



Dendritische Spines: Dynamische Bausteine des Gedächtnisses

J. Simon Wiegert und Thomas G. Oertner

Zusammenfassung

Eines der größten Rätsel der Naturwissenschaften ist der Computer in unserem Kopf: Wie schafft es die Natur, die richtigen Nervenzellen miteinander zu verknüpfen, ohne einem genauen genetisch festgelegten Schaltplan zu folgen? Man nimmt an, dass sich lokale Kontakte im Kortex zunächst zufällig bilden und die ‚falschen‘ im Laufe der Entwicklung wieder entfernt werden. Nur, woher weiß das Gehirn, welche Verbindungen ‚falsch‘ und welche ‚richtig‘ sind? Die Mehrzahl der erregenden Synapsen im Gehirn befindet sich auf dendritischen Spines, winzigen pilzförmigen Ausstülpungen der dendritischen Zellmembran. Diese Strukturen faszinieren Neurobiologen seit ihrer Entdeckung durch Ramón y Cajal 1896, da sie festlegen, welche Zellen miteinander Informationen austauschen können. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über die zahlreichen Funktionen von Spines und erklären, warum die elektrischen und biochemischen Prozesse, die in diesen winzigen Strukturen ablaufen, so wichtig für die Plastizität unseres Gehirns sind.

Abstract

Dendritic Spines: a brilliant invention of evolution.

One of the biggest remaining mysteries of science is right inside our heads: How does nature wire up a high-performance computer without having a detailed blueprint specifying the location and strength of every connection? It is assumed that local connectivity in our cortex is random at first, and during development undergoes refinement until only the ‘right’ connections prevail. But how can the brain tell ‘right’ from ‘wrong’ connections? The majority of excitatory connections are formed on dendritic spines, tiny excrescences that cover almost the entire dendritic surface of most neurons. Since their discovery by Ramón y Cajal in 1896, neuroscientists have been fascinated by these structures, which ultimately determine which neurons in the brain become connected and form functional networks. Here we review the many important functions of spines and explain why electrical and biochemical processes in these tiny structures are thought to be crucial for the plasticity of the brain.

Keywords: synaptic transmission; learning; long-term plasticity; coincidence detection; compartmentalization

Einleitung

Seit dendritische Spines vor über hundert Jahren zum ersten Mal beschrieben wurden, ist ihre Funktion Gegenstand intensiver Spekulation. Mit modernen Mikroskopietechniken können wir heute funktionelle Signale von einzelnen Spines in lebendem Hirngewebe aufzeichnen. In den letzten Jahren sind dadurch spektakuläre Experimente möglich geworden, die wir hier überblicksartig vorstellen wollen. Viele Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Struktur von Spines die Regulation von individuellen synaptischen Kontakten erst ermöglicht. Wir sind sogar der Meinung, dass dendritische Spines die elementare Einheit des Gedächtnisses darstellen. Doch

zunächst einmal der Versuch einer Definition: Was sind Spines?

Spines sind vielgestaltig: morphologische Parameter korrelieren mit synaptischen Eigenschaften

Spines treten direkt aus dem dendritischen Schaft hervor und bestehen in der Regel aus dem ‚*spine head*‘, der die eigentliche Synapse enthält und dem engen, schlauchförmigen ‚*spine neck*‘, welcher die Verbindung zum Dendriten der Nervenzelle darstellt. Die Struktur der Spines einer einzelnen Nervenzelle (z.B. einer Pyramidalzelle der Großhirnrinde) kann sehr stark variieren und eine Gruppierung in einzelne morpho-

logische Klassen ist nur bedingt möglich. Die am weitesten verbreitete Klassifizierung unterscheidet zwischen dünnen (‚*thin*‘), pilzförmigen (‚*mushroom*‘) und stummelförmigen (‚*stubby*‘) Spines. Zusätzlich gibt es noch dünne Filopodien, denen einige Spine-Charakteristika fehlen und von welchen man daher annimmt, dass sie Vorläufer von Spines darstellen. Wie die Benennung nahelegt, haben die dünnen Spines, welche am häufigsten vorkommen, einen langen, dünnen *spine neck* und einen kleinen *spine head*. Die pilzförmigen Spines haben dagegen einen großen, voluminösen *spine head* und finden sich vermehrt im adulten Gehirn, während stummelförmige Spines keine *spine necks* besitzen. Diese Klassifizierung täuscht allerdings darüber hinweg, dass die Übergänge zwischen den einzelnen Formen oft fließend sind, was eine eindeutige Zuordnung zu einer der drei Klassen vielfach unmöglich macht. Wie wir später erläutern werden, haben Spines keineswegs eine feste, unveränderliche Struktur, sondern ändern vielmehr in Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität ihre Morphologie und somit ihren Beitrag zu synaptischer Signalübertragung. Die Verteilung der verschiedenen Spine-Typen an einer Nervenzelle kann daher zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich sein und stellt lediglich eine Momentaufnahme der Verteilung der einzelnen synaptischen Verknüpfungen und ihrer Eigenschaften dar.

Trotz ihrer morphologischen Vielfalt haben Spines einige Gemeinsamkeiten. Zuallererst: Sie sind sehr klein. Ihre Länge beträgt von der Basis bis zum äußeren Ende des *spine heads* maximal 3 µm und der Durchmesser variiert zwischen 0.5 und 1.5 µm. Daraus ergibt sich ein typisches Volumen von 0.05 Femtoliter (0.05 x 10⁻¹⁵ Liter), was bedeutet, dass die biologischen Prozesse im Spine auf extrem kleinem Raum ablaufen. Hinzu kommt, dass der *spine head* nur durch den engen *spine neck* mit dem Dendriten in Verbindung steht. Abhängig von Länge (zwischen 0.1 und 2 µm) und Durchmesser des *spine necks* ist der *spine head* somit relativ stark von der Nervenzelle isoliert. Das extrem kleine Volumen der Spines deutet darauf hin, dass die Nervenzelle versucht, den synaptischen Empfänger so kompakt wie möglich zu halten, um zum einen mit möglichst vielen präsynaptischen Partnern Kontakt aufnehmen und zum anderen das postsynaptische Signal möglichst effizient verarbeiten zu können. Man kann den Spine als eine Art Nanoreaktor verstehen, in dem schon geringste Substratmengen ausreichen, um eine chemische Reaktion stattfinden zu lassen. Wie die Verarbeitung biochemischer

Signale von dem kleinen Volumen und dem engen *spine neck* profitieren, werden wir im Folgenden im Detail erläutern.

