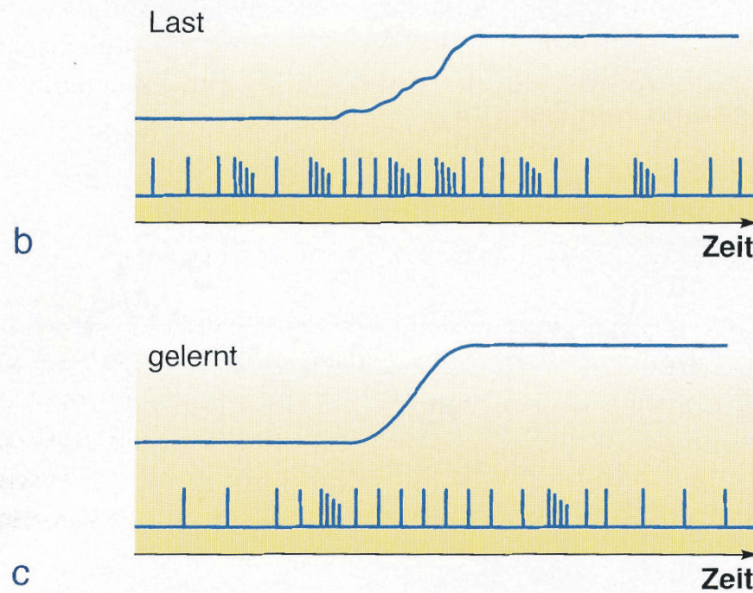
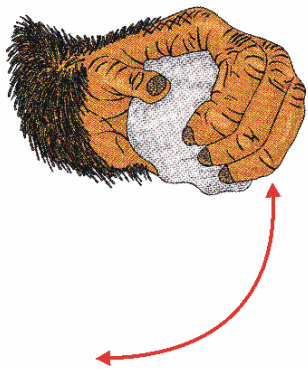
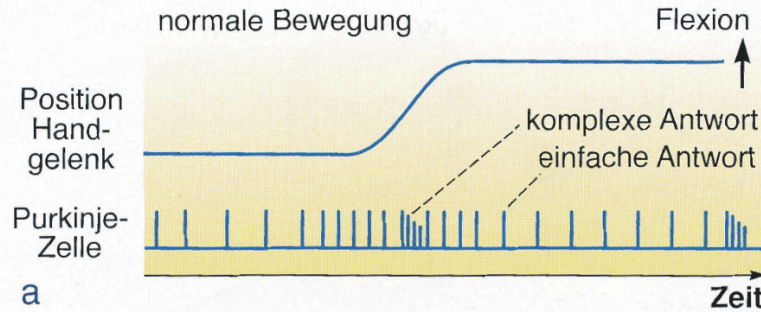
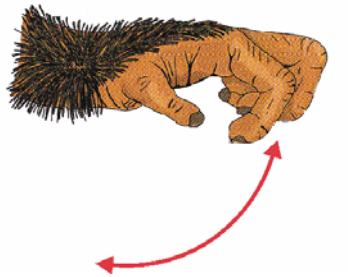


