

Sonderdruck

aus

JOURNAL
FÜR
HIRNFORSCHUNG

Band 22 · Heft 1 · 1981



Akademie-Verlag Berlin

Aus dem Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik

Pränatale Reifung und postnatale Veränderungen im Cortex des Meerschweinchens: Mikroskopische Auswertung eines natürlichen Deprivationsexperimentes. I. Pränatale Reifung

Von

Almut SCHÜZ

Mit 17 Abbildungen

(Eingegangen am 28. Mai 1980)

Zusammenfassung: Die vorliegende Arbeit basiert auf der Frage, inwieweit die Struktur der Großhirnrinde genetisch bedingt und inwieweit sie durch Umweltreize geprägt ist. Einige Ergebnisse aus der Literatur haben die Vermutung bestärkt, daß die von den Sinnesorganen kommende Erregung an der Verschaltung der Nervenzellen im Cortex mitwirkt und daß folglich die Bildung von Synapsen oder synapsentragenden Dornen der Niederschlag von Lernvorgängen sein könnte. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch keineswegs einheitlicher Art und fordern weitere Untersuchungen.

Auf diesem Hintergrund schien es vielversprechend, die Cortexentwicklung des Meerschweinchens zu untersuchen, da bei ihm, als Nestflüchter, ein Großteil der genetischen Entwicklung vor der Geburt abgeschlossen ist, genetische und umweltbedingte Faktoren also relativ sauber trennbar sind im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Ratten, Mäusen und Katzen.

Ein Vergleich der Großhirnrinde pränataler und adulter Meerschweinchen ergab, daß die Dichte der Synapsen und dendritischen Dornen bereits vor der Geburt etwa so groß ist wie beim erwachsenen Tier. Die Synapsendichte in der zweiten Rindenschicht betrug kurz vor der Geburt $8,9 \times 10^8/\text{mm}^3$, beim erwachsenen Tier $9,4 \times 10^8/\text{mm}^3$, wobei der Unterschied nicht signifikant war. Die Dichte der dendritischen Dornen lag bei 12 bzw. 11,5 Dornen pro $10 \mu\text{m}$ Dendritenlänge. Die Dornendichte wurde an Basaldendriten von Pyramidenzellen aus dem oberen Drittel des Cortex bestimmt.

Zwischen den beiden untersuchten Arealen waren gewisse Unterschiede im Verlauf der Dornenbildung zu verzeichnen. In beiden Fällen wurde der Adultwert zunächst überschritten, im postcallosalen Cortex jedoch vor der Geburt, im präcallosalen erst nach der Geburt (Abb. 9). In beiden Arealen fiel die Dornendichte zum erwachsenen Tier hin um 18% ab, was teilweise vermutlich durch Dendritenwachstum erklärbar ist.

Es wurde versucht, von der Dichte der Dornen und Synapsen auf ihre Gesamtzahl im Cortex zu schließen. Danach beträgt die Gesamtzahl der Synapsen bei der Geburt etwa zwei Drittel vom Adultwert. Der Anteil der Dornen an der Gesamtzahl lag zu diesem Zeitpunkt eher noch höher.

Vom überwiegenden Teil der Verschaltungen im Cortex des Meerschweinchens wissen wir also, daß er ohne die Einwirkung von Sinnesreizen entsteht. Die Rolle der Synapsen bzw. dendritischen Dornen als Niederschlag von Lernvorgängen wird dadurch stark in Frage gestellt. Nach diesen Untersuchungen scheinen sie weniger das Ergebnis von Lernvorgängen zu sein als vielmehr die Voraussetzung dafür.

In Teil II dieser Arbeit wird untersucht, inwieweit postnatale Veränderungen im Cortex des Meerschweinchens, insbesondere an Dornen und Synapsen, als Niederschlag von Lernvorgängen in Betracht kommen.

Summary: The present paper is based on the question, to what extent the cortical structure is determined by genetic factors and how far it is dependent on environmental stimuli. Some deprivation experiments in the literature have supported the assumption that excitation coming from the sense organs contributes to the formation of synaptic connections in the cortex. This made it possible to invoke the formation of synapses (or dendritic spines) as a substrate of learning processes. Results of experiments on the influence of artificial environments on the formation of synapses have been, however, somewhat contradictory.

On this background it was interesting to investigate the cortical development of the guinea-pig, an animal which is highly developed at birth. This precocity separates in time the processes of genetically determined development from the changes due to environmental stimuli, which are amply overlapping in altricial animals such as mouse, rat, and cat.

A comparison between the cortices of prenatal and adult guinea-pigs showed that the density of dendritic spines has reached adult values already before birth ($12/10 \mu\text{m}$ dendritic length before birth, $11,5/10 \mu\text{m}$ in adult animals, fig. 5–8, and 17). The counts have been made on basal dendrites of Golgi-impregnated pyramidal cells in the upper third of the cortex. Also, the difference in the density of synapses on electronmicrographs in animals just before birth ($8,9 \times 10^8/\text{mm}^3$) and in adult animals ($9,4 \times 10^8/\text{mm}^3$) was not significant (figs. 13, 14, and 16). The samples have been taken from the second cortical layer.

The two areas investigated showed small but significant differences in the time course of spine formation. In both areas the density of spines reached a maximum first and then decreased slightly toward the adult

values. However, in the postcallosal area the maximum was reached earlier than in the precallosal area (fig. 9). The decrease in spine density after the maximum, about 18% in both areas, may be partly explained by the growth of dendrites.

From the increase in brain volume between birth and adult age and from the density of synapses at different stages, one can conclude that the total number of synapses at birth is about two thirds of that in adult animals. Similarly, the proportion of spines present at birth was at least the same or even higher (fig. 12).

Thus, most of the connections in the cortex of the guinea pig are formed without the influence of environmental stimuli. This puts strong doubts on the idea of the formation of synapses or dendritic spines as memory traces. Synapses and spines seem to be the prerequisites of learning rather than the result of it.

In part II the question will be examined, if postnatal changes in the cortex of the guinea-pig, especially on spines and synapses, are possible candidates for memory traces.

Einleitung

Lernvorgänge müssen zu irgendwelchen dauerhaften Veränderungen im Nervensystem führen. Elektrophysiologisch konnte man bereits zeigen, daß die Entwicklung des Gehirns tatsächlich bis zu einem gewissen Grad von der Erfahrung abhängig ist (HUBEL und WIESEL 1965, BLAKEMORE und COOPER 1970, HIRSCH und SPINELLI 1971, STRYKER et al., 1978). Hindert man z. B. eine Katze daran, während der Entwicklungsphase mit beiden Augen gleichzeitig zu sehen oder jeweils denselben Punkt zu fixieren, kann man die meisten Zellen im visuellen Cortex, die normalerweise auf Reize von beiden Augen her reagieren, nur noch über eines der beiden Augen erregen (HUBEL und WIESEL 1965).

Solche Ergebnisse bekräftigen die Annahme, daß sich die Veränderungen, die mit Lernvorgängen einhergehen, an den Verschaltungen zwischen den Nervenzellen abspielen. Diese Vorstellung wurde von HEBB (1949) genauer formuliert: Eine umweltangepaßte Verschaltung wäre dann gewährleistet, wenn der Dendritenbaum einer Nervenzelle nicht mit allen Axonen, die sich in seiner Reichweite befinden, Synapsen machen würde, auch nicht mit allen, die immer wieder aktiv sind, sondern nur mit denen unter ihnen, die immer wieder gemeinsam aktiv sind und die dadurch einen in der Umwelt bestehenden Zusammenhang übermitteln.

Man weiß jedoch nicht, ob es sich dabei um eine Neuerschaltung von Nervenzellen handelt oder nur um eine Veränderung bereits bestehender Synapsen, die zunächst nach anderen Regeln gebildet worden sind. Da man Synapsen im Elektronenmikroskop und synapsentragende Strukturen, die dendritischen Dornen der Pyramidenzellen, sogar im Lichtmikroskop sehen kann, besteht die Hoffnung, auch auf anatomischer Ebene solche Fragen aufklären zu können.

Ich möchte im folgenden einen kurzen Überblick über bisherige Beobachtungen umweltbedingter anatomischer Veränderungen im Cortex geben. Eine ausgezeichnete Tabellierung und Diskussion sämtlicher untersuchten anatomischen Veränderungen im Gehirn findet man bei Globus (1975).

a) Größere anatomische Veränderungen

Ratten bzw. Mäuse aus reizreicher Umwelt weisen offenbar ein größeres Gehirngewicht und einen etwas dickeren Cortex auf als Tiere aus reizarmer Umgebung (BENNETT et al. 1964, DIAMOND et al. 1964, WALSH et al. 1969, SZELIGO und LEBLOND 1977).

Auch über Unterschiede in der Nervenzellgröße und Nervenzeldichte infolge verschiedener Aufzucht ist berichtet worden (FIFKOVÁ und HASSLER 1969, ROSENZWEIG et al. 1972). Die Unterschiede sind jedoch klein, sie bewegen sich zwischen 5 und 17% und können nicht von allen Autoren beobachtet werden (GOODMAN 1932, WIESEL und HUBEL 1963).

Eine Beeinflussung der Dendritenlänge und -verzweigung durch die Umwelt bzw. durch Elektrodenstimulation wurde ebenfalls festgestellt (HOLLOWAY 1966, COLEMAN und RIESEN 1968, VOLKMAR und GREENOUGH 1972, RUTLEDGE et al. 1974). Es handelt sich dabei vorwiegend um Dendriten von Sternzellen.

Man könnte erwarten, daß diese relativ groben Veränderungen mit Veränderungen auf der eigentlich interessanten Ebene zusammenhängen, nämlich der der Verschaltungen.

b) Dendritische Dornen

So spricht tatsächlich eine Reihe von Ergebnissen für eine Zunahme der Dornen in bereicherter Umwelt oder durch erhöhte Aktivität afferenter Axone:

GLOBUS et al. (1973) finden mehr Dornen bei Ratten aus bereicherter Umwelt. Es handelt sich dabei um Dornen auf Basaldendriten des Occipitalcortex. SCHAPIRO und VUKOVICH (1970) berichten über beschleunigtes Dornenwachstum in der visuellen und akustischen Rinde von achttägigen Ratten, die vielen Reizen ausgesetzt waren. Entfernt man neugeborenen Ratten die Schnurrhaare oder die Augen, so weisen Dendriten in der Hörrinde 25 Tage später eine höhere Dornendichte auf als bei Kontrolltieren (RYUGO et al. 1975), was die Folge einer stärkeren Ausnutzung akustischer Information sein könnte. Diese Untersuchung bezieht sich auf Apikaldendriten von Pyramidenzellen der 5. Schicht. RUTLEDGE et al. (1974) finden nach elektrischer Reizung im Cortex der Katze eine höhere Dornendichte an den terminalen Apikaldendriten der entsprechenden contralateralen Cortexstelle. Wird der Reiz zum conditionierten Stimulus für das Wegziehen der Pfote umfunktioniert, so erhöht sich die Dornenzahl auch an den anderen Apikaldendriten dieser Stelle. Die Unterschiede in der Dornendichte bewegen sich bei diesen Untersuchungen zwischen 10 und 33%.

Andere Ergebnisse sprechen demgemäß für eine geringere Dornenzahl nach Deprivation:

Läßt man Ratten 10 Wochen lang mit einem verschlossenen Auge aufwachsen, so ist die Dornendichte im contra-

lateralen Sehcortex 25% geringer als ipsilateral (FIFKOVÁ 1968). Hier wurden Apikaldendriten von Pyramidenzellen der 5. Schicht untersucht. Über entsprechende Ergebnisse berichten WINKELMANN et al. (1976), ebenfalls bei der Ratte, und VALVERDE (1967) bei der Maus. Beide Autoren (VALVERDE 1971, WINKELMANN et al. 1977) konnten allerdings zeigen, daß dies nur ein vorübergehender Zustand ist: Hält man die Tiere lange genug im Dunkeln — bei der Maus mindestens 50 Tage — so erreicht die Dornendichte wieder Normalwerte. Eine andere Erklärung für die niedrigeren Werte bei jüngeren Tieren gibt FREIRE (1978). Nach seinen Untersuchungen am Elektronenmikroskop haben 19tägige Mäuse, die im Dunkeln aufgezogen worden waren, einen größeren Anteil sehr kleiner Dornen, die im Lichtmikroskop vielleicht übersehen oder bei der Golgimethode nicht mitangefärbt werden. Auch GLOBUS und SCHEIBEL (1967a) konnten bei 30tägigen, im Dunkeln aufgezogenen Kaninchen keine signifikant geringere Dornendichte in der Sehrinde finden, dafür aber einen Unterschied in der Form der Dornen.

c) Synapsen

DIAMOND et al. (1975) berichten über größere Synapsen in der 4. Schicht des Occipitalcortex bei Ratten aus bereicherter Umwelt. Ebenfalls größere Synapsen messen WEST und GREENOUGH (1972) in der 1. und 4. Schicht.

In einem gewissen Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von FIFKOVÁ (1970), die nicht nach Aufzucht in bereicherter Umwelt, sondern nach monocularer Deprivation größere Synapsen (7,5%) findet. Es handelt sich dabei um die obere Hälfte der contralateralen Sehrinde, ebenfalls bei Ratten. Die Autorin berichtet auch über eine geringere Synapsendichte im Vergleich zur ipsilateralen Sehrinde (20%).

Nach CRAGG (1967) andererseits weist gerade die obere Hälfte des Sehcortex von Ratten nach Dunkelaufzucht kleinere Axonterminale auf, und nur in der unteren Hälfte sind sie größer und auch weniger zahlreich. Nach Durchschneidung des optischen Traktes findet er bei Katze und Affe 17% weniger und beim Affen auch etwas größere Axonterminale, diesmal jedoch auf der ganzen Cortexhöhe (CRAGG 1974). Dabei war der Unterschied in der Zahl der Synapsen nicht allein durch ein mögliches Verschwinden der Afferenzen vom Corpus geniculatum her erklärbar.

Vom Hippocampus der Ratte weiß man, daß die Zahl der Synapsen bei Dunkelaufzucht oder bei akustischer Dauerreizung nur vorübergehend vermindert bzw. vermehrt ist und sich später trotz bestehender Umweltverhältnisse wieder normalisiert (FROTSCHER et al. 1978).

VRENSSEN und DE GROOT (1974) schließlich konnten in der Sehrinde im Dunkeln aufgewachsener Kaninchen weder in der Zahl noch in der Größe der Synapsen einen Unterschied feststellen, sie zählten aber bei diesen Tieren durchschnittlich weniger Vesikel pro Synapse im Vergleich zu Kontrolltieren. Dies paßt zu Ergebnissen von GAREY und PETTIGREW (1974). Wenn sie bei Katzen, die im Dunkeln aufgewachsen waren, in einer Hälfte des Sehfeldes optisch reizten, fanden sie im entsprechenden Sehcortex eine höhere Vesikeldichte in den Axonterminalen, was vermutlich einer Zunahme an Vesikeln zuzuschreiben war. Über eine Beeinflussung der synaptischen Vesikel, diesmal in der akustischen Rinde der Katze, berichten auch FEHER et al. (1972). Nach akustischer Stimulation finden sie bei kleineren Synapsen größere Vesikeldichte, bei größeren Synapsen kleinere Vesikeldichte als bei anders aufgewachsenen Tieren. FIFKOVÁ

und VAN HARREVELD (1977) stimulierten bei der Maus die Eingangsfasern zur Fascia dentata und erhielten dann vorübergehend weniger synaptische Vesikel.

Eine weitere Untersuchung betrifft die postsynaptische Verdickung: Im Occipitalcortex von Ratten aus bereicherter Umwelt ist sie bei mehr Synapsen perforiert verglichen mit Tieren aus reizarmer Umgebung (GREENOUGH et al. 1978).