In der Regel bildet jeder Spine eine einzelne erregende Synapse. Die wenigen, die keinen präsynaptischen Partner haben sind klein, dünn, und haben keinen Kopf. Wahrscheinlich repräsentieren sie eine kleine Population, die gerade dabei ist, einen Kontakt herzustellen, oder die sich nach Verlust des präsynaptischen Partners auf dem Rückzug befindet. Spines mit präsynaptischem Partner besitzen an ihrem Ende eine Zone, die eine komplexe, charakteristische Proteinzusammensetzung aufweist und aufgrund ihrer hohen Dichte im Elektronenmikroskop die Bezeichnung ‚postsynaptic density‘ (PSD) erhielt. Sie besteht aus einer Vielzahl von Proteinen, die direkt und indirekt an der postsynaptischen Signalverarbeitung beteiligt sind. Gerade die PSD gibt einen guten Hinweis darauf, wie stark die synaptische Verbindung des Spines ist. Ihre Größe korreliert sowohl mit der Gesamtzahl der präsynaptischen Vesikel als auch mit der Menge der unmittelbar

freisetzbaren Vesikel im präsynaptischen Bouton, was bedeutet, dass eine Synapse mit großem Spine eine höhere Wahrscheinlichkeit hat, Neurotransmitter freizusetzen. Hinzu kommt, dass ein großer *spine head* mit einer großen PSD eine größere Zahl an Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ besitzt, was zur Folge hat, dass größere Ströme im Spine entstehen (Matsuzaki et al. 2001). Von der Größe des Spines kann somit auf die Stärke der Synapse, die er bildet, zurückgeschlossen werden. Die Struktur des Spines steht also in direktem Zusammenhang mit dem ‚Gewicht‘ das seine Synapse im neuronalen Netzwerk hat.

Selten kommt es vor, dass ein Spine zwei Köpfe und somit zwei präsynaptische Partner hat. In diesem Fall stammen die Axone aber in der Regel nicht von der gleichen Nervenzelle. Diese Regel gilt ebenso für benachbarte Spines auf einem dendritischen Segment, die in Kontakt mit Axonen vieler verschiedener präsynaptischer Neuronen sind, anstatt Input vom gleichen Axon zu erhalten. Das erlaubt der Nervenzelle, Informationen von einer Vielzahl verschie-

dener präsynaptischer Nervenzellen zu empfangen und diese Signale zu integrieren (*fan-in*). Die Verteilung von Spines entlang eines Dendriten ist ebenfalls sehr heterogen. Die Struktur eines Spines lässt nicht auf die Position auf dem Dendriten rückschließen, und Abstände zwischen einzelnen Spines scheinen einem zufälligen Muster zu folgen. Diese Beobachtungen unterstützen die Annahme, dass Spines autonome Einheiten repräsentieren. Allerdings sind die Spines, die sich auf distalen Dendriten – also in großer Distanz zum Zellkörper – von CA1-Pyramidalzellen befinden, im Durchschnitt größer. Synapsen auf diesen Spines generieren vermutlich größere Ströme und können so den Signalverlust ausgleichen, der auf dem Weg entlang des Dendriten zum Soma entsteht.

Dynamische Strukturveränderungen und ihre funktionelle Bedeutung

Dank moderner Laser-Scanning-Mikroskopie kann man Spines mit guter räumlicher und zeitlicher Auflösung in lebendem Gewe-

World Precision Instruments

www.wpi-europe.com

Electrophysiology

Biosensing

Microinjection

Behaviour

Glass & Electrodes

Anesthesia

Stereotaxics

Blood Pressure

NEUROSCIENCE SOLUTIONS FROM WORLD PRECISION INSTRUMENTS

from intracellular recording in single cells to behavioural studies in whole animals

see us next at:

9th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society

Göttingen March 23-27 Booth 32

World Precision Instruments Germany GmbH

Zossener Str. 55-5 D-10961 Berlin

Tel +49 (0)30 6188845 Fax +49 (0)30 6188670

E-mail wptide@wpi-europe.com

WPI



Exkurs

Exkurs: Zwei-Photonen-Mikroskopie zur Erforschung von Spines

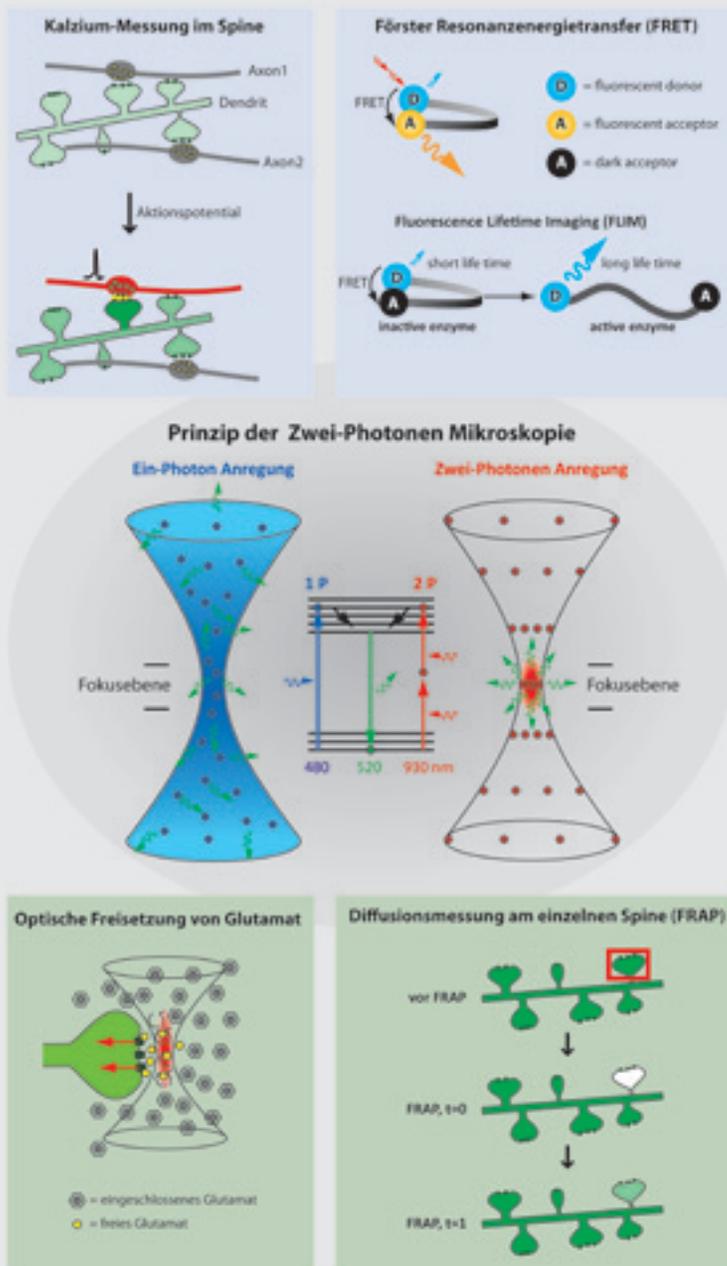
Die rasanten Fortschritte in unserem Verständnis der Funktion von Spines in den letzten 20 Jahren verdanken wir zu einem großen Teil der Entwicklung des Zwei-Photonen-Mikroskops durch Winfried Denk (1990). Erst durch diesen Schritt wurde es möglich, Spines im lebenden Gehirn zu untersuchen. Durch geschickte Kombination mit anderen Techniken ist

die Zwei-Photonen-Mikroskopie nicht nur ein Analysewerkzeug, sondern kann auch dazu verwendet werden, einzelne Spines im Gehirn gezielt zu manipulieren. Die Zwei-Photonen-Mikroskopie nutzt nicht-lineare Anregung von Fluorophoren durch quasi-gleichzeitige Absorption zweier energieärmer Photonen. Energiearmes infrarotes Licht (700-1000 nm) kann sehr tief in lebendes Gewebe eindringen. Da die Anregungswahrscheinlichkeit mit dem Quadrat der Photonendichte zunimmt, wird Fluoreszenz nur in dem winzigen Volumen des Laserfocusses erzeugt (Mitte rechts).