Ausgang zu Kleinhirnkernen



Das Kleinhirn

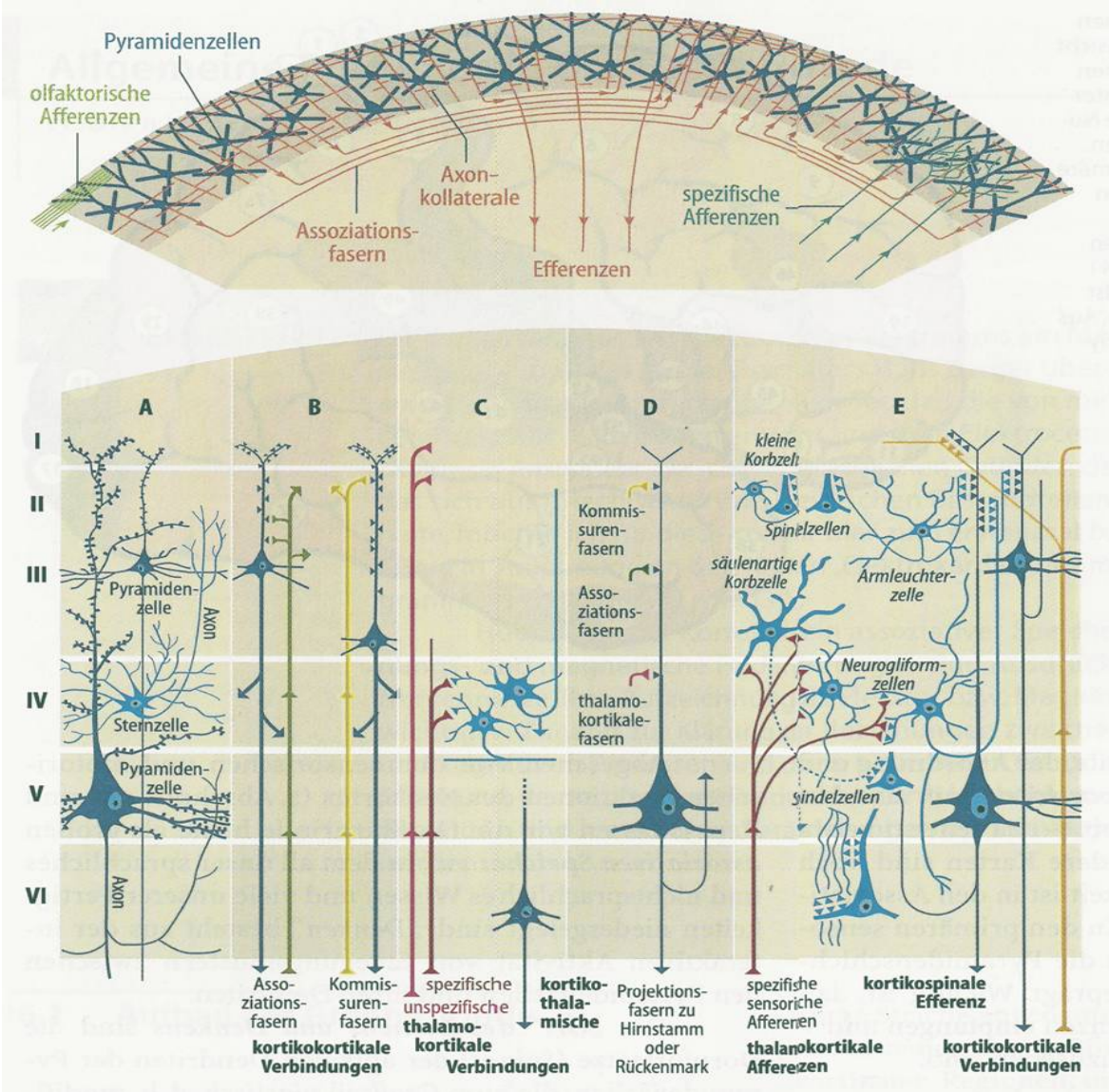
Einfache und komplexe Antworten von Purkinjezellen