Diese Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich und erlauben noch keine klare Antwort auf die Frage, auf welche Weise die Verschaltung des Gehirns durch Umweltreize beeinflusst wird. Da jedoch nach einigen dieser Beobachtungen Dornen von Pyramidenzellen als Niederschlag von Lernvorgängen in Frage kamen, waren wir überrascht zu sehen, daß der Cortex des neugeborenen Meerschweinchens nicht nur sehr weit entwickelte Dendriten und Axone, sondern auch schon eine große Zahl dendritischer Dornen aufweist (SCHÜZ 1978). Die oben genannten Experimente sind an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Katzen gemacht worden, also an Nesthockern, die durch eine Geburt in frühem Entwicklungsstadium gekennzeichnet sind. Sie werden nackt, blind und zum Teil mit verschlossenen Gehörgängen geboren. Entsprechend unterentwickelt ist auch ihr Gehirn in diesem Stadium. Ein Teil der corticalen Entwicklung nach der Geburt ist sicher rein genetisch bedingt und könnte vermutlich ebenso gut im Uterus stattfinden. Genetische und umweltbedingte Entwicklungsfaktoren sind hier zeitlich stark verzahnt.

Das neugeborene Meerschweinchen dagegen hat als Nestflüchter schon ein Fell, geöffnete Augen und Gehörgänge. Es kann sich bereits wenige Minuten nach der Geburt fortbewegen, sich kratzen und lecken und frißt schon nach wenigen Tagen feste Nahrung. Hier ist ein großer Teil der Entwicklung, vermutlich auch der Gehirnentwicklung, bereits bei der Geburt abgeschlossen. Die Geburt bedeutet deshalb beim Meerschweinchen eine relativ saubere Trennung zwischen rein genetischen Entwicklungsvorgängen und solchen, die durch Umweltreize bedingt sind.

In Teil I dieser Arbeit stelle ich die Frage, ob sich corticale Dornen und Synapsen beim Meerschweinchen vor der Geburt nach demselben Schema entwickeln wie bei Nesthockern nach der Geburt und ob das Endergebnis dasselbe ist. Man kann die Entwicklung des Meerschweinchens als ein totales Deprivationsexperiment ansehen, da sie ja offenbar unter noch viel reizärmeren Bedingungen erfolgt als bei den künstlich deprivierten Ratten und Mäusen. Strukturen, die beim Meerschweinchen schon vor der Geburt vorhanden sind, sind offensichtlich nicht durch Lernvorgänge entstanden. Veränderungen dagegen, die erst nach der Geburt stattfinden, sind Kandidaten für Gedächtnisspuren. Diesen Veränderungen ist Teil II dieser Arbeit gewidmet (SCHÜZ 1981).

Methoden

Lichtmikroskopische Präparation. Zur Untersuchung der dendritischen Dornen wurden 40 Gehirne glatthaariger Meerschweinchen (*Cavia cobaya*) mit der Golgimethode in der Variante von COLONNIER (1964) imprägniert. Die Tiere waren unter Laborbedingungen gehalten worden. Die Präparate waren auf folgende Altersstufen verteilt: a) pränatal: 51., 56., 61., 68. Tag der Embryonalzeit, b) postnatal: 1. Tag (1–12 Std. nach der Geburt), 8., 22., 25. Tag und adult (älter als 6 Monate).

Zur Gewinnung pränataler Tiere wurden trächtige Meerschweinchen mit Vetalar (Ketaminhydrochlorid) und Rompun (Xylazinhydrochlorid) narkotisiert und mit einer Lösung aus 2% Kaliumdichromat und 5% Glutaraldehyd perfundiert. Die Jungen wurden rasch herauspräpariert und ebenfalls perfundiert.

Nach fünftägiger Fixierung in der Perfusionslösung und 5–7tägiger Färbung in 0,5–0,75% Silbernitrat wurden die Gehirne in Celloidin eingebettet und zu Frontalserien von 80 oder 100 μm dicken Schnitten verarbeitet.

Altersbestimmung. Meerschweinchen haben eine Tragzeit von 66–70 Tagen. Zur Altersbestimmung der pränatalen Tiere war es notwendig, den Zeitpunkt der Befruchtung zu kennen. Man kann sich dabei die Tatsache zunutze machen, daß die Vagina des Meerschweinchens meist durch eine Membran verschlossen ist (LYLE et al. 1977) und sich nur etwa alle 17 Tage für 1–4 Tage öffnet, was äußerlich leicht erkennbar ist. In dieser Zeit, in die auch die rezepptive Phase fällt, wurde für 24 Stunden ein Männchen zugesetzt. In 20% der Fälle wurde das Weibchen daraufhin trächtig.

Bei einem Teil der Tiere kam es darauf an, sie möglichst kurz vor der Geburt zu erfassen. Soweit der Tag der Befruchtung bekannt war, erfolgte die Präparation am 68. Tag der Embryonalzeit, einem Zeitpunkt, zu dem manche Weibchen bereits geworfen haben. Ist der Tag der Befruchtung unbekannt, kann man durch Tasten der Symphysenfuge den Geburtstermin annähernd ermitteln. Bei unseren Tieren begann sie 1–4 Tage vor der Geburt stark auseinanderzuweichen. Die Präparation wurde — je nach der äußerlich sichtbaren Aktivität der Jungen im Uterus — bis zu drei Tagen nach diesem Termin vorgenommen. Diese Tiere wären vermutlich noch am selben oder nächsten Tag geboren worden. Ich bezeichne beide Gruppen als „1-tägig“ oder „knapp pränatal“.

Gehirnareale bei der Dornenzählung. Um Unterschiede im Dornenwachstum innerhalb der Groß-

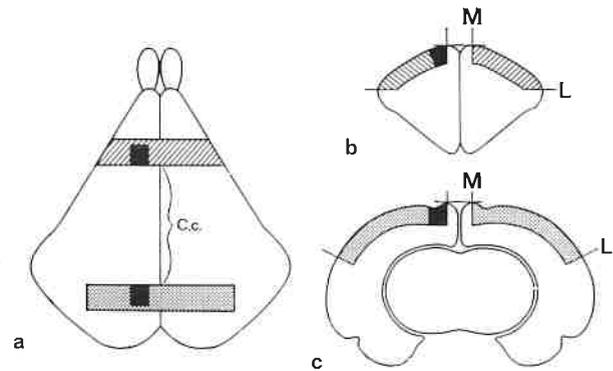


Abb. 1. Untersuchte Gehirnareale

- a) Dorsalansicht des Meerschweinchengehirns, schematisiert. Schraffiert: präcallosales Areal, punktiert: postcallosales Areal. C. c. Ausdehnung des Corpus callosum.
 b) Frontalschnitt im präcallosalen Areal,
 c) Frontalschnitt im postcallosalen Areal. M mediale, L laterale Begrenzung, ausgefüllte Kästchen: elektronenmikroskopisch untersuchte Bereiche.

hirnrinde möglicherweise mitzuerfassen, führte ich die Dornenzählungen in zwei verschiedenen Gehirnarealen durch.

Begrenzung des präcallosalen Areals (Abb. 1a, b):

- Caudal: letzter Schnitt vor dem Corpus callosum;
 Rostral: in Abhängigkeit von der Zahl der brauchbaren Zellen maximal 4 mm rostral vom Corpus callosum;
 Medial: Beginn der Rundung zur Fissura longitudinalis;
 Lateral: breiteste Stelle des Frontalschnittes.

Dieses Gebiet liegt innerhalb der Areae f und j nach Droogleever Fortuyn (1914) und dürfte noch im rostralen Bereich des von Zeigler (1964) ermittelten somatosensorisch-motorischen Areals liegen.

Begrenzung des postcallosalen Areals (Abb. 1a, c):

- Rostral: erster Schnitt hinter dem Corpus callosum;
 Caudal: je nach Zahl der brauchbaren Zellen variabel, maximal 4,2 mm caudal vom Corpus callosum;
 Medial: wie im vorderen Areal;
 Lateral: dorsale Hälfte der Rinde.

Dieses Gebiet umfaßt Teile der Areae w, u und p nach Droogleever Fortuyn (1914) bzw. der Areae 17, 18 und eventuell noch 29c nach Brodman (Rose 1912)

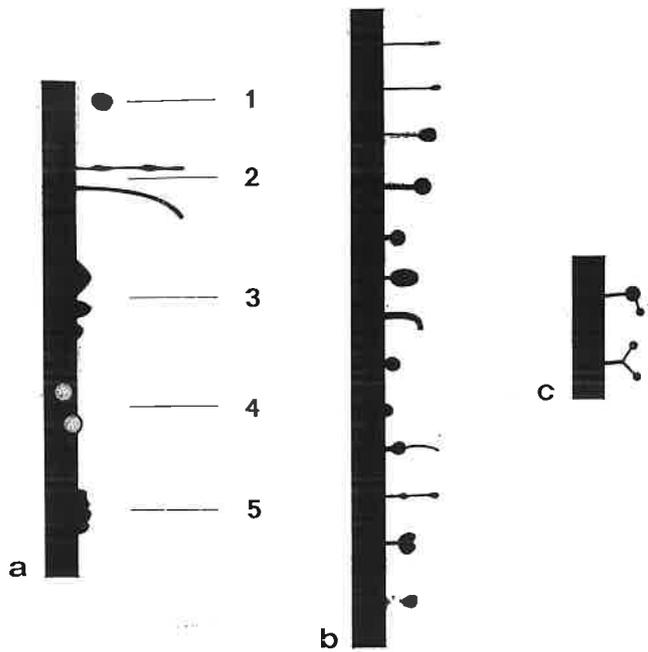


Abb. 2. Kriterien für dendritische Dornen

- a) Nicht mitgezählte Gebilde; sie sind im Text unter der entsprechenden Nummer kommentiert.
 b) Beispiele für Fortsätze, die als Dornen betrachtet wurden.
 c) Doppelköpfige Gebilde, die als zwei Dornen gewertet wurden.

und befindet sich auch nach Zeigler (1964) größtenteils im dorso-caudalen Viertel des Sehcortex.

Wahl der Zellen und Dendritenstücke. Die Dornen wurden an Basaldendriten von Pyramidenzellen gezählt, deren Zellkörper in einer Tiefe bis zu 400 μm unter der Oberfläche, d. h. im oberen Drittel der Rinde, lagen. Für die Wahl der Dendriten galten folgende Kriterien: Sie durften nicht verkrustet, nicht ungleichmäßig verdickt, nicht hell durchschimmernd und nicht extrem dünn sein. Sie durften nicht in überfärbten, kristallreichen Gegenden oder in einem Gestrüpp gefärbter Fasern liegen. Sie sollten gerade und möglichst parallel zur Schnittebene verlaufen und möglichst oberflächlich im Präparat liegen.

Bei 1560facher Vergrößerung wurden die seitlich abstehenden Dornen an einem Dendritenstück von 21 μm Länge gezählt, beginnend 40–50 μm vom Zellkörper entfernt. Die Lage der Stichprobe auf dem Dendriten ist insofern wichtig, als man weiß, daß die Dornendichte entlang dem Dendriten eine charakteristische Verteilung hat (GLOBUS und SCHEIBEL 1967b, MARIN-PADILLA 1967, MARIN-PADILLA und STIBITZ 1968, VALVERDE und RUIZ-MARCOS 1969, KUNZ et al. 1972, MICHALSKI et al. 1976).

Von jedem Neuron wurde ein Wert gewonnen. Je nach Qualität des Präparates wurden in jedem der beiden Areale 1–25 Neuronen verwertet. Auf jede Altersstufe entfielen 1–5 Tiere (siehe Abb. 7 und 8).

Kriterien für dendritische Dornen. Folgende Gebilde wurden nicht mitgezählt (Abb. 2a): 1. Köpfe, bei denen keine Verbindung zum Dendriten erahnbar war, 2. Fortsätze länger als 2,5 μm , 3. zum Dendrit hin erweiterte Elemente, 4. über dem Dendrit liegende Dornen, die ihn in ihrer Projektion nicht oder nur mit der oberen Hälfte des Kopfes seitlich überragen, 5. krustige Gebilde. Alle anderen Fortsätze wurden als Dornen betrachtet (Beispiele Abb. 2b). Dornen mit zwei deutlichen Köpfen wie in Abb. 2c galten als zwei Dornen.

Elektronenmikroskopische Präparation. An vier (trächtigen) Weibchen und vier knapp pränatalen Jungen von drei verschiedenen Müttern wurden Synapsen untersucht. Hier wurden die — noch lebenden, narkotisierten — Jungen vor den Muttertieren perfundiert. Die Fixierung erfolgte mit den von PALAY und CHAN-PALAY (1974) vorgeschlagenen Lösungen. Nach der Perfusion wurden entweder die ganzen Gehirne oder nur Stückchen davon 12–48 Stunden in der Perfusionslösung belassen und in OsO_4 nachfixiert. Nach Einbettung in Epon/Araldit wurden Ultradünnschnitte mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert.

Entnahme der Stichproben für die Elektronenmikroskopie. Aus beiden oben genannten Arealen wurde je ein Cortextstück von etwa 3 mm^3 Größe aus der linken Hemisphäre herausgeschnitten (Abb. 1a–c). Das postcallosale Stück dürfte in der Area 18 nach Brodman liegen (Rose 1912), soweit man das ohne Nisslbild, rein lagemäßig, feststellen kann. Auch nach Zeigler (1964) befindet es sich vermutlich gerade noch im visuellen Bereich. Das präcallosale Stück gehört nach demselben Autor dem somatosensorisch-motorischen Cortex an.

Mit dem Ultramikrotom wurden zunächst 1 μm dicke Tangentialschnitte, beginnend an der Gehirnoberfläche, angefertigt. Bei Beginn der zweiten Schicht, erkennbar an dem plötzlichen Auftreten von Nervenzellkörpern, wurde mit dem Dünnschneiden begonnen. Dieses Niveau ist in allen Präparaten leicht aufzufinden und liegt außerdem im Bereich der im Lichtmikroskop untersuchten Basaldendriten.

WOLFF (1976) hat festgestellt, daß die synaptische Dichte in Tangentialschnitten starken Schwankungen unterliegt und daß Minima und Maxima mit verschiedenen Arten von Blutgefäßen zusammenfallen. Deshalb nahm ich die Stichproben aus Gebieten mit möglichst ähnlicher Blutgefäßkonstellation, nämlich etwa 50 μm vom größten im Schnitt vorhandenen Blutgefäß (mit mindestens 30 μm Durchmesser) entfernt. Von jedem Areal wurden 1–3 Flächenstücke von jeweils 300 μm^2 bei 12500facher Vergrößerung herausfotografiert, sodaß insgesamt 13

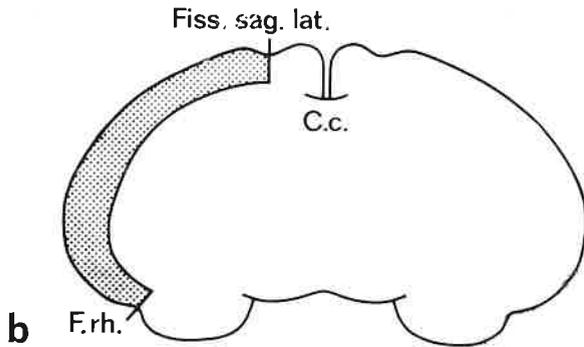


Abb. 3. Größenmessungen am Frontalschnitt. Messung der Medio-lateral-Ausdehnung des Cortex von der Fissura rhinalis (F. rh.) bis zum Corpus callosum (C. c.) entlang der Cortexoberfläche. Zur Ermittlung der Cortexdicke wurde die punktierte Fläche planimetriert und durch die Länge der entsprechenden Cortexoberfläche dividiert. Fiss. sag. lat.: Fissura sagittalis lateralis.

Bildmontagen von adulten und 12 Bildmontagen von pränatalen Tieren vorlagen. Die Auswertung erfolgte bei 30000facher Vergrößerung.