Um eine genügend hohe Photonendichte zu erreichen, wird ein pulsierender Laser verwendet. Konventionelle 1-Photonen-Anregung durch blaues Licht führt dagegen zu Fluoreszenzanregung im gesamten Lichtkegel (Mitte links). Das Energiediagramm eines Fluoreszenzmoleküls (Mitte) verdeutlicht den fundamentalen Unterschied zwischen Ein- und Zwei-Photonen-Anregung.

Wird der Laserfokus rasterförmig durch das Gewebe gescannt, kann die Fluoreszenz in einer Ebene genau gemessen werden. Mit dieser Technik kann man z.B. die Kalziumkonzentration in Neuronen bestimmen (oben links). Mit sogenannten FRET-Sensoren (Förster-Resonanz-Energietransfer, oben rechts) kann die Aktivität von Enzymen optisch gemessen werden. Diese Technik basiert auf Energieübertragung zwischen einem angeregten Donor-Fluorophor und einem Akzeptor-Fluorophor, die an den beiden Enden eines Enzym-Moleküls angebracht werden. Die FRET-Effizienz nimmt sehr stark ab, wenn der Abstand zwischen den beiden Fluorophoren mehr als wenige Nanometer beträgt. Eine elegante Weiterentwicklung von FRET ist FLIM (*fluorescence lifetime imaging*). Dabei wird die Verzögerung der Fluoreszenzemission des Donors nach einem Laserpuls gemessen. FRET führt zu einer Verkürzung dieser Zeitspanne und kann auf diese Weise sehr genau bestimmt werden.

Eine besonders interessante Anwendung von Zwei-Photonen-Mikroskopie ist die lichtinduzierte Freisetzung (Photolyse) von biologisch relevanten Signalmolekülen aus einem biologisch inaktiven Molekülkomplex. Durch die hohe räumliche Auflösung und die tiefe Penetration in lebendem Gewebe können Botenstoffe sehr präzise freigesetzt werden. Glutamatfreisetzung an einzelnen Spines erlaubt es beispielsweise, eine einzelne Synapse zu aktivieren ohne benachbarte Synapsen zu beeinflussen. Gleichzeitig können Kalziumsignale im Spine gemessen werden. Durch gezieltes Bleichen fluoreszenzmarkierter Moleküle (*fluorescence recovery after photobleaching*, unten rechts) kann man deren Dynamik innerhalb der Nervenzelle messen. Durch diese und ähnliche Methoden (z.B. Photoaktivierung) konnte Aufschluss über das Diffusionsverhalten einzelner Moleküle in Spines gewonnen werden.



be über längere Zeiträume beobachten (siehe Exkurs). Dabei hat sich herausgestellt, dass sie sich in ständiger Bewegung befinden. Besonders im jungen Gehirn, wenn das Gewebe seine synaptischen Verbindungen optimiert und neue Verbindungen erstellt, ist die Beweglichkeit von Spines und ihren Vorläufern – den Filopodien – sehr wichtig: Durch kontinuierliches Vorstoßen und Zurückziehen können dünne Spines und Filopodien ihre Umgebung nach aktiven Axonen durchsuchen und somit das Gewebe um den Dendriten innerhalb eines gegebenen Radius ‚erforschen‘. Neben ihrer exploratorischen Funktion erfüllen Spines durch diese Motilität eine zweite Aufgabe: Das Volumen, innerhalb welchem die Nervenzelle Synapsen mit Axonen präsynaptischer Zellen herstellen kann, wird um ein Vielfaches vergrößert. Die präsynaptische Zelle muss also nicht bereits den Dendriten der postsynaptischen Zelle berühren, um einen synaptischen Kontakt knüpfen zu können. Diese Theorie wird durch die Beobachtung bestätigt, dass Axone relativ immobil sind und geradlinig durch das Gewebe verlaufen. Sie schlängeln sich also nicht von Synapse zu Synapse. Dadurch spart die präsynaptische Zelle ‚Kabel‘, was bedeutet, dass sie zum einen weniger Rohmaterial für den Bau von Axonen braucht und zum anderen die Signalleitung zwischen zwei Punkten schneller vorstättengeht. Die hohe Motilität junger Spines ist also entscheidend dafür, dass die postsynaptische Zelle möglichst viele potenzielle präsynaptische Partner

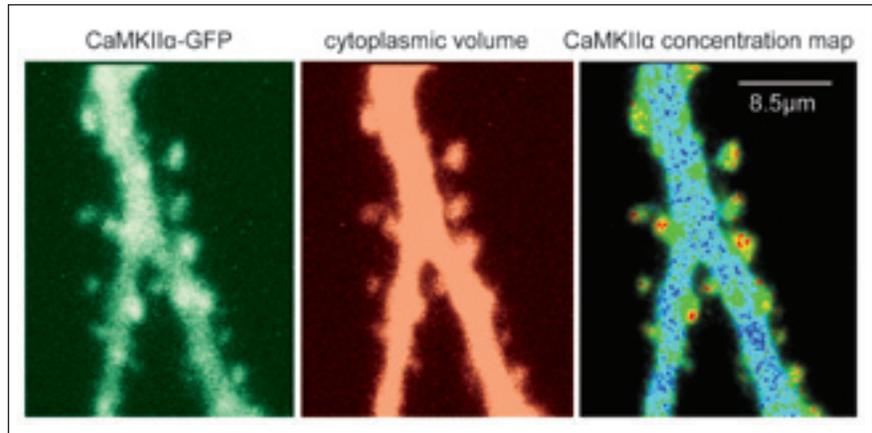


Abb. 1: Optische Messung der Proteinkonzentration in Spines. Einzelne Neurone in einer organtypischen Schnittkultur des Hippokampus wurden mit zwei Proteinen transfiziert: Eine Kinase, markiert mit grün fluoreszierendem Protein (CaMKII α -GFP, links), und ein rot fluoreszierendes zytoplasmatisches Protein (RFP, Mitte). Die Enzymkonzentration (die Anzahl von Kinase-Molekülen pro Volumen) kann über das Verhältnis von grüner zu roter Fluoreszenz ermittelt werden (rechts). Sie ist in dendritischen Spines etwa 40% höher als im Dendriten (Zhang et al. 2008), was darauf hindeutet, dass zahlreiche Kinase-Moleküle schon im Ruhezustand postsynaptisch verankert sind.

kontaktieren und funktionell testen kann, um die korrekten synaptischen Verbindungen zu finden und zu stabilisieren.

