

1. Einleitung

Die Strukturen und Funktionen des menschlichen Gehirns sind außerordentlich komplex. Bereits im 19. Jahrhundert wurde mit detaillierten morphologischen und histologischen Beschreibungen eine Phase intensiver neurowissenschaftlicher Forschung eingeleitet. So führte die von Ramon y Cajal 1888 vorgeschlagene Neuronendoktrin zu der Auffassung, dass Neuronen voneinander getrennte zelluläre Einheiten sind, die nicht in Form eines Syncytiums ineinander übergehen, sondern durch synaptische Zellkontakte miteinander verbunden sind. Etwa 10^{12} Neuronen mit durchschnittlich je 10^3 chemischen Synapsen sind in den verschiedenen Hirnstrukturen und im Rückenmark miteinander verschaltet. Für die Funktion dieses Netzwerkes und des ZNS ist die Neurotransmission an den synaptischen Zellkontakten unerlässlich.

Neben der definierten Konnektivität ist vermutlich die ausgeprägte Plastizität der Synapsen von entscheidender Bedeutung für die ZNS-Funktionen. Als Plastizität bezeichnet man die Eigenschaft von Synapsen, ihre Effizienz in Abhängigkeit von der Aktivitätshistorie zu verändern. Diese intrinsische Fähigkeit zur dynamischen Modifikation der synaptischen Wirksamkeit (*synaptic efficacy*, *synaptic strength*) wird als eine Schlüsseleigenschaft neuronaler Netzwerke angesehen und ist vermutlich an der Informationsverarbeitung, Lernvorgängen und der Ausbildung von Gedächtnis beteiligt (Abbott et al. 2000).

Für eine Veränderung der synaptischen Wirksamkeit kommen sowohl präsynaptische als auch postsynaptische Mechanismen in Betracht, die entweder die Neurotransmitterfreisetzung steigern oder zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber dem Transmitter führen. Im Folgenden sollen zunächst die Grundvorgänge der synaptischen Transmission beschrieben werden um dann am Beispiel der synaptischen Kurzzeitplastizität aufzuzeigen, wie die synaptische Wirksamkeit aktivitätsabhängig modifiziert

werden kann. Des Weiteren wird die in der Präsynapse bedeutsame Munc13-Proteinfamilie eingeführt, zu deren Verständnis diese Arbeit beitragen soll.

1.1. Grundlagen der synaptischen Transmission

Um die Übertragung von elektrischen Signalen zwischen Zellen zu ermöglichen, hat sich in der Evolution eine Struktur herausgebildet, die in allen Organismen mit einem Nervensystem vorkommt: die chemische Synapse (die elektrisch leitenden *gap junctions* stellen eine Form elektrischer Synapsen dar). In chemischen Synapsen führt eine Depolarisation des präsynaptischen Terminals zu einem Ca^{2+} -Einstrom durch spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle. Durch Ca^{2+} ausgelöst (del Castillo et al. 1952) kommt es dann sehr rasch zur exozytotischen Freisetzung von Neurotransmitterquanten (Fatt et al. 1952) in den synaptischen Spalt. Daraufhin werden spezifische Rezeptoren auf der postsynaptischen Spezialisierung aktiviert und Potentialänderungen an der postsynaptischen Zelle verursacht, die zeitlich und räumlich mit anderen Potentialänderungen integriert werden und ein postsynaptisches Aktionspotential auslösen können. Der gesamte Vorgang dauert in schnellen Neurotransmittersystemen nur etwa eine Millisekunde. Grundsätzliche Unterschiede existieren zwischen den schnell de- bzw. hyperpolarisierenden, ionotropen Neurotransmittersystemen (Glutamat, Acetylcholin, GABA, Glycin), deren Transmitter direkt an Ionenkanälen angreifen, und den langsamer und anhaltender wirksamen, metabotropen Neurotransmittersystemen (Monoamine, ATP, über 40 Neuropeptide), die das postsynaptische Potential indirekt über G-Proteine modulieren.