Zählung der Synapsen. Gezählt wurden alle Synapsen mit mindestens 3 synaptischen Bläschen, die nicht mehr als 1600 Å von der präsynaptischen Membran entfernt sein durften; außerdem ganz flach angeschnittene Synapsen, bei denen nur die scheibenförmige postsynaptische Verdickung zu sehen war. Weniger flach angeschnittene Membranspezialisierungen, deren Nervenlemente keine oder nur mehr als 1600 Å entfernt liegende Bläschen enthielten, wurden gesondert erfaßt.

Wachstum der Großhirnrinde. Um das Wachstum der Großhirnrinde abschätzen zu können, wurden folgende Messungen gemacht: 1. am fixierten, ungeschnittenen Großhirn die maximale Rostrocaudal-Ausdehnung des Cortex, 2. an golbigefärbten Frontalschnitten (Abb. 3), jeweils am breitesten Schnitt, a) die Medio-lateral-Ausdehnung der Cortexoberfläche von der Fissura rhinalis bis zum Corpus callosum, b) die durchschnittliche Dicke des Cortex. Dazu wurde die Fläche der Rinde zwischen der Fissura rhinalis und der Fissura sagittalis lateralis planimetriert und durch die äußere Länge zwischen diesen beiden Furchen dividiert.

Unter der Annahme, daß sich die Form des Cortex nach der Geburt nicht wesentlich verändert, erhält man aus der Zunahme dieser Maße die Volumenzunahme der Großhirnrinde.

Wachstum der Dendriten. Die Zunahme der Dendritenlänge ist von Interesse, wenn man von der Zahl der Dornen pro Dendritenlänge auf die Zunahme der Gesamtdornenzahl im Cortex schließen will.

In Ermangelung genauerer Daten mache ich die Annahme, daß sich die Dendritenlänge beim heran-

wachsenden Tier ebenso verändert wie der Cortex in einer Dimension (siehe Ergebnisteil). Dabei sind mindestens zwei Möglichkeiten denkbar:

a) Die Basaldendriten wachsen — unabhängig von ihrer Lage — alle um denselben Faktor. Sie verlängern sich dann wie die dritte Wurzel aus der Volumenzunahme des Cortex. Nimmt dieser in der Länge und Breite um je 18% und in der Dicke um 13% zu (siehe Ergebnisteil), so ergibt das den Faktor 1,163.

b) Das Wachstum eines Dendriten ist abhängig von seiner Lage. Ein tangential verlaufender Dendrit wird sich dann um 18% verlängern, ein radial verlaufender um 13%. Die untersuchten Basaldendriten hatten alle Richtungen in der Ebene des Frontalschnittes. Die Verlängerung des Cortex in Caudal-rostral-Richtung wird bei diesen Dendriten kaum zum Tragen kommen, die Medial-lateral- und Radialkomponente jedoch gleichstark. Die durchschnittliche Längenzunahme liegt dann nahe dem geometrischen Mittelwert aus den Faktoren 1,18 und 1,13, welcher 1,155 beträgt.

Beide Wege führen also zu ähnlichen Ergebnissen. Die Zunahme der Dendritenlänge wurde nach der zweiten Methode abgeschätzt. Dazu nahm ich die durchschnittliche Cortexbreite und die durchschnittliche Cortextiefe der perinatalen Tiere als Bezugspunkte und ermittelte für jedes Gehirn den Faktor, um den seine Cortexbreite bzw. Cortextiefe davon abweichen. Der Mittelwert aus diesen beiden Faktoren

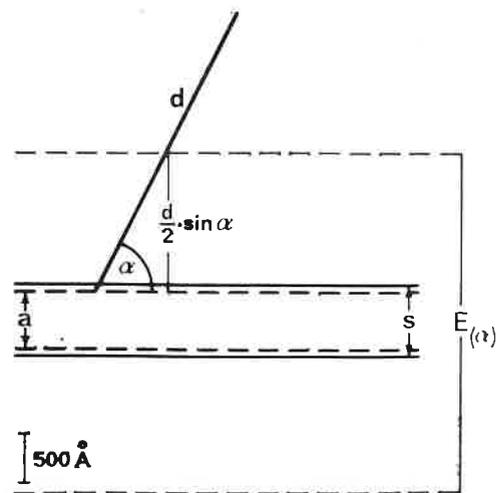


Abb. 4. Einzugsbereich eines elektronenmikroskopischen Schnittes. Schema einer Synapse, die mit der Schnittebene den Winkel α bildet. Der Betrachter schaut dabei auf die Schmalseite der postsynaptischen Scheibe, die durch einen Strich von der Länge ihres Durchmessers d dargestellt wird. (Ihre Dicke, ca. 300 Å, ist hier vernachlässigt). s Schnittdicke, a reduzierte Schnittdicke (Bereich, an den die Synapse heranreichen muß, um im Schnitt erkennbar zu sein), $E_{(\alpha)}$ Bereich, in dem die Mittelpunkte aller Synapsen mit Durchmesser d und Winkel α liegen müssen, um im Schnitt zu erscheinen.

ist der mutmaßliche Faktor, um den die Dendriten eines bestimmten Gehirns länger bzw. kürzer sind als die der Bezugsgehirne.

*Zahl der Synapsen pro Volumen*¹. Von der Dichte der Synapsen auf elektronenmikroskopischen Bildern wurde auf die Dichte pro Volumen umgerechnet. Es sei vorangestellt, daß die Schnittdicke nur etwa ein Viertel des durchschnittlichen Synapsendurchmessers beträgt.

Ich mache dazu folgende Annahmen:

1. Die postsynaptische Verdickung habe die Form einer runden Scheibe mit Durchmesser \bar{d} .

In Wirklichkeit haben manche Synapsen die Form einer Schüssel. In diesen Fällen wurde für \bar{d} die direkte Messung von Rand zu Rand verwendet (siehe Teil II).

2. Die Synapsen im Cortex haben keine bevorzugte Ausrichtung; alle Winkel sind gleich häufig.

Der Bereich, dem die Synapsen eines elektronenmikroskopischen Schnittes entstammen, ist sowohl von ihrer Größe als auch vom Winkel, den sie mit der Schnittebene bilden, abhängig. Eine Synapse mit Durchmesser \bar{d} und dem Winkel α zur Schnittebene (Abb. 4) erscheint dann auf dem Schnitt, wenn sich ihr Mittelpunkt innerhalb des Einzugsbereiches $E_{(\alpha)} = a + \bar{d} \sin \alpha$ befindet. Dabei ist a die reduzierte Schnittdicke, d. h. der Bereich der Schnittdicke s , an den die Synapsen heranreichen müssen, um als solche erkennbar zu sein.

Die Größe der reduzierten Schnittdicke a ist unklar. Einen vagen Hinweis bietet die Größe des kleinsten Synapsenanschnittes, den man auf elektronenmikroskopischen Bildern finden kann. Um diese Anschnittslänge — sie beträgt 600 Å — zu erhalten, muß eine Synapse von Durchschnittsgröße, die senkrecht auf der Schnittebene steht, 30 Å in den Schnitt hineinragen. Steht die Synapse schräg auf der Schnittebene, so ist das Stück, um das man sie senkrecht zur Schnittebene hinschieben muß, etwas kleiner; im Mittel wird es ungefähr 20 Å betragen. Dies ist also der Mindestbetrag, den man beidseitig von s abziehen muß, um a zu erhalten. Da jedoch die kleinsten Anschnitte ebenso gut von besonders kleinen Synapsen stammen könnten, ist der Betrag möglicherweise größer. Ich werde für meine Berechnungen einen beidseitigen Überlappungsbereich von 50 Å annehmen und für a 600 Å einsetzen. Eine Änderung von a um ± 50 Å wirkt sich ohnehin nur geringfügig auf das Endergebnis aus.

Die Errechnung der Synapsenzahl pro Volumeneinheit ist aus dem folgenden Text ersichtlich.

Nehmen wir an, ein Stück Cortex vom Volumen V enthalte N Synapsen. Sie hätten im Mittel den Durchmesser \bar{d} . Man könnte sie nach ihrer Orientierung in gleich große Winkelbereiche $\Delta\alpha$ gruppieren, wobei jeder Gruppe gleich viele, nämlich $N \frac{\Delta\alpha}{\pi/2}$ Synapsen zufallen würden. Legt man durch dieses Volumen einen Schnitt der reduzierten Schnittdicke a und der Fläche F , so ist die Zahl $Z_{(\alpha_i)}$ der Synapsen im Winkelbereich von $\alpha_i - \frac{1}{2}\Delta\alpha$ bis $\alpha_i + \frac{1}{2}\Delta\alpha$, die dabei angeschnitten werden

$$Z_{(\alpha_i)} = \frac{N}{V} \frac{\Delta\alpha}{\pi/2} F(a + \bar{d} \sin \alpha_i).$$

Die Gesamtzahl Z der Synapsen in diesem Schnitt ist dann $Z = \sum_i Z_{(\alpha_i)}$ bzw. für $\Delta\alpha \rightarrow 0$

$$Z = \frac{N}{V} \frac{\int_0^{\pi/2} F(a + \bar{d} \sin \alpha) d\alpha}{\pi/2} = \frac{N}{V} F\left(a + \frac{\pi}{2} + \bar{d}\right).$$

Die gesuchte Volumendichte beträgt dann:

$$\frac{N}{V} = \frac{Z}{F\left(a + \frac{2}{\pi} \bar{d}\right)},$$

wobei man für Z die auf dem Schnitt gezählte Zahl der Synapsen und für V die gewünschte Volumeneinheit einsetzen muß. (Die Berechnung der tatsächlichen durchschnittlichen Synapsengröße \bar{d} aus der Größe der Synapsenanschnitte auf elektronenmikroskopischen Bildern wird in Teil II behandelt.)

Ergebnisse

Dendritische Dornen

Dornendichte. Den Cortex einer neugeborenen Maus kann man ohne jede Schwierigkeit von dem einer erwachsenen im Golgipräparat unterscheiden. Bei der neugeborenen Maus haben die meisten Pyramidenzellen noch keinerlei Basaldendriten (Abb. 5c), und dendritische Dornen sind noch nicht vorhanden.

Der Cortex des neugeborenen und der des erwachsenen Meerschweinchens sind sich jedoch so ähnlich, daß es mir trotz langer Erfahrung nicht auf Anhieb gelingt, sie im Golgibild zu unterscheiden (Abb. 5b, e). Bereits 8 Tage vor der Geburt (Abb. 5a) gleichen die Basaldendriten denjenigen erwachsener Tiere, und bei knapp pränatalen Meerschweinchen ist auch der Dornenbesatz schon ähnlich wie beim adulten Tier (Abb. 6). Kleine Unterschiede, die möglicherweise zwischen perinatalen und erwachsenen Tieren festzustellen sind, werde ich in Teil II erwähnen.

¹ Für wesentliche Unterstützung bei allen Berechnungen danke ich Herrn Dr. G. PALM.

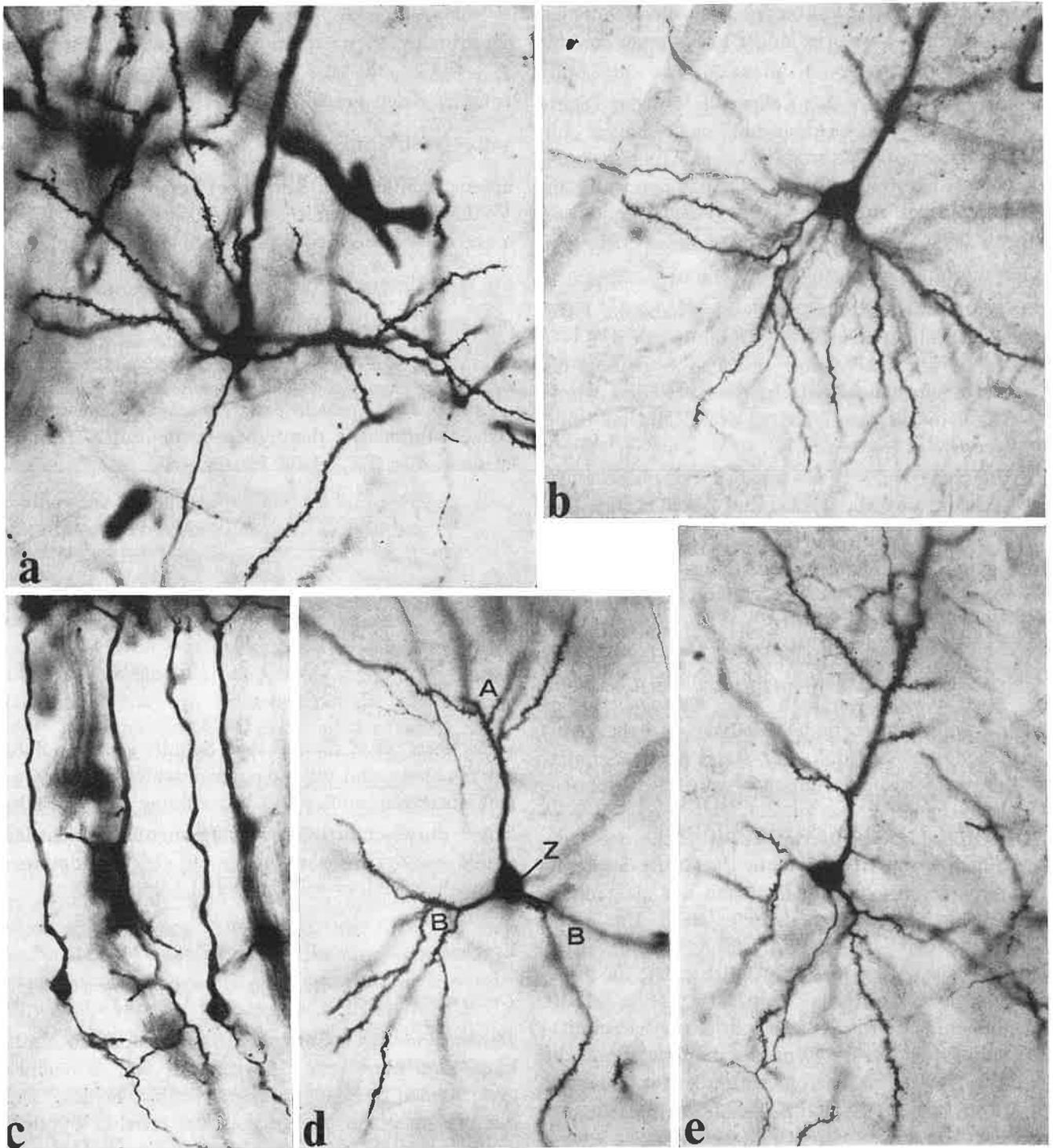
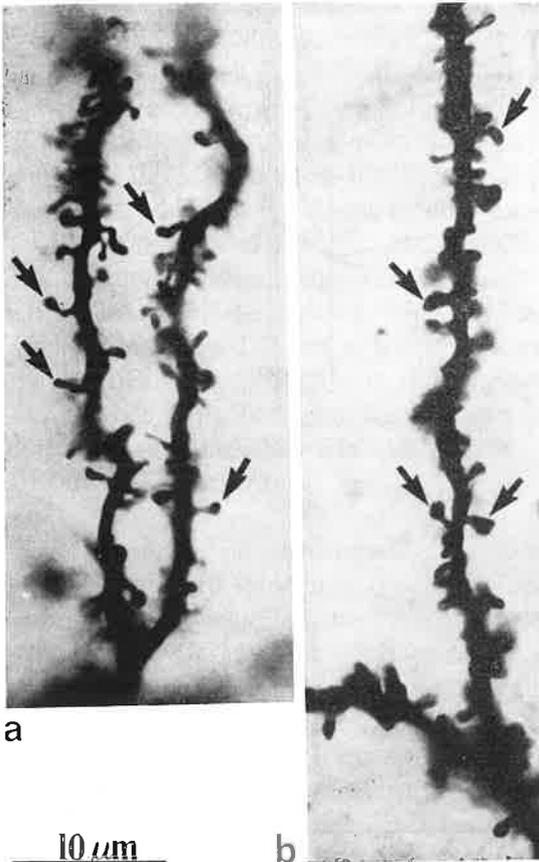


Abb. 5. Pyramidenzellen aus dem Cortex des Meerschweinchens (a, b, d, e); Golgipräparate. a) 8 Tage vor der Geburt, b) 1. Tag postnatal, d) 25. Tag postnatal, e) erwachsenes Tier. $\times 400$. Zum Vergleich Pyramidenzellen aus dem Cortex der neugeborenen Maus (c). Z: Zellkörper; A: Apikaldendritenbaum; B: Basaldendritenbaum (Für Abb. 5c danke ich Herrn Prof. Braitenberg).