Wie oben beschrieben, ist das Auftauchen und Verschwinden von Filopodien und Spines besonders während der frühen Entwicklung ausgeprägt, wenn die synaptischen Verbindungen einzelner Hirnregionen verfeinert werden. Aber auch im erwachsenen Gehirn spielt Spine-Motilität eine wichtige Rolle (Holtmaat et al. 2005).

Spines können ihre äußere Form innerhalb von Sekunden ändern (Fischer et al. 1998), und auch die Größe des *spine heads* ändert sich von Tag zu Tag. Zum Teil handelt es sich bei diesen sogenannten ‚intrinsic Fluktuationen‘ (Yasumatsu et al. 2008) um einen spontanen Vorgang, der keine synaptische Aktivität benötigt und dessen genaue Funktion noch unklar ist. Andererseits kann starke synaptische Aktivität sehr gezielt langanhaltende Volumenänderungen des

SCIENCE PRODUCTS
for Research and Therapy



Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires and Glasses
Micropipette Pullers, Microforges and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems, Perfusion Systems
Stereotaxic Instruments
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers ... and more!







SCIENCE PRODUCTS GmbH
Hofheimer Str. 63 · 65719 Holheim
Tel.: 06192/901396 · Fax: 06192/901398
info@science-products.com · www.science-products.com



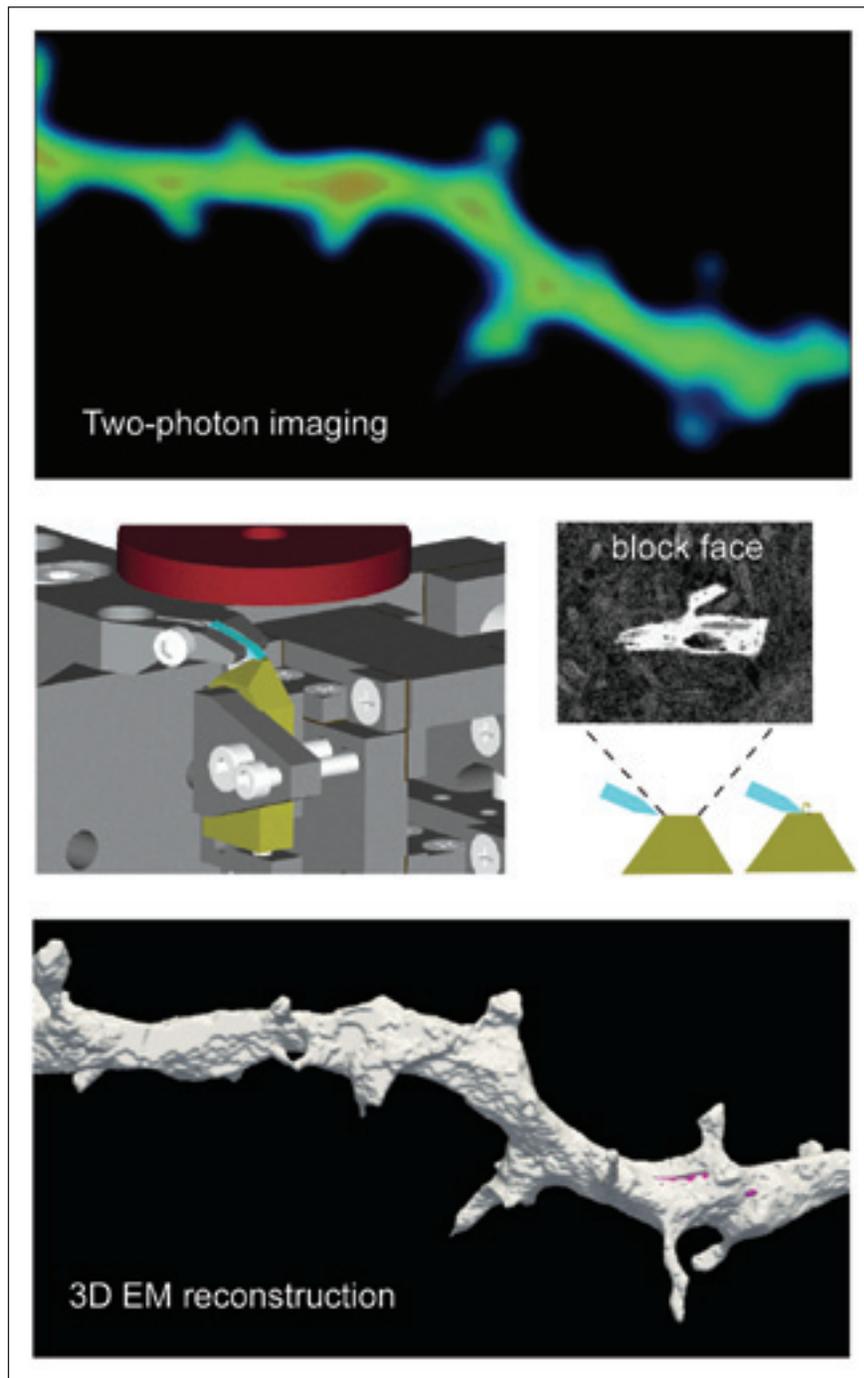


Abb. 2: Korrelative Mikroskopie dendritischer Spines. Spines einer lebenden Zelle wurden mit Zwei-Photonen-Mikroskopie beobachtet (Oertner 2002) und der Diffusionswiderstand durch gezieltes Ausbleichen der Fluoreszenz gemessen. Das Gewebe wurde danach fixiert, in Kunstharz eingebettet und in einem Rasterelektronenmikroskop automatisch geschnitten, eine Technik, die als Serial block-face scanning bezeichnet wird (Denk und Horstmann 2004). Im Schema ist der Gewebekblock (gelb) und das bewegliche Diamantmesser (blau) zu erkennen, die rote Scheibe stellt den Detektor für rückgestreute Elektronen dar. In der resultierenden dreidimensionalen Rekonstruktion kann man die Morphologie einzelner Spines genau vermessen, die mit den vorher gemessenen Eigenschaften korreliert werden (C. Vivien, C. Genoud). Da Synapsen an der Auflösungsgrenze der Lichtmikroskopie liegen, bietet die Kombination mit Elektronenmikroskopie große Vorteile.