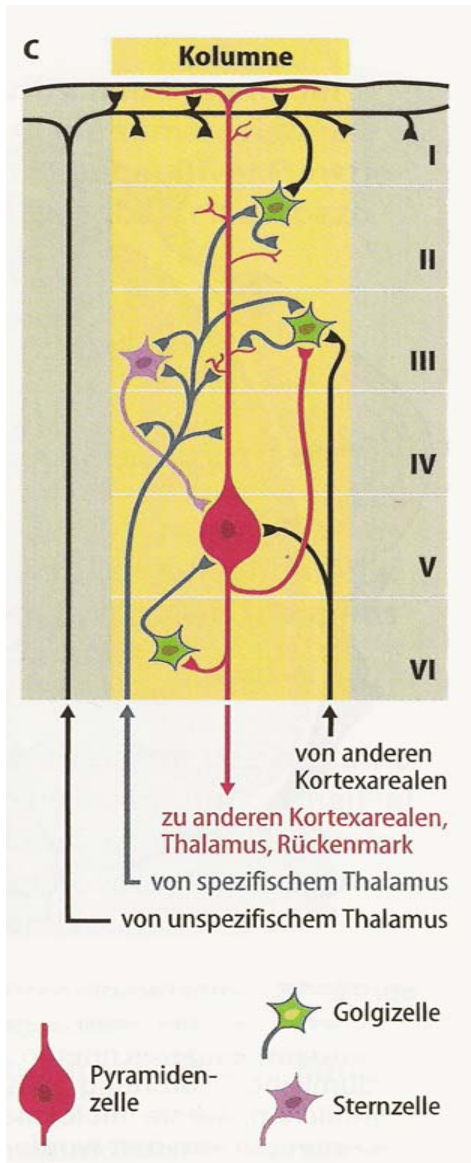
Der Cortex

- Die Großhirnrinde besitzt eine Oberfläche von 2200cm^2 und 10^9 bis 10^{10} Neurone.
- In der Großhirnrinde sind Pyramiden- und Sternzellen überwiegend vorhanden. Die Pyramidenzellen sind exzitatorisch und besitzen den Transmitter Glutamat, während es unterschiedliche Sternzellarten gibt, die erregend oder hemmend (GABA) sein können.
- Die Großhirnrinde gliedert sich in 6 Schichten, die aus unterschiedlichen Bereichen innerviert werden.
- Der „Ort des Lernen und Denkens“ sind die spines der Dendriten der Pyramidenzellen, da sie modifizierbar sind.
- Aufmerksamkeit ist die Voraussetzung für das Lernen! Durch Aufmerksamkeit werden die Pyramidenzellen für das Lernen vorbereitet.

Schichtung des Cortex



Verarbeitung im Cortex

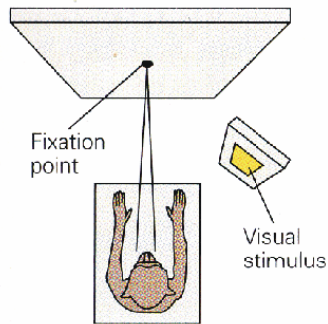


Der Cortex ist mit dem Thalamus, dem Rückenmark und anderen Cortexarealen eng verschaltet.

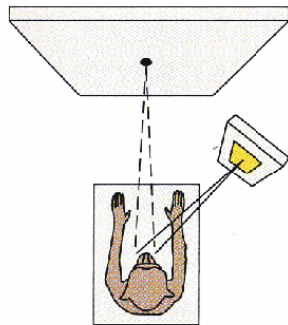
Die Pyramidenzellen sind die zentrale Verarbeitungsstelle des Cortex.

Sensorisches Lernen in der Großhirnrinde

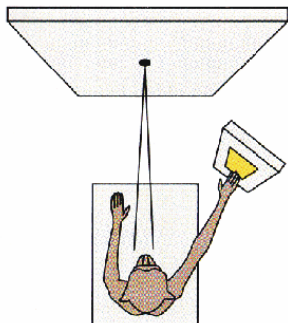
Aufmerksamkeit: Man nimmt besser wahr, wenn man aufpasst