Die Ausbildung von prä- und postsynaptischen Spezialisierungen an der selben Nervenzelle stellt erhebliche Anforderung für das Sortieren und den Transport der benötigten Proteinkomponenten (Tang 2001). Auch nach dem Transport in die Zielkompartimente müssen weitere Sortierungsvorgänge

stattfinden, um die gebildeten Strukturen zu erhalten (Hannah et al. 1999). Zum Beispiel unterliegen in der Präsynapse bestimmte Protein- und Membrankomponenten dem synaptischen Vesikelzyklus (Südhof 1995; Südhof 2000). In diesem Zyklus werden synaptische Vesikel aus dem Endosom abgeschnürt, durch vesikuläre Transporter mit Transmitter gefüllt und zur aktiven Zone transportiert, an die sie angeheftet werden (*docking*). An der aktiven Zone müssen essenzielle Reifungsprozesse (*priming*) stattfinden, damit die synaptischen Vesikel Fusionskompetenz erlangen und nach Ca^{2+} -Einstrom innerhalb von einigen hundert Mikrosekunden freigesetzt werden können (Abbildung 1). Die Vorgänge der vesikulären Reifung, die zur Ausbildung einer Population von fusionsbereiten Vesikeln führen (*readily releasable pool*) (Rosenmund et al. 1996) und die Verschmelzung von Vesikeln mit der Plasmamembran finden nur an der aktiven Zone statt, einer elektronendichten Struktur, die die erforderlichen Proteinbestandteile für diese Prozesse enthält. Membran- und Proteinbestandteile der synaptischen Vesikel werden dann durch Endozytose und Transport zum Endosom wieder zur Verfügung gestellt, es existieren aber auch alternative Wege der Rückgewinnung von vesikulären Membran- und Proteinkomponenten (Valtorta et al. 2001). Auch in der Postsynapse finden exozytotische und endozytotische Vorgänge statt; sie erlauben unter anderem eine Regulation der Rezeptordichte (Malinow et al. 2002).

Struktur und Funktion von Prä- und Postsynapse sind in verschiedenen Hirnregionen sehr unterschiedlich, z.B. variiert die Größe zwischen $\sim 1 \mu\text{M}$ für typische *bouton-spine* Synapsen mit nur einer aktiven Zone wie z.B. der cerebellaren Parallelfaser/Purkinjezell-Synapse über die 3-5 μM großen Terminale der hippocampalen Moosfasern bis zu Riesensynapsen wie dem Held'schen Calyx, der fast die Ausmaße einer Zelle erreicht und über 600 aktive Zonen ausbildet. Periphere Synapsen wie die neuromuskuläre Endplatte sind ebenfalls spezialisiert.