spine heads hervorrufen. Mittels optischer Freisetzung von Glutamat (siehe Exkurs) konnte gezeigt werden, dass diese Volumenänderungen das anatomische Gegenstück zu synaptischer Potenzierung bzw. synaptischer Depression darstellen (Matsuzaki et al. 2004; Zhang et al. 2008). Strukturelle und funktionelle Plastizität sind somit eng miteinander verknüpft: Spines, die durch synaptische Aktivität potenziert wurden, enthalten später eine größere PSD und mehr AMPA-Rezeptoren. Interessanterweise ist die ursprüngliche Größe des Spines ein wichtiger Gradmesser dafür, ob und in welchem Ausmaß die Stärke der Synapse geändert wird. Synaptische Potenzierung eines sehr großen Spines ist nicht sehr effektiv und sein Volumen bleibt höchstens für kurze Zeit vergrößert. Kleine Spines zeigen hingegen die Fähigkeit, ihre Volumenvergrößerung zu konservieren und somit permanent potenziert zu bleiben. In Anbetracht der Tatsache, dass insbesondere große Spines sehr lange erhalten bleiben (zumindest ein Mäuseleben lang), ist es naheliegend, Spines als elementare Bausteine des Gedächtnisses zu betrachten: Kleine Spines, welche sich deutlich in der Überzahl befinden, sind wenig stabil und verschwinden mit der Zeit, wenn sie nicht im Laufe ihres Lebens eine Potenzierung erfahren. Durch ihre große Zahl ist gewährleistet, dass die Nervenzelle eine Vielzahl von synaptischen Eingängen erfassen kann. Wenn starke Aktivität an einer dieser Synapsen mit der Depolarisation der postsynaptischen Nervenzelle zeitlich zusammenfallen, wird die Synapse potenziert und dieses Ereignis somit im Spine gespeichert. Die Tatsache, dass große Spines stabiler sind und somit länger erhalten bleiben, hat eine interessante Konsequenz: Die Lebensgeschichte des Spines wird durch sein Volumen repräsentiert – alte Spines sind groß. Dies bedeutet, dass Spines nicht nur als binäre Elemente an der Speicherung von Erinnerungen beteiligt sind, sondern dass sie der gespeicherten Erinnerung auch eine Gewichtung verleihen: Es ist zu vermuten, dass sich große Spines sehr effektiv gegen „zufällige“ Entfernung ihrer Synapse zur Wehr setzen können, und damit dem neuronalen Netzwerk, an dem sie beteiligt sind, eine lange Lebensdauer bescheren.

Der mechanische Antrieb für die Neubildung und Vergrößerung von Spines ist die Polymerisierung und Vernetzung von Aktin. Aktin ist das häufigste aller im Spine enthaltenen Proteine und die einzige Komponente des Zytoskeletts, die in allen Spines vorkommt. In der Tat wurde Spine-Motilität mithilfe von fluoreszenzmarkiertem Aktin



zum ersten Mal in lebenden Zellen beobachtet (Fischer et al. 1998). Aktin-Fasern sind nicht stabil, sondern werden ständig durch das sogenannte ‚Treadmilling‘ an einem Ende verlängert und am anderen abgebaut. Fast alle Enzyme, die die Polymerisierung und den Abbau von filamentösem Aktin katalysieren, sind direkt oder indirekt kalziumabhängig. Das erklärt, warum eine starke Aktivierung der Synapse mit morphologischer Expansion des Spines einhergeht: Wenn prä- und postsynaptische Zelle gleichzeitig aktiv sind, kommt es zu einem massiven Kalziumeinstrom in den Spine, der offensichtlich den Aktin-Motor auf Hochtouren bringt. Ob und wie diese kurzlebige Expansion in eine langfristige Strukturvergrößerung umgewandelt wird, ist im Moment Gegenstand zahlreicher Studien. Eine Schlüsselrolle scheint dabei CaMKII einzunehmen, eine kalziumabhängige Kinase, die nach ihrer Aktivierung auch als Strukturprotein zur Stabilität der Postsynapse beitragen kann (Zhang et al. 2008).

Ein interessanter Aspekt von Spines ist, dass sie im Laufe ihres Lebens ihr gesamtes molekulares Inventar kontinuierlich austauschen. Selbst die langlebigsten Proteine der PSD werden bereits nach drei Stunden ersetzt, andere Proteine haben gar eine Verweildauer von nur wenigen Minuten (Gray et al. 2006). Das Einfügen neuer Glutamatrezeptoren und anderer PSD-Proteine während der Potenzierung kann also nicht allein für die langfristige Stabilität eines Spines verantwortlich sein. Möglicherweise kommt aber der strukturellen Veränderung eine wichtige Rolle bei der Erhaltung des molekularen Status des Spines zu: Ist er größer, kann er mehr Glutamatrezeptoren aufnehmen und produziert größere erregende postsynaptische Potenziale (EPSPs). Große EPSPs gehen mit relativ hohen Kalziumkonzentrationen einher, was wiederum die Aktin-Polymerisierung fördert: Es bildet sich eine stabilisierende Rückkopplungsschleife. Ob die morphologische Änderung von Spines letztendlich die treibende Kraft für die aktivitätsabhängige Plastizität synaptischer Stärke ist, oder ob sie nur daraus resultiert, bleibt zu klären. Klar ist jedoch, dass der Spine nicht nur eine elektrisch-biochemische Funktionseinheit ist, sondern auch eine eigenständige Mechanik besitzt.

Spines als miniaturisierte biochemische Reaktoren

Eine der wichtigsten Funktionen von dendritischen Spines ist die biochemische Isolation jeder Synapse von ihren Nachbarn. Durch diese Isolation können biochemische Signalketten in individuellen Spines aktiviert werden, ohne die laufende Datenübertragung an Nachbarsynapsen zu stören. Die Untersuchung dieser Vorgänge in lebendem Hirngewebe hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht, die nicht zuletzt der Zwei-Photonen-Laser-Scanning-Mikroskopie (2PLSM) zu verdanken sind. So können z.B. Änderungen der Kalziumkonzentration oder aber fluoreszenzmarkierte Enzyme mit 2PLSM in einzelnen Spines optisch nachgewiesen werden. Wenn zusätzlich Information über das Volumen der Spines vorhanden ist, z.B. durch eine Fluoreszenzmarkierung des Zytoplasmas, kann eine Karte der Enzymkonzentration erstellt werden (Abbildung 1). Es stellt sich heraus, dass bestimmte Enzyme, z.B. die Kalzium/Kalmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII α), in Spines stark angereichert sind.

Eine wichtige Frage ist natürlich, wie viele dieser Kinase-Moleküle tatsächlich aktiv sind. Enzyme ändern bekanntlich bei der Aktivierung ihre räumliche Struktur, und diese mechanische Bewegung kann man nutzen, um zwei Fluoreszenzmoleküle in

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

made to measure

The Universal Amplifier



ELC-03XS

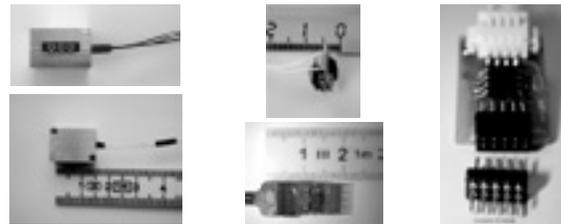
Suitable for **extracellular recordings** with high gain, **juxtosomal filling** of dyes or DNA, **intracellular recordings**, **whole-cell patch clamp** in true CC or VC mode, single cell stimulation and **electroporation**, amperometry and voltammetry, and iontophoresis.