**nicht aufmerksam,
schwache Reaktion**



**gelegentlich aufmerksam,
stärkere Reaktion**

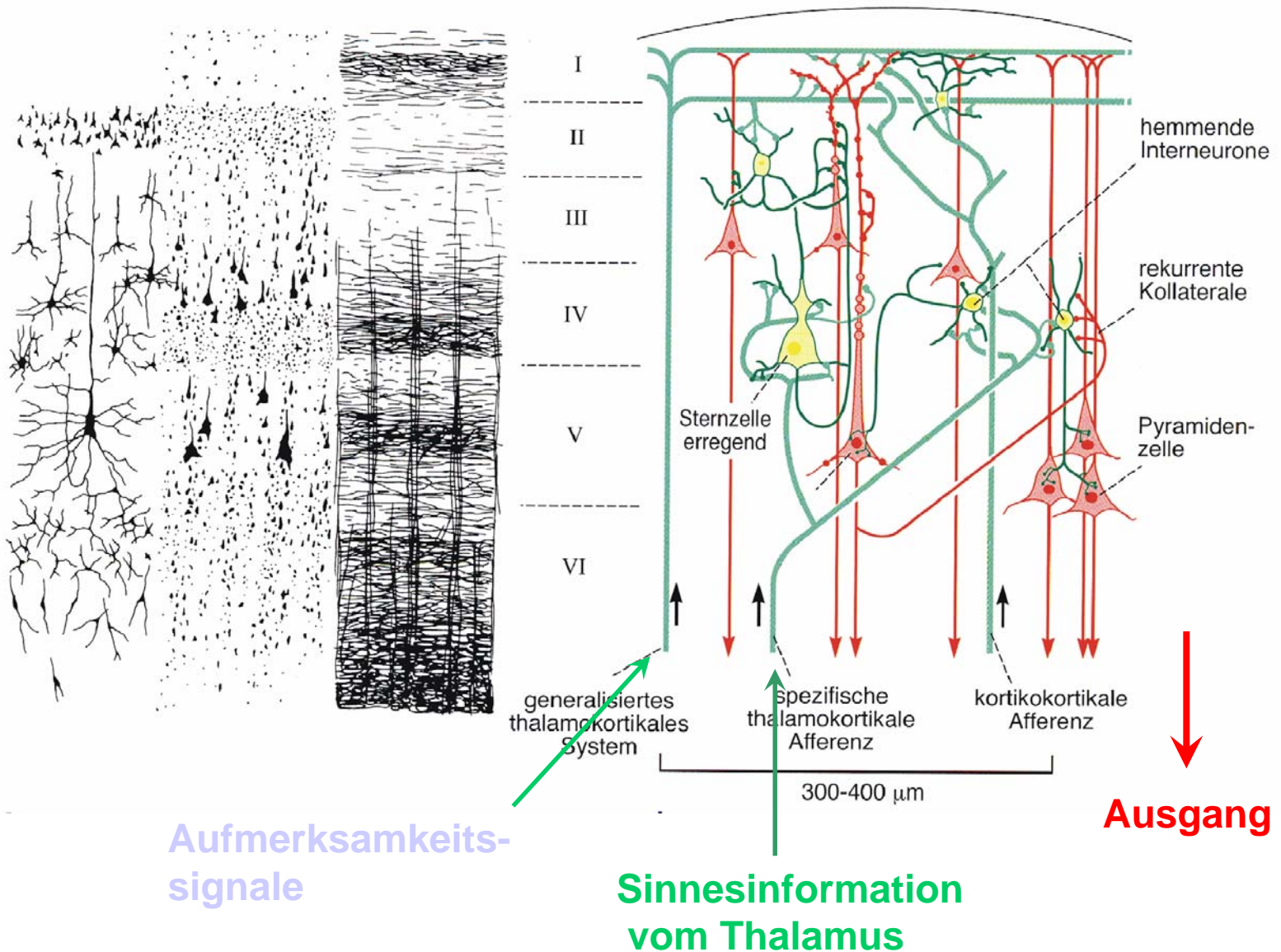


**sehr aufmerksam,
starke Reaktion**

200 ms

Sensorisches Lernen in der Großhirnrinde

Aufmerksamkeit überwindet die Bremse der Pyramidenzellen

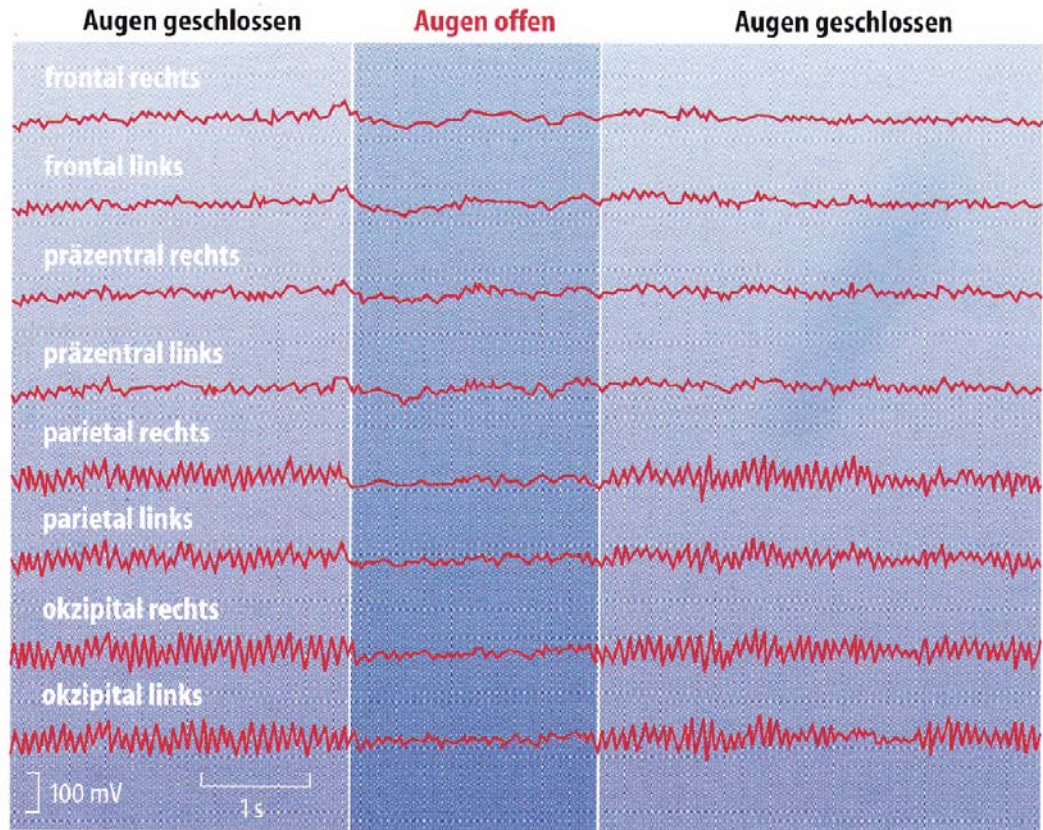
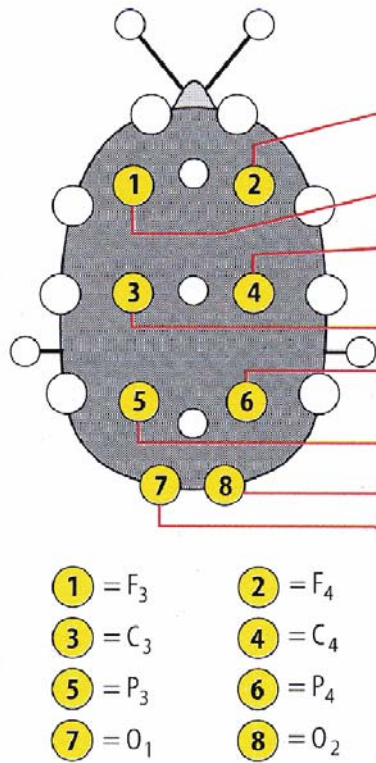


Oszillationen als neuer Mechanismus des Lernens

- Die Anzahl der Zellen im Cortex reicht nicht aus, um die Informationen zu speichern und wiederzugeben.
- Durch Zellensembles, das heißt, die simultane Aktivierung einer Gruppe exzitatorisch verbundener Nervenzellen, ist der synaptische output stärker als der von umgebenden Zellverbindungen.
- Solche Erregungsmuster dienen der Codierung von bestimmten Wahrnehmungen.
- Oszillatoren spielen bei vielen stark regulierten Funktionen des Körpers eine wichtige Rolle.

Oszillationen

Gehirnaktivität zeigt oft rhythmische Muster



Oszillationen

Epilepsie: Ein Oszillator übernimmt das Gehirn