Die Zunahme der Dornendichte vom 50. Tag der Embryonalzeit an ist in Abb. 7 dargestellt. Die Bildung der dendritischen Dornen beginnt etwa $2\frac{1}{2}$ Wochen vor der Geburt. Ihre Dichte entlang des Dendriten erreicht schon vor der Geburt den Adultwert.

In Abb. 8 wurde der Gesamtmittelwert jeder Altersstufe aus Abb. 7 in die Mittelwerte der einzelnen Tiere aufgegliedert. Es fällt auf, daß sowohl die mittlere Dornendichte verschiedener Tiere als auch die Dornendichte verschiedener Zellen eines Tieres stark variieren.



Verläuft das Dornenwachstum in verschiedenen Teilen des Cortex einheitlich?

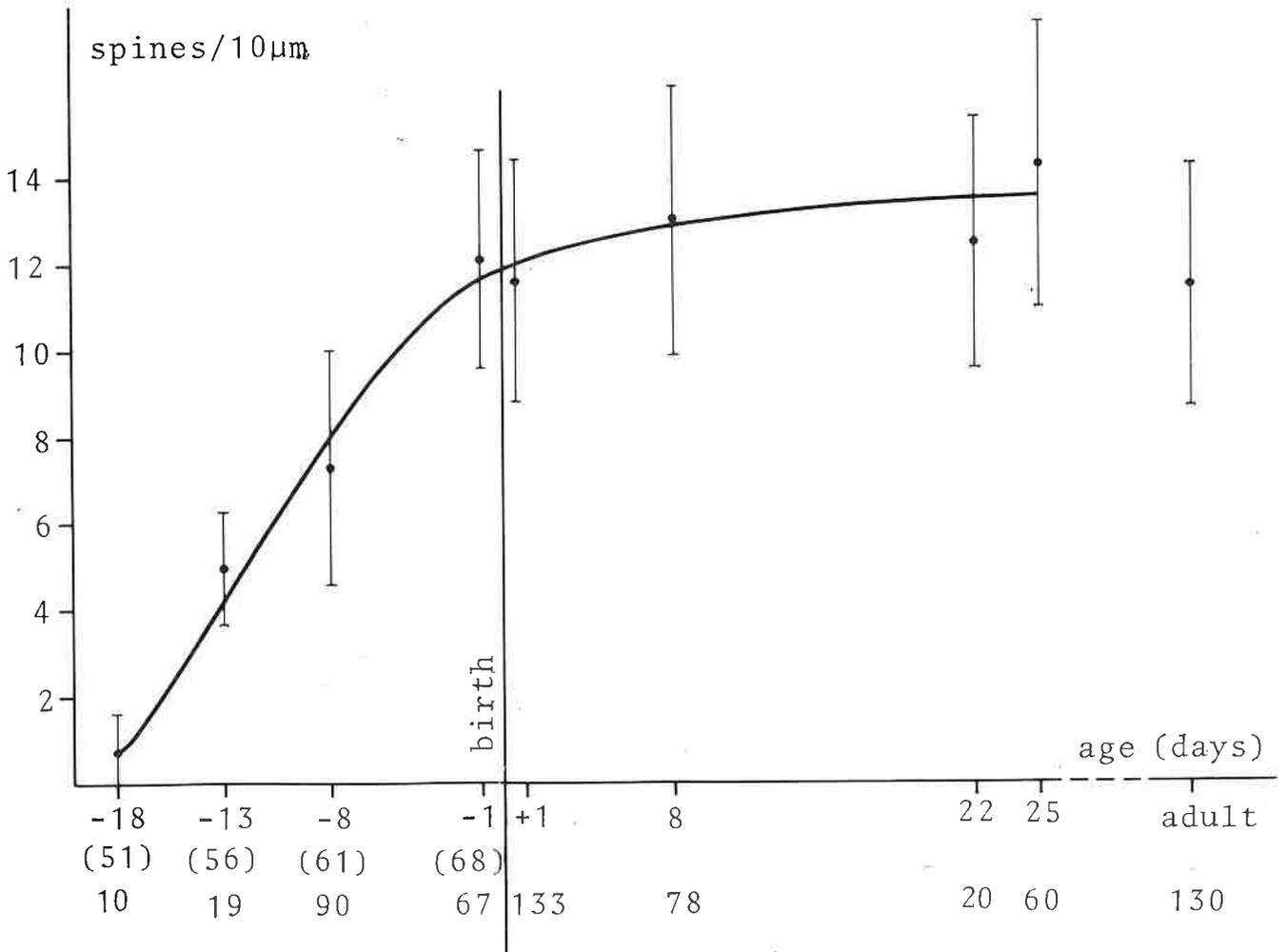
Abb. 9 zeigt die Dornendichten aus Abb. 7, getrennt nach den beiden Arealen. Die beiden Kurven ähneln sich in wesentlichen Punkten: Beide haben einen steilen Anstieg bis zur Geburt, einen deutlich flacheren Anstieg bis mindestens zum 25. Tag postnatal und einen Abfall zum adulten Tier hin. Die Kurve des präcallosalen Areals (Abb. 9a) ist jedoch gegenüber der des postcallosalen (Abb. 9b) etwas nach rechts verschoben: Im präcallosalen Areal ist der Adultwert bei der Geburt nur knapp erreicht,

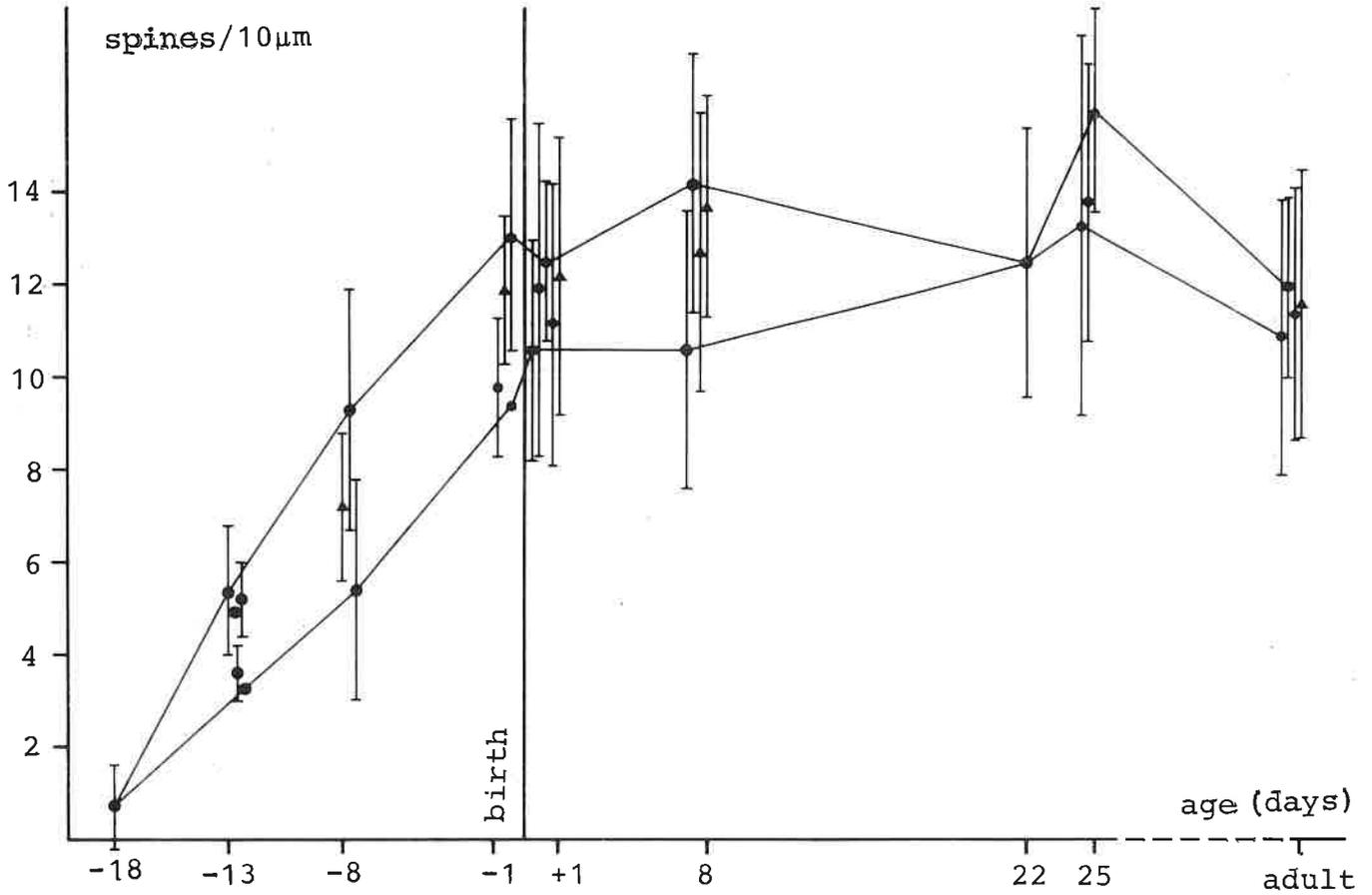
←

Abb. 6. Dendritische Dornen (Pfeile) auf Basaldendriten des neugeborenen Meerschweinchens (a) und des erwachsenen Tieres (b); Golgipräparate.

Abb. 7. Zahl der Dornen pro Dendritenlänge in Abhängigkeit vom Alter. Für jede untersuchte Altersstufe sind Mittelwert und Standardabweichung eingetragen. Die Zahlen in Klammern geben den Tag der Tragzeit an. Unterste Zahlenreihe: Menge der Zählungen, aus denen der entsprechende Mittelwert gebildet wurde.

↓





↑

Abb. 8. Wie in Abb. 7 ist hier die Dornendichte in Abhängigkeit vom Alter aufgetragen, jedoch entspricht hier jeder Punkt der mittleren Dornendichte bei einem Tier. Die Werte, die innerhalb einer Altersstufe durch dasselbe Symbol dargestellt sind, stammen von Tieren aus demselben Wurf. Die oberen bzw. unteren Extremwerte sind jeweils verbunden.

←

Abb. 9. Die Dornendichten aus Abb. 7 sind hier aufgegliedert nach den beiden Arealen.

- a) präcallosales Areal,
- b) postcallosales Areal.

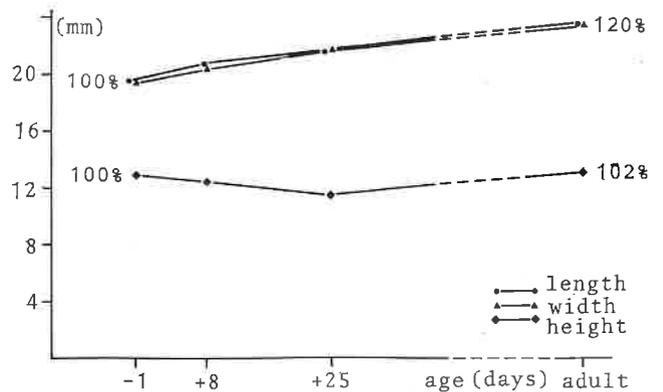
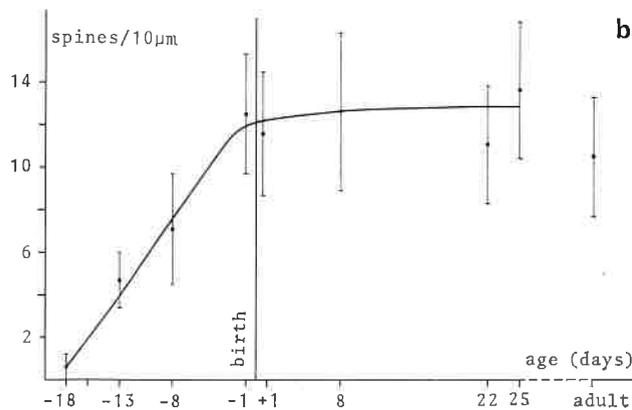
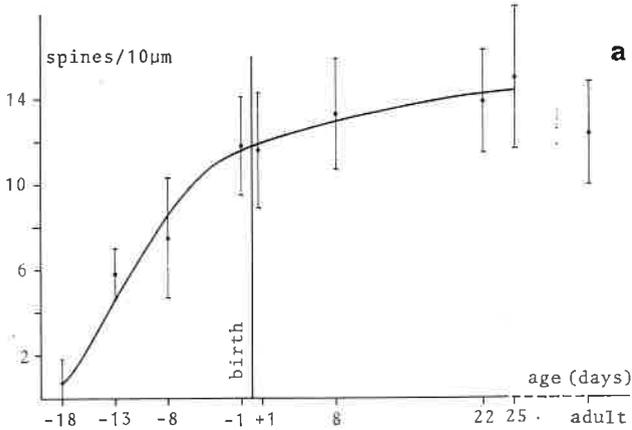


Abb. 10. Zunahme der Gehirngröße von der Geburt bis zum ausgewachsenen Zustand. Ordinate: Länge bzw. Breite bzw. Höhe des Großhirns in mm.

während er im postcallosalen Areal zu diesem Zeitpunkt schon um 13% überschritten ist ($p < 0,05$). Demgemäß ist auch im postcallosalen Areal nach der Geburt bis zum 22./25. Tag nur noch ein schwacher, nicht signifikanter Anstieg zu verzeichnen, während er im präcallosalen Areal noch 22% beträgt ($p < 0,01$). Der Unterschied in der Dornendichte zwischen den beiden Arealen wird bei den 22/25tägigen und bei den adulten Tieren signifikant ($p < 0,05$ bzw. 0,01). Der Abfall der Dornendichte vom 22./25. Tag zum erwachsenen Tier erweist sich in beiden Fällen ebenfalls als signifikant ($p < 0,01$). (Die Signifikanzen wurden mit dem Test von Kolmogoroff und Smirnofff anhand sämtlicher Einzelzählungen, nicht der Mittelwerte, überprüft.)

Überlegungen zur Gesamtzahl der Dornen. Die Dornendichte pro Dendritenlänge ist jedoch nur von bedingtem Interesse. Lieber möchte man wissen, wie sich die Gesamtzahl der Dornen in der Großhirnrinde beim Heranwachsen verändert. Diese ist aber außer von der Zahl der Dornen pro Dendritenlänge auch vom Dendritenwachstum abhängig. Wenn die Dendriten nach der Geburt noch wachsen, so bedeutet gleiche Dornendichte bei knapp pränatalen und adulten Tieren eine Zunahme in der Gesamtzahl der Dornen. Da ich über keine systematischen Messungen der Dendritenlänge von Pyramidenzellen beim Meerschweinchen verfüge, möchte ich versuchen, aus dem Wachstum des Cortex Schlüsse zu ziehen auf das Wachstum der Dendriten.

Das Gehirngewicht nimmt beim Meerschweinchen nach der Geburt noch um 50–60% zu (Himwich 1962). Im Vergleich zur Ratte, deren Gehirngewicht noch um 530–600% zunimmt, ist das erstaunlich wenig (Himwich 1962, Brizzee et al. 1964). Eigene Größenmessungen an fixierten Meerschweinchengehirnen ergeben ebenfalls eine Volumenzunahme um rund 50% (Abb. 10).