Amplifier for Tetrodes



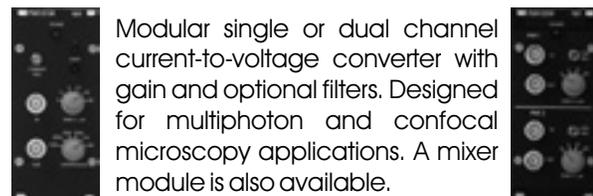
EXT-T2

In Vivo Recordings with Miniature Headstages



Available for EXT, ELC, SEC and BA Amplifiers

I/V Converters for Photomultipliers



PMT-01M

PMT-02M

Other npi electronic Instruments

- Single Electrode voltage clamp amplifiers
- Two Electrode voltage clamp amplifiers
- Temperature control systems
- Bridge-/Intracellular amplifiers
- Extracellular amplifiers
- EPMS modular system, Bessel filters
- Drug application systems
- Data acquisition hard and software
- Voltammetric / amperometric amplifiers
- ALA Scientific perfusion systems and accessories
- EXFO Burleigh micropositioners and mounts
- Scientifica micropositioners, mounts and SliceScope

npi electronic GmbH

Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany
Phone +49 (0)7141-9730230; Fax: +49 (0)7141-9730240
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>

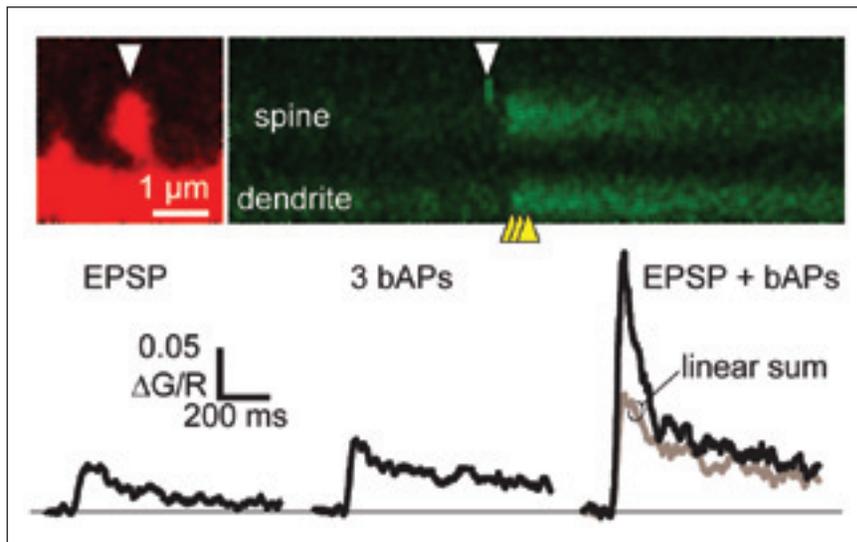


Abb. 3: Spine-Kalziummessungen während koinzidenter Aktivität. Sechs Millisekunden nach gezielter optischer Freisetzung von Glutamat im synaptischen Spalt (Pfeilspitze) wurden drei Aktionspotenziale im Dendriten ausgelöst (gelbe Pfeilspitzen). Das resultierende Kalziumsignal im Spine (schwarze Kurve, rechts) ist wesentlich größer, als man bei linearer Summation der Einzelkomponenten (graue Kurve) erwarten würde. Diese Art der Stimulation löst nicht nur starke Kalziumsignale im Spine sondern auch Langzeitpotenzierung der Synapse aus (Holbro et al. 2010).

Kontakt zu bringen. Das Ergebnis ist ein sogenannter FRET-Sensor für enzymatische Aktivität (siehe Exkurs).

Mithilfe dieser Sensoren ist es gelungen, aktive Signalmoleküle in lebenden Neuronen nach der Aktivierung einzelner Spines zu verfolgen (Lee et al. 2009). Das Ergebnis ist aufschlussreich: Große, langsam diffundierende Enzyme wie CaMKII α inaktivieren lange bevor sie den Nachbarspine erreichen. Kleine, langlebige Signalmoleküle wie z.B. Ras können dagegen durchaus biochemische Information zwischen Nachbarsynapsen austauschen. Die biochemische Isolation ist also nicht absolut, sondern muss für jede Reaktion differenziert betrachtet werden. Eine realistische Simulation dieser diffundierenden Reaktionsprozesse ist extrem aufwendig, zeigt aber, dass individuelle Spines aufgrund ihrer vielgestaltigen Morphologie durchaus sehr unterschiedliche Eigenschaften haben könnten.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass der Spine über die lokale Kalziumkonzentration zeitlich korrelierte elektrische Aktivität im neuronalen Netzwerk präzise interpretieren und in biochemische Signale (z.B. CaMKII-Aktivierung, Einbau zusätzlicher AMPA-Rezeptoren, Aktin-Polymerisierung) umwandeln kann. Die daraus resultierende Plastizität bleibt dadurch spezifisch für die individuelle Synapse, an der das Signal ankam. Biochemische

Kompartimentalisierung durch Spines führt also dazu, dass synaptische Plastizität exakt dort stattfindet, wo die Zelle korrelierten Input erhält. Diese Spezifität ist entscheidend, da die Nervenzelle typischerweise von Tausenden bis Zehntausenden anderen erregenden Nervenzellen kontaktiert wird. Nur so bleibt gewährleistet, dass in solch einer Netzwerkmatrix die richtigen Signalknoten moduliert werden und die übrigen Signalknoten unbeeinflusst bleiben.

Spines als elektrische Funktionseinheiten

Wie im vorherigen Kapitel erklärt, ist die biochemische Isolation individueller Synapsen eine der wichtigsten Funktionen von Spines. Sie wurde in einer Vielzahl von Experimenten dokumentiert und gilt weithin als akzeptiert. Aufgrund von theoretischen Modellen wurde schon in den 80er Jahren vermutet, dass Spines auch eine elektrische Funktion haben könnten (Segev und Rall 1988). In dieser Zeit wurde entdeckt, dass der Dendrit von Nervenzellen elektrisch nicht passiv ist, sondern eine Vielzahl von spannungsaktivierten Kanälen besitzt und dadurch synaptische Signale (EPSPs) sowohl verstärken als auch abschwächen kann. Durch seine extrem geringe Größe hat der Spine im Verhältnis zum Dendriten eine geringe Kapazität und einen hohen Eingangswiderstand, was eine schnelle und starke

Depolarisation durch synaptische Ströme ermöglicht. Befinden sich auf dem Spine zusätzlich spannungsabhängige Kalzium- oder Natriumkanäle, wird bei Aktivierung dieser Kanäle die Depolarisation weiter verstärkt (Bloodgood und Sabatini 2007). NMDA-Rezeptoren tragen durch ihre ausgeprägte Spannungsabhängigkeit ebenfalls zu dieser Verstärkung bei. Die entscheidende Frage ist nun, ob der ‚typische‘ Spine hinreichend von seinem Dendriten isoliert ist, um ein eigenständiges elektrisches Kompartiment darzustellen. Diese Frage wird immer noch kontrovers diskutiert. Messungen des typischen *spine neck* Durchmessers und seines Diffusionswiderstandes haben zu der Annahme geführt, dass der elektrische Widerstand des *spine necks* vernachlässigbar klein ist (Harris und Stevens 1989; Svoboda et al. 1996). Im Gegensatz dazu deuten optische Messungen des Membranpotenzials darauf hin, dass der Spine andere elektrische Eigenschaften hat als sein Dendrit und somit eine gewisse Autonomie besitzt (Palmer und Stuart 2009). Durch optische Freisetzung von Glutamat (siehe Exkurs) wurde gezeigt, dass die Länge des *spine necks* einen direkten Einfluss auf die Amplitude des elektrischen Signals hat. Ein längerer *spine neck* schwächt das Potenzial stärker ab und wirkt somit als elektrischer Filter (Araya et al. 2006). Auch diese Entdeckung deutet folglich darauf hin, dass der elektrische Fluss zwischen Dendrit und *spine head* in gewisser Weise durch den *spine neck* gefiltert werden muss.