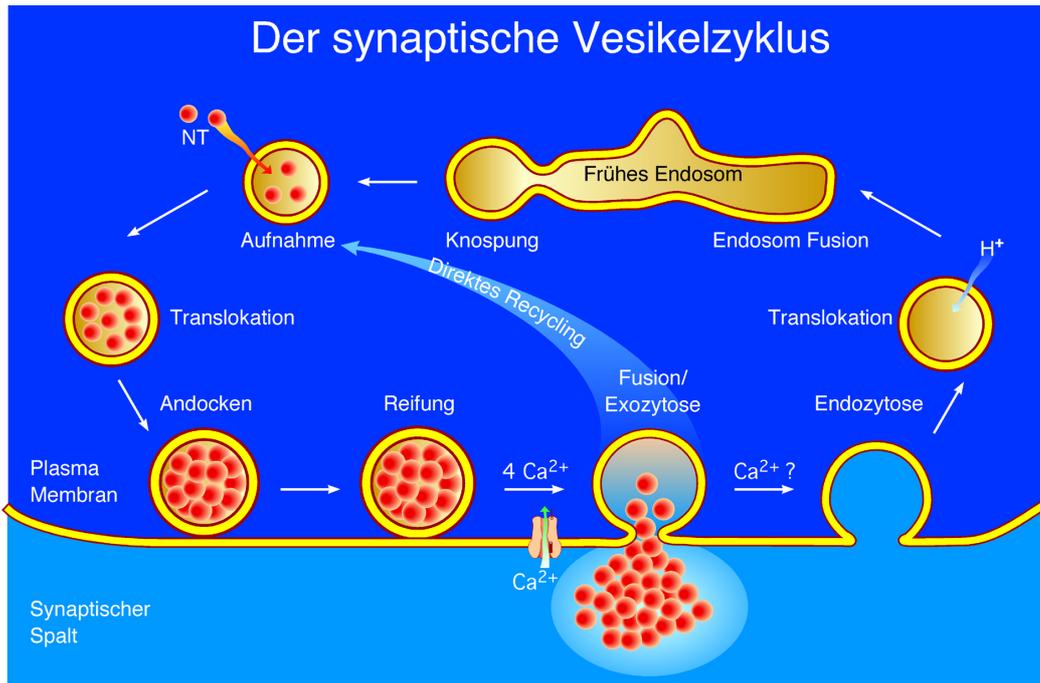


Abbildung 1: Der Zyklus von synaptischen Vesikeln.

Synaptische Vesikel entstehen durch Knospung vom Endosom, werden durch spezifische Neurotransmitter-Transporter befüllt und gelangen zur aktiven Zone. Vor der Fusion erfolgt das Anheften der Vesikel an die Plasmamembran (*docking*) und die Reifung zur Fusionskompetenz (*priming*). Erst wenn diese Schritte erfolgt sind, kann eine rasche Exozytose durch Ca^{2+} ausgelöst werden. Komponenten der synaptischen Vesikel können auf verschiedenen Wegen wiederverwertet werden. Der Zyklus wird vermutlich in einem Zeitraum von Sekunden durchlaufen. Modifiziert nach Südhof (1995).

Teil des heutigen Konzepts der Neurotransmission ist die Quantenhypothese, zu deren Entwicklung Untersuchungen an der neuromuskulären Endplatte (Katz 1969) und die Etablierung statistischer Analysemethoden (Quantenanalyse) beigetragen haben. Neurotransmitter wird in diskreten Quanten, den synaptischen Vesikeln, freigesetzt (Fatt et al. 1952). Gelegentlich kann ein Quant ohne präsynaptische Depolarisation, das heißt spontan, freigesetzt werden. Dies führt zu einem miniaturpostsynaptischen Potential (mPSP). Durch statistische Analyse der mPSPs lassen sich die Parameter N (Anzahl der verfügbaren Freisetzungsorte), q

(postsynaptische Quantengröße) und p (Freisetzungswahrscheinlichkeit für ein Quantum an einem Freisetzungsort) bestimmen. Es gilt für den postsynaptisch abgeleiteten Strom (PSC):

$$\text{PSC} = Npq$$

In der Regel werden durch ein präsynaptisches Aktionspotential keine (*synaptic failure*, Ausfall), ein oder sehr wenige Quanten freigesetzt. Die Quantenanalyse wurde auch in Untersuchungen zur synaptischen Plastizität angewandt um zu klären, welche Parameter bei einer Änderung der synaptischen Wirksamkeit variieren.

1.2 Kurzzeitplastizität

Kurzzeitplastizität (*short-term plasticity*, STP) ist eine ubiquitäre Form von präsynaptischer Plastizität, die während und kurz nach hochfrequenter Stimulation bzw. ähnlicher physiologischer Aktivitätsmuster auftritt (Dobrunz et al. 1999) und bei der die Veränderungen der synaptischen Wirksamkeit für Millisekunden bis Minuten anhalten. Kurzzeitplastizität ist eine fundamentale Eigenschaft von neuronalen Netzwerken, die für die Informationsprozessierung wesentlich ist (Abbott et al. 1997; Tsodyks et al. 1997; Markram et al. 1998). Physiologische Funktionen der Kurzzeitplastizität wurden bisher z.B. für motorische (Nadim et al. 2000) und sensorische Systeme (Chung et al. 2002; Cook et al. 2003) beschrieben. Durch kurzzeitplastische Eigenschaften können neuronale Netzwerke zur Generation von Oszillationen und damit rhythmischer Netzwerkaktivität beitragen (Senn et al. 1998), als Frequenzfilter dienen (Markram et al. 1998) und die Stärke von Eingängen in ein Netzwerk anpassen (Abbott et al. 1997).