In welcher Weise beteiligt sich der Cortex an diesem Wachstum?

Die Dicke der Rinde nimmt nach der Geburt nur noch geringfügig zu. Bei perinatalen Tieren beträgt sie zwischen der Fissura rhinalis und der Fissura sagittalis lateralis (Abb. 3) an Golgipräparaten im Mittel 1,28 mm, bei adulten Tieren 1,45 mm, was eine Zunahme um 13% bedeutet. Peters und Flexner (1950) finden überhaupt keine Zunahme mehr.

Länge und Breite des Cortex nehmen gleichstark zu. Bei den ausgewerteten Golgipräparaten betrug die Zunahme jeweils 18%.

Über die Zunahme der einzelnen Gewebeelemente sind wir nur teilweise informiert. Peters und Flexner (1950) finden nach der Geburt eine Volumenzunahme der Zellkörper um etwa 11%, wobei allerdings der

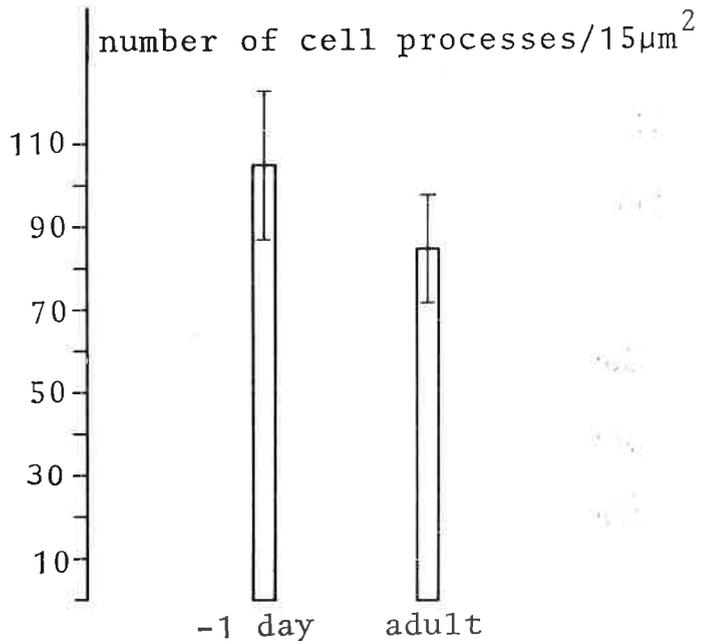


Abb. 11. Zahl der Zellfortsätze, die man auf elektronenmikroskopischen Bildern auf einer $15 \mu\text{m}^2$ entsprechenden Fläche zählt; Mittelwert und Standardabweichung sind angegeben. Es handelt sich dabei um Flächenstücke aus dem feinen Neuropil. Der Unterschied zwischen –1tägigen und adulten Tieren ist signifikant ($p < 0,05$; Test von Kolmogoroff und Smirnofff).

Anteil des Zellkörpervolumens am Cortexvolumen noch abnimmt. Mitbeteiligt an der Vergrößerung des Cortex ist unter anderem auch die noch fortschreitende Myelinisierung der Axone (siehe Teil II). Von den Sternzellendendriten weiß man, daß sich ihre distalen Enden — und nur diese — um 18–60% verlängern (Peters und Bademan 1963). Außerdem wirken die Dendritenbäume von Pyramidenzellen adulter Tiere kräftiger als bei perinatalen Tieren. Wahrscheinlich werden sämtliche corticalen Elemente noch etwas dicker. Stichproben an elektronenmikroskopischen Bildern zeigen jedenfalls, daß die Zahl der angeschnittenen Zellfortsätze pro Flächeneinheit abnimmt (Abb. 11).

Es ist somit sicher, daß die Vergrößerung des Cortex nicht nur auf einer Zunahme der Dendritenlänge beruht, die folglich weniger als 50% betragen muß. Ich möchte hier die naheliegende Annahme machen, daß die Dendritenlänge der Pyramidenzellen ebenso zunimmt wie der Cortex in einer Dimension; nämlich 13–18%. Das bedeutet, daß die Gesamtzahl der Dornen bei adulten Tieren ebenfalls nur etwa 13–18% höher liegt als bei knapp pränatalen, da beide dieselbe Dornendichte haben.

Abb. 12 zeigt, wie sich unter dieser Annahme die Gesamtzahl der Dornen bei allen Altersstufen verhalten würde. Dabei wurde für jedes Gehirn das mit-

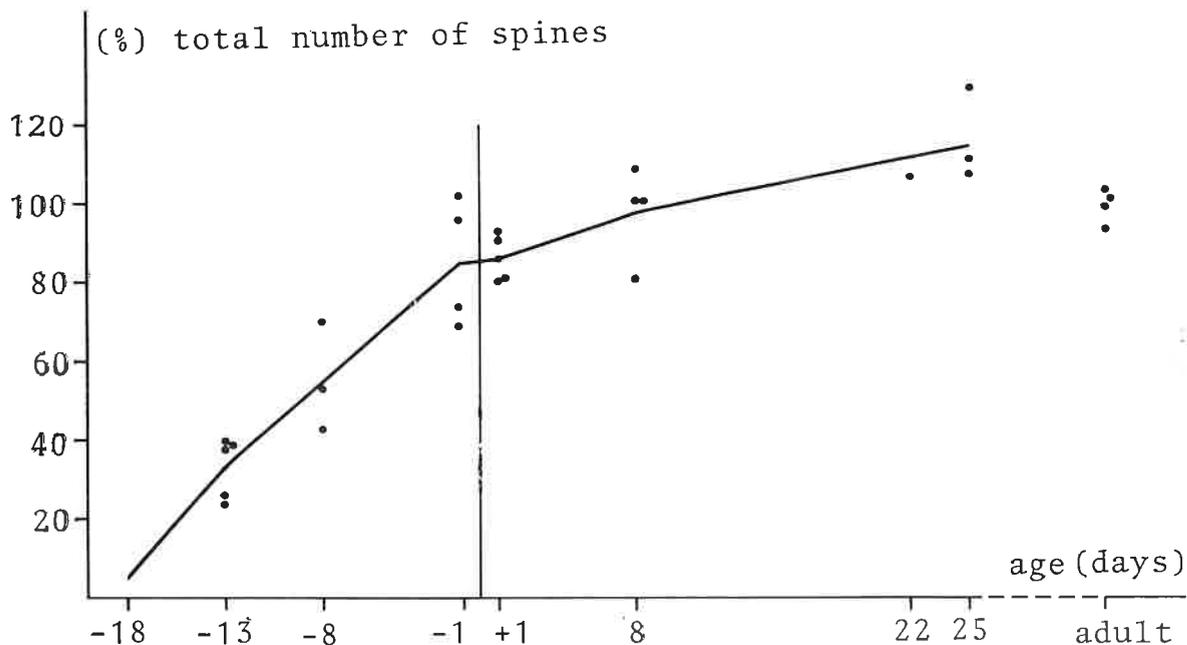


Abb. 12. Hypothetische Kurve, die die Zunahme der Gesamtzahl der Dornen im Cortex des Meerschweinchens wiedergeben soll. Die Gesamtzahl der Dornen ist in Prozent vom Adultwert angegeben. Jeder Punkt entspricht der Gesamtzahl der Dornen bei einem Tier, errechnet aus dessen mittlerer Dornendichte und dem Faktor, um den seine Dendritenlänge von der der perinatalen Tiere vermutlich abweicht.

maßliche Verhältnis der Dendritenlänge im Vergleich zu den perinatalen Tieren ermittelt (siehe Methodenteil) und mit der durchschnittlichen Dornendichte des entsprechenden Gehirns multipliziert. Im Vergleich zum Verlauf der Dornendichte in Abb. 7 sieht man, daß der Anstieg nach der Geburt ein wenig steiler und der Abfall zum Adultwert etwas geringer geworden ist. Er wäre aber auch unter diesen Umständen noch signifikant ($p < 0,01$). Trotzdem wären auch in diesem Fall bei der Geburt bereits 85% der dendritischen Dornen des erwachsenen Tieres vorhanden.

Zahl der Synapsen. Auch viele wohlausgebildete Synapsen, die nicht von den Synapsen adulter Tiere zu unterscheiden sind, findet man schon vor der Geburt (Abb. 13). Abb. 14 zeigt das Ergebnis von Zählungen an elektronenmikroskopischen Bildern aus dem Cortex adulter und knapp pränataler Tiere. Die Dichte der Synapsen beträgt bei den knapp pränatalen Tieren im Durchschnitt $23,1/100 \mu\text{m}^2$ und liegt somit schon nahe am Durchschnittswert der adulten Tiere, $26,9/100 \mu\text{m}^2$. Der Unterschied ist nicht signifikant. Außerdem fällt zweierlei ins Auge: 1. Verschiedene Stichproben aus ein und demselben Tier haben zum Teil eine erstaunlich ähnliche Synapsendichte. 2. Die adulten Tiere unterscheiden sich in

ihrer Synapsendichte voneinander mehr als die pränatalen. Die Standardabweichung beträgt bei den knapp pränatalen Tieren 22% vom Mittelwert, bei den adulten 33%.

Synapsenartige Membranspezialisierungen sieht man gelegentlich, ohne daß man in einem der beiden Elemente Vesikel feststellen kann. Diese wurden in Abb. 15 gesondert erfaßt. Auch hier besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersstufen. Umgekehrt wie bei den Synapsen mit Vesikeln sind die Einzelwerte bei den adulten etwas mehr konzentriert als bei den knapp pränatalen Tieren.

Unterteilt man die Zählungen nach ihren Arealen und vergleicht sie getrennt, so findet man in beiden Arealen ebenfalls eine nicht signifikant höhere Synapsendichte bei den adulten Tieren (Abb. 16). Auch der Unterschied zwischen den beiden Arealen innerhalb einer Altersstufe ist nicht signifikant.

Die Dichte der Synapsen pro Fläche trägt ein wenig, da die pränatalen Tiere im Durchschnitt etwas kleinere Synapsen haben als die adulten (siehe Teil II). Man muß also bei den adulten eine relativ höhere Synapsendichte pro Fläche erwarten, da ihre Synapsen aus größerer Entfernung in den Schnitt hineinreichen. Es empfiehlt sich deshalb, auf Zahl der Synapsen pro Volumen umzurechnen.

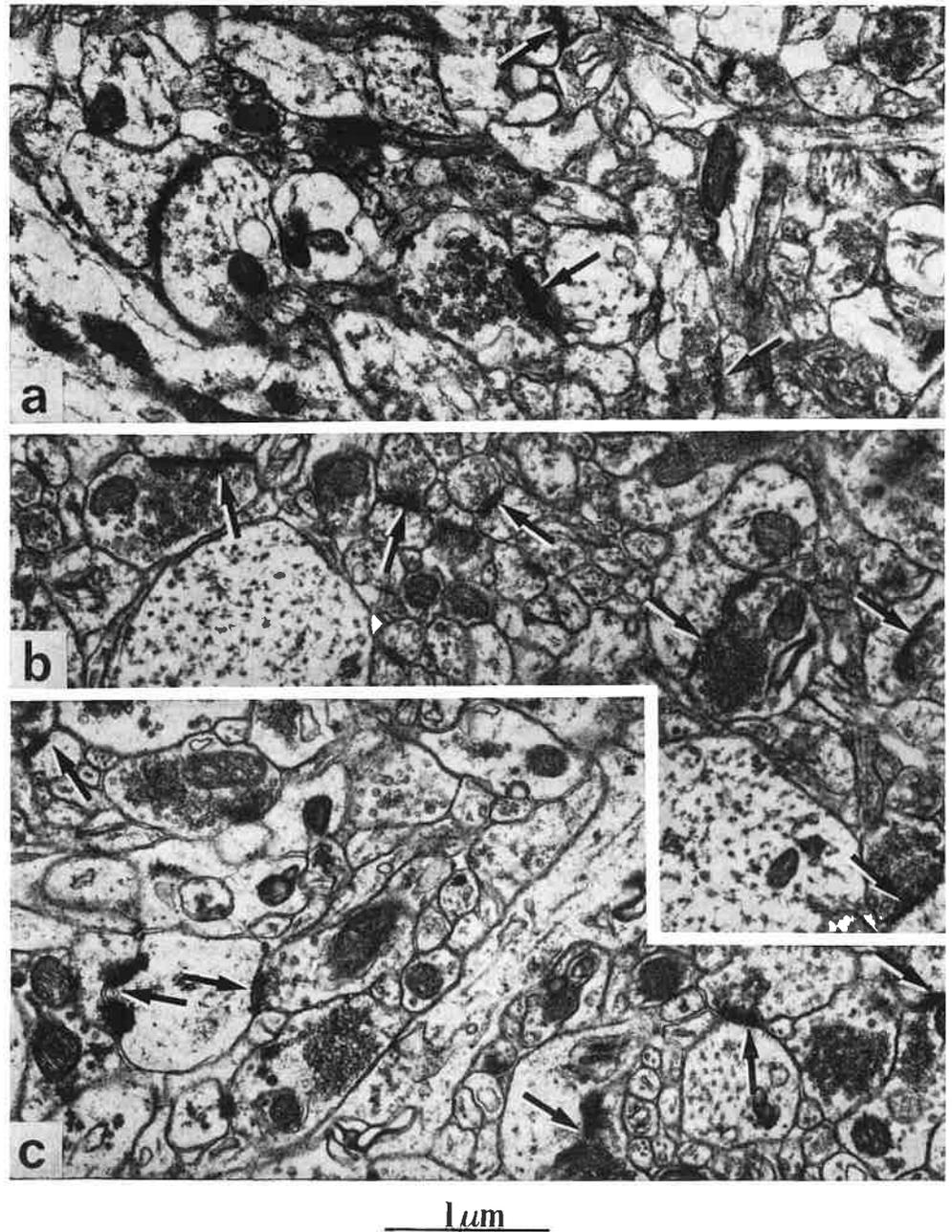


Abb. 13. Einige Beispiele für Synapsen pränataler und adulter Meerschweinchen (Pfeile) auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen. a) –8tägiges, b) –14tägiges, c) adultes Meerschweinchen.

Wie oben dargelegt, errechnet sich die Zahl N der Synapsen pro Volumeneinheit V nach der Gleichung

$$\frac{N}{V} = \frac{Z}{F \left(a + \frac{2}{\pi} \bar{d} \right)}$$

mit Z = Zahl der gezählten Synapsen (23,1 bzw. 26,9)
 F = Fläche, auf der sie gezählt wurden ($100 \mu\text{m}^2$)
 a = reduzierte Schnittdicke ($0,06 \mu\text{m}$)
 \bar{d} = durchschnittlicher Synapsendurchmesser ($0,312$ bzw. $0,354 \mu\text{m}$; siehe Teil II).

Dies ergibt für die knapp pränatalen Tiere eine Synapsendichte von $8,9 \times 10^8/\text{mm}^3$, für die adulten Tiere von $9,4 \times 10^8/\text{mm}^3$. Der ursprüngliche, ohnehin nicht signifikante Unterschied in der Synapsendichte um den Faktor 1,13 hat sich dabei reduziert auf den Faktor 1,06.