Wir vermuten, dass die unterschiedlichen Schätzungen des elektrischen Widerstands vor allem auf zwei Probleme zurückzuführen sind: Erstens ist der *spine neck* erstaunlich plastisch und kann zumindest seinen Diffusionswiderstand innerhalb von Minuten dramatisch ändern (Grunditz et al. 2008). Zweitens haben wir durch korrelative Mikroskopie (Abbildung 2) Hinweise darauf gefunden, dass das Zytoplasma im Spine ganz andere physikalische Eigenschaften hat als im Dendriten. Abschätzungen des elektrischen Widerstands, die auf einer Analyse der Ultrastruktur beruhen, gehen aber von einem völlig homogenen Zytoplasma aus. Bis diese messtechnischen Probleme gelöst sind, kann man nur festhalten, dass es in jedem Fall eine enorme Variabilität des elektrischen Widerstands von Spine zu Spine gibt.

Spines erkennen Kausalität und beeinflussen die Stärke von Synapsen

Nach dieser eher technischen Diskussion der biophysikalischen Eigenschaften von Spines wollen wir nun auf unsere Eingangsfrage zurückkommen, wie das

Gehirn ‚falsche‘ von ‚richtigen‘ Synapsen unterscheidet. Der kanadische Psychologe Donald Hebb hatte schon 1949 vorgeschlagen, dass diejenigen Synapsen verstärkt werden sollten, die kurz vor einem postsynaptischen Aktionspotenzial aktiv waren und somit aktiv zu der Auslösung des Aktionspotenzials beigetragen haben. Diese Vorhersage hat sich in der Tat glänzend bestätigt und ist heute als ‚Hebbsche Regel‘ bekannt. Wie aber erkennt die Synapse, dass sie genau zum richtigen Zeitpunkt aktiv war? Wir konnten vor Kurzem zeigen, dass drei verschiedene Signale zusammenfallen müssen, um das Signal zur Verstärkung der Synapse auszulösen (Abbildung 3): Erstens muss der Spine durch die Aktivität von AMPA-Rezeptoren depolarisiert sein, was nur 10-20 ms nach dem präsynaptischen Aktionspotenzial der Fall ist. Zweitens muss ein postsynaptisches Aktionspotenzial den Dendriten depolarisieren. Drittens müssen NMDA-Rezeptoren in der Synapse durch Glutamat aktiviert worden sein. Obwohl diese NMDA-Rezeptoren letztendlich für den starken Kalziumeinstrom verantwort-

lich sind, der die intrazelluläre Potenzierungsmechanik auslöst, regulieren die viel schnelleren AMPA-Rezeptoren das genaue zeitliche Fenster, in dem dieser Einstrom stattfinden kann (Holbro et al. 2010). Es wird nun klar, dass Spines darauf optimiert sind, Koinzidenz von prä- und postsynaptischer Aktivität mit hoher zeitlicher Genauigkeit (wenige tausendstel Sekunden) zu detektieren, dementsprechend kalziumabhängige Enzyme zu aktivieren und diese aktivierten Enzyme auch noch in unmittelbarer Nähe zur eigentlichen Synapse festzuhalten (Zhang et al. 2008; Oertner 2009). Da die Geometrie von Spines sehr variabel ist und sowohl Diffusionsprozesse als auch den Eingangswiderstand von Synapsen beeinflusst, ist zu vermuten, dass jede Synapse ihre eigene Potenzierungsschwelle hat.

Für sich allein genommen führt die Hebbsche Regel zu gewissen logischen Problemen, weil sie einen selbstverstärkenden Mechanismus enthält: Starke Synapsen sind mit größerer Wahrscheinlichkeit an der Auslösung postsynaptischer Akti-

onspotenziale beteiligt und sollten daher immer weiter verstärkt werden. Die Natur hat jedoch selbstverständlich auch Mechanismen entwickelt, um Synapsen wieder abzuschwächen. Einer dieser Mechanismen ist die synaptische Depression nach Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren (mGluR-LTD). Faszinierenderweise ist diese ‚synaptische Notbremse‘ tatsächlich nur in den größten Spines mit den stärksten Synapsen vorhanden, wirkt dort also dem Hebbschen Mechanismus entgegen. Wir konnten zeigen, dass ihre Funktion mit dem Endoplasmatischen Retikulum in Spines zusammenhängt, das nach wiederholter Aktivierung von mGluR-Rezeptoren große Mengen von Kalzium freisetzt (Holbro et al. 2009). Durch diese Experimente wurde klar, dass selbst unmittelbar benachbarte Synapsen auf demselben Dendriten völlig unterschiedliche Formen von Plastizität ausprägen können.

Abschließend möchten wir betonen, dass der ‚typische Spine‘ ein eher theoretisches Konstrukt ist. Spines sind vor allem deshalb interessant, weil sie individuell stark

Visit us in Göttingen and discover...

The leading tools in neuroscience research

At MBF, we are dedicated to providing you with the most comprehensive microscopy image analysis solutions and the best support in the industry. We invite you to view our latest product offerings, including our new multi-channel confocal stereology system.

NeuroLucida® > Neuroanatomical Analysis

Stereo Investigator® > Unbiased Stereology

AutoNeuron® > Automated Neuron Tracing

Virtual Slice™ > Full-Slide Imaging



MicroBrightField Europe e.K.

web www.mbfbioscience.com | email info@mbfbioscience.com | phone +49 (0)391 732 6989

Providing solutions to neuroscience researchers for over 18 years



unterschiedliche Eigenschaften haben, die in Wechselwirkung mit der Funktion und Stabilität ihrer Synapse stehen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass menschliche Erbkrankheiten, die zu schweren geistigen Behinderungen führen, häufig mit einer Veränderung der Spine-Morphologie verbunden sind (Irwin et al. 2000). Die Untersuchung biochemischer Signalketten in einzelnen Spines ‚in situ‘ ist immer noch eine technische Herausforderung, aber durch moderne Mikroskopie-Methoden und genetisch codierte Indikatoren immer besser möglich. Ein Heiliger Gral der Neurobiologie, Gedächtnisspuren im Gehirn sichtbar zu machen, rückt dadurch in greifbare Nähe (Xu et al. 2009). Ein genaues Verständnis der Regulation individueller Synapsen könnte erklären, wie die ‚Verdrahtung‘ des Gehirns im Laufe der Individualentwicklung immer weiter optimiert wird, und wie wir trotzdem bestimmte Erinnerungen über Jahre speichern können.