Wie bei den dendritischen Dornen interessiert uns aber auch hier nicht nur die Dichte, sondern auch die Gesamtzahl der Synapsen. Wie wir wissen, nimmt das Volumen des Cortex noch um 50–60% zu. Bleibt die Synapsendichte trotzdem etwa gleich, so bedeutet das, daß die Zahl der Synapsen beim erwachsenen Tier

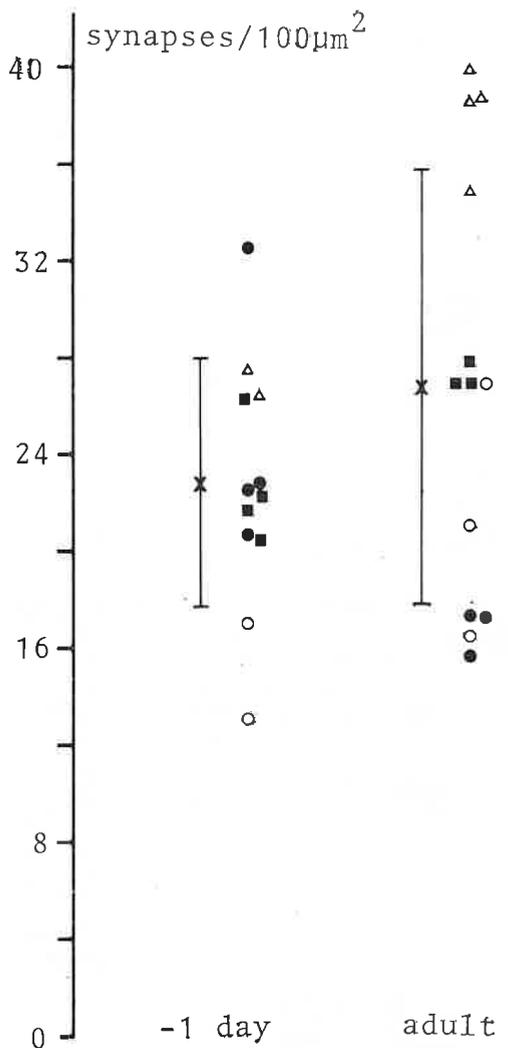


Abb. 14. Zahl der Synapsen pro 100 μm² bei -1tägigen und adulten Tieren. Jedes Symbol entspricht der Zahl der Synapsen auf einer Bildmontage, wobei gleiche Symbole innerhalb einer Altersstufe Bildmontagen aus demselben Tier kennzeichnen. Außerdem sind Mittelwert (Kreuz) und Standardabweichung angegeben.

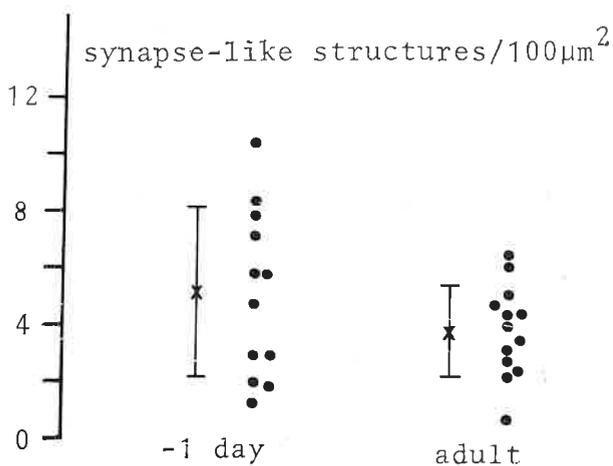


Abb. 15. Zahl der synapsenartigen Gebilde, in denen keine Vesikel zu sehen sind. Jeder Punkt entspricht einer Bildmontage. Mittelwert (Kreuz) und Standardabweichung sind angegeben.

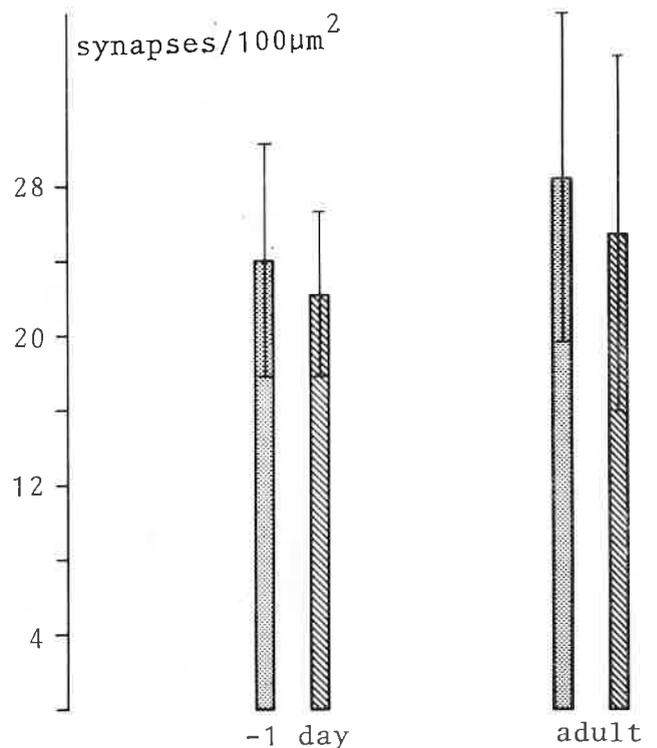


Abb. 16. Zahl der Synapsen pro 100 μm², geordnet nach Arealen. Präcallosales Areal: schraffiert; postcallosales Areal: punktiert.

ebenfalls 50–60% höher ist als bei der Geburt. Anders ausgedrückt: Etwa zwei Drittel der corticalen Synapsen sind beim Meerschweinchen schon vor der Geburt vorhanden.

Kommentar zur unterschiedlichen Dornen- und Synapsenzunahme. In den vorhergehenden Abschnitten wird für die Gesamtzahl der Synapsen eine Zunahme um 50–60% geschätzt, für die der Dornen nur um 13–18%. Diese Diskrepanz rührt zunächst daher, daß ich bei den Synapsen von der Dichte pro Volumen ausging, bei den Dornen von der Dichte pro Dendritenlänge. Wenn in beiden Fällen die Dichte bei den Pränatalen so hoch ist wie bei den Adulten, so bedeutet dies, daß die Gesamtzahl der Synapsen um denselben Faktor zunimmt wie das Volumen, die Gesamtzahl der Dornen aber nur um denselben Faktor wie die Dendritenlänge, die sich schätzungsweise nur wie die dritte Wurzel aus der Volumenzunahme vergrößert. Die Zunahme der Dendritenlänge entspräche nur dann der Volumenzunahme, wenn das Wachstum des Cortex einzig und allein auf die Verlängerung der Dendriten zurückzuführen wäre. Daß dies nicht der Fall sein kann, wurde bereits dargelegt. Die Gesamtzahl der Dornen scheint bei der Geburt also näher am Adultwert zu liegen als die der Synapsen. Dies könnte bedeuten, daß ein Teil der dendritischen Dornen bei der Geburt noch nicht mit Synapsen besetzt ist.

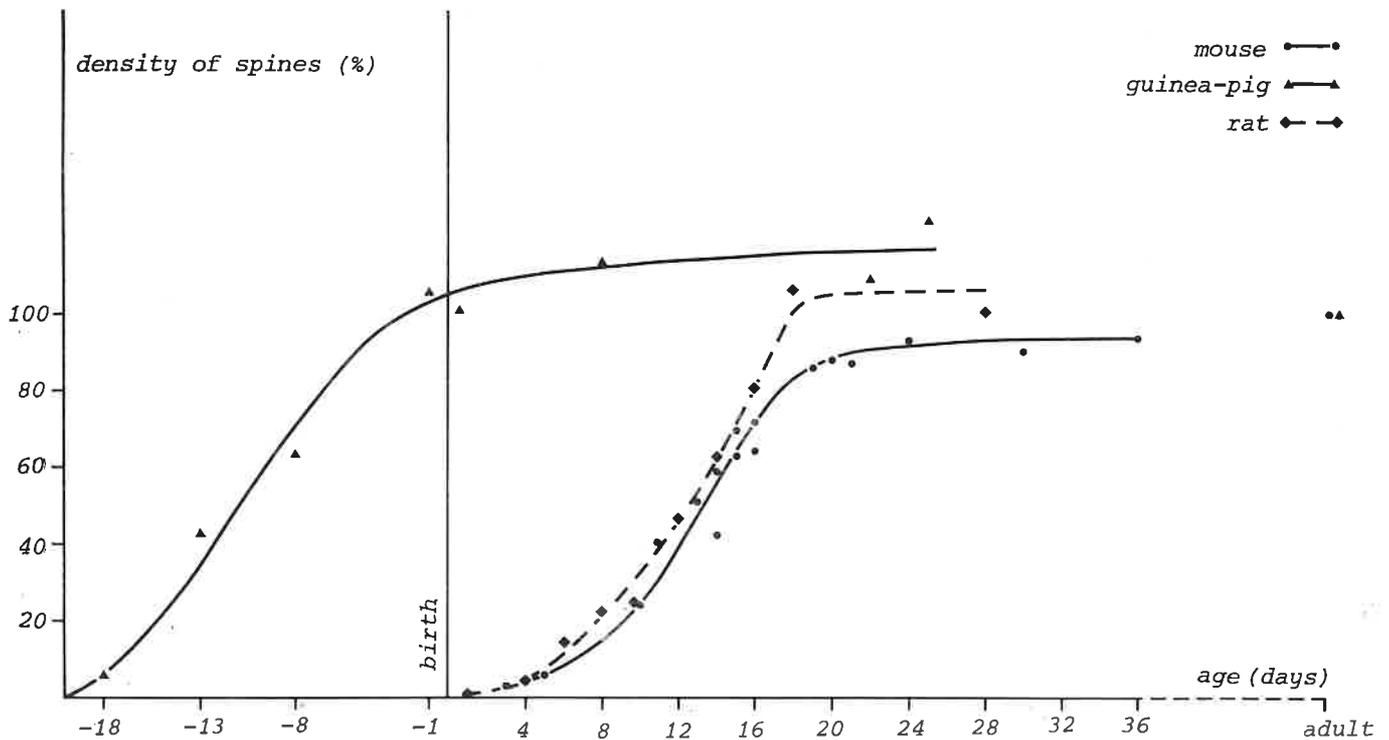


Abb. 17. Zunahme der Dornendichte in Abhängigkeit vom Alter bei der Maus (Valverde 1971), der Ratte (Schapiro et al. 1973) und beim Meerschweinchen. Die Dornendichte ist in Prozent vom Wert der jeweils höchsten Altersstufe ausgedrückt.

Es ist jedoch nicht ganz auszuschließen, daß diese Diskrepanz auf eine unglückliche Überlagerung von Fixierungsartefakten und Meßungenauigkeiten zurückzuführen ist. Was letztere anbelangt, hat eine Überprüfung ergeben, daß dabei eher Meßungenauigkeiten bei der Dornenzählung im Golgipräparat als bei der Synapsenzählung auf elektronenmikroskopischen Bildern ins Gewicht fallen.

Diskussion

Dendritische Dornen sind im Cortex des Meerschweinchens schon vor der Geburt vorhanden. Ihre Dichte ist einen Tag vor der Geburt bereits so groß wie beim erwachsenen Tier. Der Zeitverlauf ihrer Entstehung ist ähnlich wie bei Maus und Ratte, nur relativ zur Geburt verschoben (Abb. 17). Zwar ist nach der Geburt noch eine gewisse Zunahme und Wiederabnahme in der Dornendichte zu verzeichnen, und die Gesamtzahl der Dornen dürfte letztlich noch um einige Prozent zunehmen, aber offensichtlich bedeutet die Geburt für die Dornenbildung kein einschneidendes Ereignis — wenn doch, dann höchstens in negativem Sinn: Etwa zu diesem Zeitpunkt setzt eine Verlangsamung der Dornenbildung ein. Die Entstehung corticaler Dornen ist also nicht abhängig von Lernvorgängen.

Dasselbe gilt für die Entstehung corticaler Synapsen. Ihre Volumendichte beträgt bereits vor der Geburt über 90% der Dichte beim erwachsenen Tier, wobei der Unterschied nicht einmal signifikant ist.

Daß zumindest ein Teil dieser Synapsen auch funktionsfähig ist, geht aus einer Arbeit von FLEXNER et al. (1960) hervor. Schon etwa 20 Tage vor der Geburt, zu einem Zeitpunkt also, zu dem die Dornenbildung eben erst beginnt, kann man die erste rhythmische Aktivität im Cortex des Meerschweinchens ableiten und Strychninspikes erzeugen, und etwa eine Woche vor der Geburt wird das EEG durch akustische und visuelle Reize verändert (JASPER et al. 1937).

Die Ergebnisse über corticale Dornen- und Synapsenbildung ohne den Einfluß von Sinnesreizen sind zwar beim Meerschweinchen besonders eindrucksvoll, sie deuten sich aber in der Literatur bereits an.

So berichten CORNER et al. (1977) über starke Synapsenbildung beim Hühnchen, ebenfalls einem Nestflüchter, kurz vor dem Schlüpfen, und zwar im Accessorischen Hyperstriatum, einem cortex-ähnlichen, höheren Gehirnzentrum.

Auch CRAGG (1975) hebt hervor, daß für die Bildung der ersten Synapsen im Cortex offensichtlich keine Außenreize nötig sind, denn er findet dort sogar bei der Katze, die mit ganz unterentwickeltem Gehirn zur Welt kommt, schon einige Synapsen

vor der Geburt. Dasselbe gilt für Kaninchen und Ratte (GRUNER und ZAHND 1967, WOLFF 1976). Da jedoch bei diesen Tieren, Nesthockern, die Zahl der corticalen Synapsen bei der Geburt verschwindend klein ist und der Hauptanstieg in der Synapsendichte während der Zeit des Augenöffnens stattfindet, blieb hier offen, ob der überwiegende Teil der Synapsenbildung mit Lernvorgängen einhergeht oder ob die Synapsenbildung den Lernvorgängen voraussetzt. Die Ergebnisse beim Meerschweinchen liefern ein starkes Argument für die zweite Annahme.

Es erhebt sich dabei die Frage, ob ein grundsätzlicher Unterschied im Mechanismus der Nervenzellverknüpfung und des Lernens bei Nesthockern und Nestflüchtern besteht. Tatsächlich gelten Ratten gemeinhin als „schlau“, während Meerschweinchen eher für „dumm“ gehalten werden. Es wäre ja möglich, daß Nesthocker anpassungsfähiger sind an ihre Umwelt, gerade weil ihre Nervenzellen im Cortex noch kaum verschaltet sind, während sie heranwachsen. Stichhaltige Gründe für diese Annahme gibt es jedoch meines Wissens nicht. JONSON et al. (1975) sind nach eingehendem Literaturstudium und eigenen Beobachtungen der Ansicht, daß Meerschweinchen bei Dressurversuchen gute Leistungen zeigen, wenn man bei der Versuchssituation ihre artbedingten Eigenarten berücksichtigt, z. B. ihre Ängstlichkeit in fremder Umgebung oder ihre Neigung, Dinge eher mit der Schnauze als mit den Vorderpfoten zu manipulieren. In „shock-avoidance“ zeigen sie angeblich sogar bessere Leistungen als Ratten (PEARL 1963, zitiert in JONSON et al. 1975). Über gute Erfolge bei relativ komplizierter Konditionierung berichten außerdem PETERSEN et al. (1977). Auffallend ist auch, wie rasch die Tiere zahm werden und wie schnell sie Geräusche erkennen lernen, die mit dem Füttern in Zusammenhang stehen.

Gegen die Annahme einer geringen Lernfähigkeit bei Nestflüchtern kann man ganz allgemein sagen, daß nahe verwandte Nesthocker bzw. Nestflüchter, wie z. B. Wildkaninchen und Feldhase, ja ganz ähnlichen ökologischen Anforderungen ausgesetzt sind. Der Selektionsvorteil, den die größere Reife des neugeborenen Nestflüchters bringt, wird (bei Säugetieren) aufgewogen durch die größere Nachkommenzahl der Nesthocker. Es gibt also keinen Grund anzunehmen, daß für das Überleben des Nestflüchters Feldhase eine geringere Intelligenz genüge als für das des Nesthockers Kaninchen. Eine eingehende Verhaltensstudie beider Arten von LEICHT (1979) läßt nicht auf Unterschiede in der Lernfähigkeit schließen. Zumindest sind beide Arten anpassungsfähig an neue Lebensräume.

Gegen eine Korrelation zwischen dem Reifezustand des Gehirns bei der Geburt und der Lernfähigkeit

spricht schließlich auch die Gehirnentwicklung des Menschen. MARIN-PADILLA (1967) zählte im Cortex neugeborener Kinder bereits einige hundert Dornen auf dem Apikaldendriten von großen Pyramidenzellen. Auch einige Synapsen sind schon vorhanden (MOLLIVER et al. 1973). Die Gehirnentwicklung des Menschen, dessen Lernfähigkeit außer Zweifel steht, scheint bei der Geburt also zwischen der der Maus und der des Meerschweinchens zu liegen.

Die starke Verschaltung der Nervenzellen vor der Geburt scheint mir deshalb weniger für eine geringere als vielmehr für eine sofortige Anpassungsfähigkeit der Nestflüchter an ihre Umwelt zu sprechen. Für neugeborene Nestflüchter, die weder auf eine schützende Höhle noch auf eine sorgsame Brutpflege seitens ihrer Eltern zählen können, mag dies lebenswichtig sein. Einer Untersuchung von ALLEN (1904) zufolge, sind Meerschweinchen tatsächlich schon ab dem dritten Tag in der Lage, ebenso komplizierte Labyrinth zu lernen wie erwachsene Tiere.

Beobachtungen an Zellkulturen belegen ebenfalls, daß es zumindest nicht der üblichen Eingangssignale bedarf, damit Synapsen entstehen. Daß sich in Zellkulturen aus embryonalem Rückenmarksgewebe Synapsen bilden (BUNGE et al. 1967), ist noch verständlich, da man für die Bildung derjenigen Synapsen, die für Reflexe verantwortlich sind, wohl genetische Faktoren annehmen darf. Man findet Synapsenbildung aber auch in Zellkulturen aus cerebellärem und sogar corticalem Gewebe (WOLF und DUBOIS-DACQ 1970, PAPPAS 1966). SEIL et al. (1974) fanden auf kultivierten Pyramidenzellen des Mäusecortex auch einige Dornen, ebenso auf Purkinjezellendriten des Kleinhirns (SEIL und HERNDON 1970).

Daß die Synapsen in Zellkulturen auch funktionsfähig sind, wird von PEACOCK et al. (1973) an Rückenmarkskulturen und von CRAIN und BORNSTEIN (1972) an neocorticalem Gewebe belegt. Die Zellen zeigten nicht nur Spontanaktivität, manche reagierten auch auf elektrische Stimulation benachbarter Neuronen, obwohl es sich bei diesen Kulturen um Reaggregate aus zunächst dissoziierten Zellen handelte.

Man kann sich fragen, ob vielleicht die Spontanaktivität noch unverschalteter Neuronen Synapsenbildung induziert. Daß auch dies nicht der Fall zu sein scheint, zeigt sich in den erstaunlichen Ergebnissen von CRAIN et al. (1968) und MODEL et al. (1971): In Zellkulturen aus fötalem Mäusecortex, bei denen jegliche Spontanaktivität durch das Anästhetikum Xylocain unterdrückt wurde, bildeten sich normale Synapsen, die wenige Minuten nach dem Auswaschen dieser Substanz evozierte Potentiale ermöglichten.

Die corticale Entwicklung des Meerschweinchens läßt Zweifel aufkommen an der Deutung der Depri-

vationsexperimente, bei denen die Entstehung von Dornen bzw. Synapsen durch Reizmangel beeinträchtigt wird. Beim Meerschweinchen entwickelt sich unter den Bedingungen einer viel umfassenderen, aber natürlichen Sinnesdeprivation fast die volle Dornen- bzw. Synapsendichte. Es wäre denkbar, daß der unterentwickelte Organismus des jungen Nesthockers allgemein empfindlich ist gegen die oft unnatürlichen Manipulationen der Deprivation oder Stimulation. Möglicherweise reagiert er darauf ganz unspezifisch mit langsamerer oder rascherer Entwicklung, wobei die Ausbildung der Zellverknüpfungen über vegetative Mechanismen in Mitleidenschaft gezogen werden könnte. So kann man einer Arbeit von SCHAPIRO et al. (1973) entnehmen, daß man das Wachstum der dendritischen Dornen tatsächlich hormonell verlangsamen bzw. beschleunigen kann.

Auch CRAGG (1975) erwägt, ob es für die Entwicklung einer normalen Lernfähigkeit nicht vielleicht sogar notwendig ist, Außenreize vom Zentralnervensystem fernzuhalten, bis eine gewisse strukturelle Reife erlangt ist. Anlaß zu dieser Überlegung gibt eine Arbeit von ROGERS et al. (1974): Spritzt man einem Küken in einer kritischen Phase Cycloheximid, welches die Proteinsynthese hemmt, so kann man seine Lernfähigkeit dauerhaft stören. Unterbindet man jedoch kurz nach der Injektion einige Stunden lang Außenreize, so ist kein Lerndefizit zu verzeichnen. Die durch Cycloheximid lerngestörten Tiere zeigten übrigens keine geringere Synapsendichte.

Diese Ergebnisse stellen die Hypothese der Dornen- bzw. Synapsenbildung als Niederschlag von Lernvorgängen stark in Frage. In Teil II wird deshalb untersucht, inwieweit auch beim Meerschweinchen noch postnatale Veränderungen an Dornen und Synapsen stattfinden, die dafür in Betracht kämen.

Literatur

- ALLEN, J.: The associative processes of the Guinea-pig. A study of the psychological development of an animal with a nervous system well medullated at birth. *J. Comp. Neurol. and Psychol.* **14**, 294—359 (1904).
- BENNETT, E. L., M. C. DIAMOND, D. KRECH and M. R. ROSENZWEIG: Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science* **146**, 610—619 (1964).
- BLAKEMORE, C., and G. F. COOPER: Development of the brain depends on the visual environment. *Nature* **228**, 447 to 478 (1970).
- BRIZZEE, K. R., J. VOGT and X. KHARETCHKO: Postnatal changes in glia/neuron index with a comparison of methods of cell enumeration in the white rat. *Progr. Brain Res.* **4**, 136—149 (1964).
- BUNGE, M. B., R. P. BUNGE and E. R. PETERSON: The onset of synapse formation in spinal cord cultures as studied by electron microscopy. *Brain Res.* **6**, 728—749 (1967).
- COLEMAN, P. D., and A. H. RIESEN: Environmental effects on cortical dendritic fields. I. Rearing in the dark. *J. Anat.* **102**, 3, 363—374 (1968).
- COLONNIER, M.: The tangential organization of the visual cortex. *J. Anat. (Lond.)* **98**, 3, 327—344 (1964).
- CORNER, M. A., H. J. ROMIJN and A. P. J. RICHTER: Synaptogenesis in the cerebral hemisphere (accessory hyperstriatum) of the chick embryo. *Neuroscience Letters* **4**, 15—19 (1977).
- CRAGG, B. G.: Changes in visual cortex on first exposure of rats to light. *Nature* **215**, 251—253 (1967).
- CRAGG, B. G.: The fate of axon terminals in visual cortex during transsynaptic atrophy of the lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* **34**, 53—60 (1971).
- CRAGG, B. G.: The development of synapses in the visual system of the cat. *J. Comp. Neurol.* **160**, 147—166 (1975).
- CRAIN, S. M., M. B. BORNSTEIN and E. R. PETERSON: Maturation of cultured embryonic CNS tissues during chronic exposure to agents which prevent bioelectric activity. *Brain Res.* **8**, 363—372 (1968).
- CRAIN, S. M., and M. B. BORNSTEIN: Organotypic bioelectric activity in cultured reagggregates of dissociated rodent brain cells. *Science* **176**, 182—184 (1972).
- DIAMOND, M. C., D. KRECH and M. R. ROSENZWEIG: The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *J. Comp. Neur.* **123**, 111—120 (1964).
- DIAMOND, M. C., B. LINDNER, R. JOHNSON, E. L. BENNETT and M. R. ROSENZWEIG: Differences in occipital cortical synapses from environmentally enriched, impoverished, and standard colony rats. *J. Neuroscience Research* **1** (2), 109—119 (1975).
- DROOGLEEVER FORTUYN, A. B.: Cortical cell-lamination of the hemispheres of some rodents. *Arch. Neurol. Psychiat. (Mott's)* **6**, 221—354 (1914).
- FEHÉR, O., F. JOÓ and N. HALÁSZ: Effect of stimulation on the number of synaptic vesicles in nerve fibres and terminals of the cerebral cortex in the cat. *Brain Res.* **47**, 37—48 (1972).
- FIFKOVÁ, E.: Changes in the visual cortex of rats after unilateral deprivation. *Nature* **220**, 379—380 (1968).
- FIFKOVÁ, E.: The effect of monocular deprivation on the synaptic contacts of the visual cortex. *J. of Neurobiology* **1**, 285—294 (1970).
- FIFKOVÁ, E., and R. HASSLER: Quantitative morphological changes in visual centers in rats after unilateral deprivation. *J. Comp. Neur.* **135**, 167—178 (1969).
- FIFKOVÁ, E., and A. VAN HARREVELD: Long-lasting morphological changes in dendritic spines of dentate granular cells following stimulation of the entorhinal area. *J. of Neurocytology* **6**, 211—230 (1977).
- FLEXNER, L. B., D. B. TYLER and L. J. GALLANT: Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis. X. Onset of electrical activity in developing cerebral cortex of fetal Guinea pig. *J. Neurophysiol.* **13**, 427—430 (1950).
- FREIRE, M.: Effects of dark rearing on dendritic spines in layer IV of the mouse visual cortex. A quantitative electron microscopical study. *J. Anat.* **126**, 193—201 (1978).
- FROTSCHER, M., B. LOESSNER and J. WENZEL: Quantitative electron microscopic studies on environment-dependent differentiation of synapses in the hippocampus (CA 1) of the rat. *Z. Mikrosk.-anat. Forsch. (Leipz.)* **92**(1), 171 to 182 (1978).
- GAREY, L. J., and J. D. PETTIGREW: Ultrastructural changes in kitten visual cortex after environmental modification. *Brain Res.* **66**, 165—172 (1974).

- GLOBUS, A.: Brain morphology as a function of presynaptic morphology and activity. In: A. H. Riesen (Ed.). The developmental neuropsychology of sensory deprivation. Academic Press, New York (1975) 9–91.
- GLOBUS, A., and A. B. SCHEIBEL: The effect of visual deprivation on cortical neurons: a Golgi study. *Exptl. Neurol.* **19**, 331–345 (1967a).
- GLOBUS, A., and A. B. SCHEIBEL: Pattern and field in cortical structure: the rabbit. *J. Comp. Neur.* **131**, 155–172 (1967b).
- GLOBUS, A., M. R. ROSENZWEIG, E. L. BENNETT and M. C. DIAMOND: Effects of differential experience on dendritic spine counts in rat cerebral cortex. *J. Comp. Physiol. Psychol.* **82**, 175–181 (1973).
- GOODMAN, L.: Effects of total absence of function on the optic system of rabbits. *Am. J. Physiol.* **100**, 46–63 (1932).
- GREENOUGH, W. T., R. W. WEST and T. J. DE VOOGD: Subsynaptic plate perforations: changes with age and experience in the rat. *Science* **202**, 1096–1098 (1978).
- GRUNER, J. E., and J. P. ZAHND: Sur la maturation synaptique dans le cortex visuel du lapin. In: A. Minkowski (Ed.). Regional development of the brain in early life, Blackwells, Oxford (1967) 125–333.
- HEBB, D. O.: Organization of behavior. A neuropsychological theory. John Wiley and Sons Inc., Second Edition 1961, New York 1949.
- HIMWICH, W. A.: Biochemical and neurophysiological development of the brain in the neonatal period. *Intern. Rev. Neurobiol.* **4**, 117–158 (1962).
- HIRSCH, H. V. B., and D. N. SPINELLI: Visual experience modifies distribution of horizontally and vertically oriented receptive fields in cats. *Science* **168**, 869–871 (1970).
- HOLLOWAY, R. L.: Dendritic branching: some preliminary results of training and complexity in rat visual cortex. *Brain Res.* **2**, 393–396 (1966).
- HUBEL, D. H., and T. N. WIESEL: Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J. Neurophysiol.* **28**, 1041–1059 (1965).
- JASPER, H. H., C. S. BRIDGMAN and L. CARMICHAEL: An ontogenetic study of cerebral electrical potentials in the Guinea pig. *J. exp. Psychol.* **21**, 63–71 (1937).
- JONSON, K. M., J. G. LYLE, M. J. EDWARDS and R. H. C. PENNY: Problems in behavioural research with the Guinea pig: a selective review. *Anim. Behav.* **23**, 632–639 (1975).
- KUNZ, G., W. KIRSCH, J. WENZEL, E. WINKELMANN and H. NEUMANN: Quantitative Untersuchungen über die Dendritenspinen an Pyramidenneuronen des sensorischen Cortex der Ratte. *Z. mikroskop.-anat. Forschung, Leipzig* **85**, 3, 397–416 (1972).
- LEICHT, W. H.: Tiere der offenen Kulturlandschaft. Teil 1, Feldhase, Wildkaninchen. (Ethologie einheimischer Säugetiere). Quelle und Meyer 1979.
- LYLE, J. G., M. J. EDWARDS and K. M. JONSON: Critical periods and the effects of prenatal heat stress on the learning and brain growth of mature Guinea pigs. *Behavioural Reviews* **1**, 1–13 (1977).
- MARIN-PADILLA, M.: Number and distribution of the apical dendritic spines of the layer V pyramidal cells in man. *J. Comp. Neur.* **131**, 4, 475–490 (1967).
- MARIN-PADILLA, M. and G. R. STIBITZ: Distribution of the apical dendritic spines of the layer V pyramidal cells of the hamster neocortex. *Brain Res.* **11**, 530–592 (1968).
- MICHALSKI, A., R. PATZWALDT, E. SCHULZ and B. SCHÖNHIT: Quantitative Untersuchungen an primitiven Pyramidenzellen in der vorderen cingulären Rinde der Ratte. *J. Hirnforschung* **17**, 143–153 (1976).
- MODEL, P., M. B. BORNSTEIN, S. M. CRAIN and G. D. PAPPAS: An electron microscopic study of the development of synapses in cultured fetal mouse cerebrum continuously exposed to xylocaine. *J. Cell Biol.* **49**, 362–371 (1971).
- MOLLIVER, M. E., I. KOSTOVIĆ and H. VAN DER LOOS: The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus. *Brain Res.* **50**, 403–407 (1973).
- PALAY, S. L., and V. CHAN-PALAY: Cerebellar cortex, cytology, and organization. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1974).
- PAPPAS, G. D.: Electron microscopy of neuronal junctions involved in transmission in the central nervous system. In: K. Rodahl, B. Issekutz (Eds.). Nerve as a tissue, Hoeber Medical Division (1966), 49–87.
- PEACOCK, J. H., P. G. NELSON and M. W. GOLDSTONE: Electrophysiologic study of cultured neurons dissociated from spinal cords and dorsal root ganglia of fetal mice. *Developm. Biol.* **30**, 137–152 (1973).
- PEARL, J.: Avoidance learning in rodents: a comparative study. *Psychol. Rep.* **12**, 139–145 (1963).
- PETERS, H. G., and H. BADEMAN: The form and growth of stellate cells in the cortex of the guinea-pig. *J. Anat. (Lond.)* **97**, 111–117 (1963).
- PETERS, V. B., and L. B. FLEXNER: Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis. VIII. Quantitative morphologic studies on the developing cerebral cortex of the fetal Guinea pig. *Am. J. Anat.* **86**, 133–161 (1950).
- PETERSEN, M. R., C. A. PROSEN, D. B. MOODY and W. C. STEBBINS: Operant conditioning in the Guinea pig. *J. Exp. Anal. Behav.* **27**, 3, 529–532 (1977).
- ROGERS, L. J., H. D. DRENNEN and R. F. MARK: Inhibition of memory formation in the imprinting period: irreversible action of cycloheximide in young chickens. *Brain Res.* **79**, 213–233 (1974).
- ROSE, M.: Histologische Lokalisation der Großhirnrinde bei kleinen Säugetieren (Rodentia, Insectivora, Chiroptera). *J. für Psychologie und Neurobiologie* **19**, 2, 389 (1912).
- ROSENZWEIG, M. R., E. L. BENNETT and M. C. DIAMOND: Brain changes in response to experience. *Scientific American* **226**, 2, 22–29 (1972).
- RUTLEDGE, L. T., C. WRIGHT and J. DUNCAN: Morphological changes in pyramidal cells of mammalian neocortex associated with increased use. *Exp. Neurol.* **44**, 209–228 (1974).
- RYUGO, D. K., R. RYUGO, A. GLOBUS and H. P. KILLACKEY: Increased spine density in auditory cortex following visual or somatic deafferentation. *Brain Res.* **90**, 143–146 (1975).
- SCHAPIRO, S., and K. R. VUKOVICH: Early experience effects upon cortical dendrites: a proposed model for development. *Science* **167**, 292–294 (1970).
- SCHAPIRO, S., K. VUKOVICH and A. GLOBUS: Effects of neonatal thyroxine and hydrocortison administration on the development of dendritic spines in the visual cortex of rats. *Exp. Neurol.* **40**, 286–296 (1973).
- SCHÜZ, A.: Some facts and hypotheses concerning dendritic spines and learning. In: M. A. B. BRAZIER, H. PETSCHKE (Eds.). Architectonics of the cerebral cortex, Raven Press, New York (1978), 129–135.
- SCHÜZ, A.: Pränatale Reifung und postnatale Veränderungen im Cortex des Meerschweinchens: Auswertung eines natürlichen Deprivationsexperimentes. II. Postnatale Veränderungen. *J. Hirnforsch.* **22** (1981).
- SEIL, F. J., and R. M. HERNDON: Cerebellar granule cells in vitro. A light and electron microscope study. *J. Cell Biol.* **45**, 212–220 (1970).

- SEIL, F. J., J. M. KELLY, III, and A. L. LEIMAN: Anatomical organization of cerebral neocortex in tissue culture. *Exp. Neurol.* **45**, 3, 435–450 (1974).
- STRYKER, M. P., H. SHERK, A. G. LEVINTHAL and H. V. B. HIRSCH: Physiological consequences for the cat's visual cortex of effectively restricting early visual experience with oriented contours. *J. Neurophysiol.* **41**, II, 896–909 (1978).
- SZELIGO, F., and C. P. LEBLOND: Response of the three main types of glial cells of cortex and corpus callosum in rats handled during suckling exposed to enriched, control and impoverished environments following weaning. *J. Comp. Neur.* **172**, 247–264 (1977).
- VALVERDE, F.: Apical dendritic spines of the visual cortex and light deprivation in the mouse. *Exp. Brain Res.* **3**, 337–352 (1967).
- VALVERDE, F., and A. RUIZ-MARCOS: Dendritic spines in the visual cortex of the mouse: Introduction to a mathematical model. *Brain Res.* **8**, 269–283 (1969).
- VALVERDE, F.: Rate and extent of recovery from dark rearing in the visual cortex of the mouse. *Brain Res.* **33**, 1–11 (1971).
- VOLKMAR, F. R., and W. T. GREENOUGH: Rearing complexity affects branching of dendrites in the visual cortex of the rat. *Science* **176**, 1445–1447 (1972).
- VRENSSEN, G., and D. DE GROOT: The effects of dark rearing and its recovery on synaptic terminals in the visual cortex of rabbits. A quantitative electron microscopic study. *Brain Res.* **78**, 263–278 (1974).
- WALSH, R. N., O. E. BUDTZ-OLSEN, J. E. PENNY and R. A. CUMMINS: The effects of environmental complexity on the histology of the rat hippocampus. *J. Comp. Neur.* **137**, 361–366 (1969).
- WEST, R. W., and W. T. GREENOUGH: Effects of environmental complexity on cortical synapses of rats: preliminary results. *Behav. Biol.* **7**, 279–284 (1972).
- WIESEL, T. N., and D. H. HUBEL: Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *J. Neurophysiol.* **26**, 978–993 (1963).
- WINKELMANN, E., K. BRAUER und L. WERNER: Untersuchungen zu Spineveränderungen der Lamina-V-Pyramidenzellen im visuellen Kortex junger und subadulter Laborratten nach Dunkelzucht und Zerstörung des Corpus geniculatum laterale, pars dorsalis. *J. Hirnforsch.* **17**, 495–506 (1976).
- WINKELMANN, E., K. BRAUER und K. KLÜTZ: Untersuchungen zur Spinedichte von Lamina-V-Pyramidenzellen im visuellen Kortex von Laborratten nach langdauernder Dunkelzucht. *J. Hirnforsch.* **18**, 21–28 (1977).
- WOLF, M. K., and M. DUBOIS-DACQ: Anatomy of cultured mouse cerebellum. I. Golgi and electron microscopic demonstration of granule cells, their afferent and efferent synapses. *J. Comp. Neur.* **140**, 261–280 (1970).
- WOLFF, J. R.: Quantitative analysis of topography and development of synapses in the visual cortex. *Exp. Brain Res. Suppl.* **1**, 259–263 (1976).
- ZEIGLER, H. P.: Cortical sensory and motor areas of the Guinea pig (*Cavia porcellus*). *Arch. Ital. Biol.* **102**, 587–598 (1964).

Almut Schüz

Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik

Abteilung Prof. V. Braitenberg

Spemannstr. 38

D-7400 Tübingen

Buchbesprechung

Comparative Neurology of the Telencephalon.

Edited by Sven O. E. EBBESSON

Plenum Press, New York and London 1980

ISBN 0-306-40237-8

Bei keinem anderen Hirnabschnitt lassen sich Beziehungen zu anagnetischen Prozessen der Evolution so klar ableiten, wie vom Telencephalon. Die Differenzierung dieses Hirnteiles kann innerhalb vergleichbarer Reihen als Maßstab für die Evolutionshöhe angesehen werden. Aus diesem Grunde stand und steht das Telencephalon im Rahmen vergleichender Untersuchungen seit langer Zeit im Mittelpunkt des Interesses. Die Entwicklung neuer Untersuchungsmethoden (Fink-Heimer-Technik, Nauta-Technik, Transmitter-Histochemie, Autoradiographie, Methoden zum Nachweis des axonalen Stofftransportes, Elektrophysiologie u. a.) haben seit etwa 20 Jahren zahlreiche neue Erkenntnisse auf diesem Forschungsgebiet erbracht, welche die bisherigen Ergebnisse entscheidend ergänzt haben bzw. neue Einsichten vermittelten. Deshalb ist der Zeitpunkt der Herausgabe dieses zusammenfassenden Werkes richtig gewählt, weil es erforderlich ist aufzuzeigen, daß sich die vergleichende

funktionelle Neuromorphologie durch Anwendung vieler moderner Forschungsmethoden zu einem aktuellen Teilgebiet der Hirnforschung entwickelt hat. Von der Richtigkeit dieser Aussage wird sich jeder leicht überzeugen können, der den Inhalt der von Sven O. E. EBBESSON herausgegebenen Monographie aufmerksam zur Kenntnis nimmt.

Das Werk kann als eine moderne vergleichende Neurobiologie des Vorderhirnes angesehen werden, weil Morphologie, Physiologie und Verhaltensforschung als Einheit erscheinen. 18 auf den jeweiligen Teilgebieten ausgewiesene Forscher haben in 16 Abschnitten den Stoff nach modernsten Gesichtspunkten dargestellt. Alle Beiträge schließen mit einem Verzeichnis der zitierten Literatur ab, so daß der auf diesem Gebiet tätige Forscher sich weitergehend informieren kann.

Das Werk geht von der richtigen Erkenntnis aus, daß bei allen Vertebraten allgemeine Gesetzmäßigkeiten der Vorderhirnorganisation nachweisbar sind, deren Erforschung zum besseren Verständnis der Arbeitsweise des Gehirnes führt und gleichzeitig Einzelheiten zur Evolution der Hirnstruktur vermittelt.

Der Beitrag von Sven O. E. EBBESSON behandelt das Telencephalon der Elasmobranchier, wobei dargelegt wird,

daß das Vorderhirn dieser Tiere nicht lediglich als Lobus olfactorius aufgefaßt werden kann, weil inzwischen mehrere nicht olfaktorische Afferenzen nachgewiesen wurden. EBBESSON vertritt den Standpunkt, daß basale Systeme bei allen Vertebraten vorhanden seien, weshalb die sensorischen und wahrscheinlich auch motorischen Repräsentationen im Telencephalon der Elasmobranchia mit dem Neocortex der Säugetiere homologisiert werden. Hierbei wären allerdings weitere Angaben über die dieser Aussage zugrunde liegenden Homologie-Kriterien wünschenswert (z. B. Feststellung der Lagegleichheit im Bauplan durch vergleichende embryologische Untersuchungen).

In Ergänzung zum Beitrag von EBBESSON berichtet R. C. GRAEBER über Verhaltensaspekte der telencephalen Funktion der Elasmobranchia und legt dar, daß das Telencephalon dieser Tiere viel mehr mit höheren Tetrapoden vergleichbar sei als bisher angenommen wurde. Durch eigene Untersuchung weist der Autor auf Grund von Lernexperimenten nach visueller Diskrimination nach, daß Haie keineswegs „primitive“ Fische sind, die nur über ein umschriebenes Verhaltensprogramm mit stereotypen Antworten und gering entwickelter Koordinierungsfähigkeit verfügen.

Ein sehr umfassender Beitrag von R. G. NORTHCUTT und M. R. BRAFORD beinhaltet eine Darstellung neuer Beobachtungen über die Organisation und Evolution des Telencephalons der Actinopterygia. Die Autoren stellen eine neue Hypothese zur Interpretation des Actinopterygia-Telencephalon auf. Als Entwicklungstrend des Actinopterygia-Hirnes werden genannt: 1. Zunahme der Hirngröße, 2. Reduktion der Riechleistung, 3. Entfaltung des dorsalen Striatums und Ausdehnung und Differenzierung des nicht olfaktorischen Palliums. Mit Recht betonen die Autoren, daß es nicht zulässig ist, diese Tiergruppe im Vergleich zu anderen Vertebraten als primitiv zu bezeichnen.

In weiteren vier Abschnitten wird das Telencephalon der echten Knochenfische dargestellt, wobei die nichtolfaktorischen Verbindungen ebenso Berücksichtigung finden wie die Beziehungen des Telencephalons zum Lernen. In einem Überblick über die Beziehung des Telencephalons zum Verhalten der Knochenfische weist J. P. C. BRUIN darauf hin, daß das Teleostier-Telencephalon nicht als olfaktorischer Hirnteil aufgefaßt werden kann, sondern auch komplexe Verhaltensweisen steuert (Antrieb, Schwarmbildung, Lernen, Aggressivität) und in diesem Zusammenhang mit dem limbischen System der Säuger vergleichbar sei.

Einen ausführlichen Überblick zur Organisation des Telencephalons der Amphibien geben R. G. NORTHCUTT und E. KICLITER, wobei die visuellen, auditiven und somatosensorischen Leitungen zum Telencephalon und deren Beziehungen zur Endhirn-Organisation dieser Tiere eingehend erörtert werden. Der Unterschied des Amphibien-Endhirnes im Vergleich zu dem Telencephalon der Reptilien wird unter besonderer Berücksichtigung der Sehleitung klar herausgearbeitet. Für die Frage nach der Homologierbarkeit visueller Systeme von Amphibien und Reptilien werden Homologie-Kriterien erarbeitet, welche eine überzeugende Darstellung der Problematik ermöglichen.

M. HALPERN, die das Telencephalon der Schlangen zusammenfassend darstellt, weist auf die besondere Eignung der Reptilien für Untersuchungen des Gehirnes hin, weil bei diesen Tieren erstmals eine echte Hirnrinde auftritt und weil Reptilien eine intermediäre Position zwischen Amphibien und Säugetieren einnehmen.

A. B. BUTTLER gibt eine umfassende Darstellung der Cytoarchitektonik und der Organisation der Leitungsbahnen

des Telencephalons der Eidechsen (Sauria), wobei allgemeine Gesichtspunkte zur Vorderhirnevolution der Vertebraten einbezogen werden. Als wesentlicher Trend der Vorderhirn-Evolution der Vertebraten wird die aufsteigende sensorische Information über dorsale Thalamuskern gesehen. Bei Amnioten werden verschiedene Trends der telencephalen Organisation erkannt, wobei die Migration der Zellen von der Matrix in die Hirnwand sowie die Volumenzunahme des Palliums im Vordergrund stehen. Das als „dorsal ventricular ridge“ bezeichnete Gebiet des Telencephalons wird als wichtigstes Afferenzgebiet erkannt.

Weitere Beiträge behandeln die Organisation des auditorischen und visuellen Systems (M. B. PRITZ) sowie Verhaltensstudien zur telencephalen Funktion von Reptilien (E. PETERSON). Der letzte Beitrag enthält eine kritische Übersicht von Arbeiten, in denen über die Folgen der Verletzung bzw. Entfernung von Telencephalon-Abschnitten, über elektrophysiologische Untersuchungen und über Lernexperimente berichtet wird. Über eigene Lernexperimente mit *Dipsosaurus dorsalis* wird ein guter Überblick gegeben. Auf die funktionelle Ähnlichkeit zwischen dem dorsalen Cortex der Reptilien und Teilen des limbischen Systems von Säugetieren wird hingewiesen.

Der Beitrag von L. BENOWITZ behandelt in einem ausgezeichneten Überblick die funktionelle Organisation des Telencephalons der Vögel. Aus embryologischen Befunden wird der Bauplan des Telencephalons abgeleitet, gefolgt von einer Darstellung der efferenten und afferenten Leitungssysteme. Die Folgen bilateraler Entfernung der Hemisphären, der Läsion des tectofugalen und thalamofugalen visuellen Leitungsweges und des sog. Wulstes werden dargestellt. Nach Abhandlung der funktionellen Morphologie weiterer Abschnitte des Telencephalons wird schließlich die zentrale Kontrolle des Gesanges der Vögel erörtert.

Die letzten Abschnitte des Werkes behandeln bestimmte Systeme des Telencephalons der Säugetiere. So berichtet J. I. JOHNSON über den somatosensorischen Cortex unter besonderer Berücksichtigung der Marsupialia (*Vombatus ursinus*). Dabei wird die Beziehung zwischen Anordnung der Gyri und der funktionellen somatosensorischen Organisation des Cortex einschließlich „barrel“ Struktur dargestellt und deren subcorticale Korrelation in Form der sog. Lobuli im ventrobasalen Thalamus und den sensiblen Hinterstrangkernen aufgezeigt.

Der Beitrag von W. WELKER und R. A. LENDE beinhaltet eine Darstellung der thalamo-corticalen Beziehung von *Tachyglossus aculeatus* mit Darlegung der corticalen und thalamischen Organisation auf der Grundlage von Degenerationsstudien nach corticalen Läsionen. Die Monographie wird abgeschlossen mit einem vergleichenden Überblick von J. H. KAAS über die Organisation des visuellen Cortex der Säugetiere, wobei phylogenetische Gesichtspunkte besonders berücksichtigt werden.

Der Inhalt der vorliegenden Monographie zeigt, daß die vergleichende, funktionsbezogene Neuromorphologie in den letzten Jahren beachtliche Fortschritte erzielt hat. Besonders zu begrüßen ist, daß sich die Darstellung nicht nur auf Säugetiere beschränkt, sondern auch die übrigen Wirbeltierklassen eingehend berücksichtigt. Diese, der Monographie zugrunde liegende Forschungsstrategie der vergleichenden neurobiologischen Forschung darf als besonders Erfolg versprechend angesehen werden und wird für die Weiterentwicklung der auf das Gehirn bezogenen Evolutionstheorie von grundlegender Bedeutung sein.