Literatur

- Araya, R., Jiang, J., Eisenthal, K.B. und Yuste, R. (2006): The spine neck filters membrane potentials. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 17961-17966.
- Bloodgood, B.L. und Sabatini, B.L. (2007): Ca²⁺ signaling in dendritic spines. *Curr Opin Neurobiol* 17: 345-351.
- Denk, W. und Horstmann, H. (2004): Serial block-face scanning electron microscopy to reconstruct three-dimensional tissue nanostructure. *PLoS Biol* 2: e329.
- Fischer, M., Kaech, S., Knutti, D. und Matus, A. (1998): Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron* 20: 847-854.
- Gray, N.W., Weimer, R.M., Bureau, I. und Svoboda, K. (2006): Rapid redistribution of synaptic PSD-95 in the neocortex *in vivo*. *PLoS Biol* 4: e370.
- Grunditz, A., Holbro, N., Tian, L., Zuo, Y. und Oertner, T.G. (2008): Spine neck plasticity controls postsynaptic calcium signals through electrical compartmentalization. *J Neurosci* 28: 13457-13466.
- Harris, K.M. und Stevens, J.K. (1989): Dendritic spines of CA 1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J Neurosci* 9: 2982-2997.
- Holbro, N., Grunditz, A. und Oertner, T.G. (2009): Differential distribution of endoplasmic reticulum controls metabotropic signaling and plasticity at hippocampal synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 15055-15060.
- Holbro, N., Grunditz, A., Wiegert, J.S. und Oertner, T.G. (2010): AMPA receptors gate spine Ca²⁺ transients and spike-timing-dependent potentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 15975-15980.
- Holtmaat, A.J., Trachtenberg, J.T., Wilbrecht, L., Shepherd, G.M., Zhang, X., Knott, G.W. und Svoboda, K. (2005): Transient and persistent dendritic spines in the neocortex *in vivo*. *Neuron* 45: 279-291.
- Irwin, S.A., Galvez, R. und Greenough, W.T. (2000): Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex* 10: 1038-1044.
- Lee, S.J., Escobedo-Lozoya, Y., Szatmari, E.M. und Yasuda, R. (2009): Activation of CaMKII in single dendritic spines during long-term potentiation. *Nature* 458: 299-304.
- Matsuzaki, M., Honkura, N., Ellis-Davies, G.C. und Kasai, H. (2004): Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429: 761-766.
- Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G.C., Nemoto, T., Miyashita, Y., Iino, M. und Kasai, H. (2001): Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptor expression in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nat Neurosci* 4: 1086-1092.
- Oertner, T.G. (2002): Functional imaging of single synapses in brain slices. *Exp Physiol* 87: 733-736.
- Oertner, T.G. (2009): How do synapses measure milliseconds? *Front Comput Neurosci* 3: 7.
- Palmer, L.M. und Stuart, G.J. (2009): Membrane potential changes in dendritic spines during action potentials and synaptic input. *J Neurosci* 29: 6897-6903.
- Segev, I. und Rall, W. (1988): Computational study of an excitable dendritic spine. *J Neurophysiol* 60: 499-523.
- Svoboda, K., Tank, D.W. und Denk, W. (1996): Direct measurement of coupling between dendritic spines and shafts. *Science* 272: 716-719.
- Xu, T., Yu, X., Perlik, A.J., Tobin, W.F., Zweig, J.A., Tennant, K., Jones, T. und Zuo, Y. (2009): Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature* 462: 915-919.
- Yasumatsu, N., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Noguchi, J. und Kasai, H. (2008): Principles of long-term dynamics of dendritic spines. *J Neurosci* 28: 13592-13608.
- Zhang, Y.P., Holbro, N. und Oertner, T.G. (2008): Optical induction of plasticity at single synapses reveals input-specific accumulation of alphaCaMKII. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 12039-12044.

2000-2001 Postdoc-Stipendium der Swartz Initiative for Computational Neuroscience. Sonstiges: Mitglied des Lehrkörpers für den Sommerkurs „Neurobiology“ am Marine Biological Laboratory in Woods Hole, MA, USA (2005-2008); Mitglied im Editorial Board von *Frontiers in Cellular Neuroscience* und *Frontiers in Synaptic Neuroscience* (seit 2007).

Dr. J. Simon Wiegert: 2000-2005 Studium der Biologie an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. 2005-2009 Promotion am Interdisziplinären Zentrum für Neurowissenschaften, Heidelberg. Seit 2009 Postdoc am Friedrich-Miescher-Institut (FMI) der Novartis Forschungsförderung in Basel, Schweiz. Seit 2010 Marie-Curie-Stipendiat des FP7-Programms der EU.

Korrespondenzadresse

Thomas G. Oertner, J. Simon Wiegert
Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research
 Maulbeerstrasse 66
 CH-4058 Basel
 Tel.: +41 61 697 8273
 E-Mail: thomas.oertner@fmi.ch
simon.wiegert@fmi.ch

Kurzbiografien

Dr. Thomas G. Oertner: 1992-1997 Studium der Biologie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und der University of Edinburgh, Schottland. 1997-2000: Promotion am Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft, Tübingen. 2000-2003: Postdoc am Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA. 2003-2009: Nachwuchsgruppenleiter am Friedrich-Miescher-Institut (FMI) der Novartis Forschungsförderung in Basel. Seit 2009 Senior Scientist am FMI in Basel. Stipendien: 1997-99 Mitglied des Graduiertenkollegs Neurobiologie der Universität Tübingen;



Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

▶ Warum machen so wenig Frauen Karriere an der Uni?



Neu!

1. Aufl. 2011, 384 S., 69 Abb., geb.
€ (D) 24,95 / € (A) 25,65 / CHF 33,50
ISBN 978-3-8274-2431-0

Birgit Piechulla **Professorin und Mutter – wie geht das?**

Der Anteil der Frauen, die studieren, liegt an deutschsprachigen Hochschulen bei knapp 50 Prozent. Der Anteil der Frauen, die eine Hochschulprofessur erlangen, liegt im unteren zweistelligen Bereich; der Anteil der Frauen, die zudem noch Kinder bekommen und betreuen, liegt im einstelligen Bereich. Woher rührt diese Diskrepanz? Fehlt es an (Lebens-) Vorbildern, die zeigen, wie es gelingen kann, in der Zeit der intensiven Forschung und Bewerbungen genügend Zeit für die Familie aufzubringen?

In diesem Buch berichten 28 Frauen, die diesen doppelten Weg gegangen sind, wie sie es gemeistert haben, Familie und Professur „unter einen Hut“ zu bekommen. Als Besonderheit kommen auch Ehemänner oder Lebenspartner und Kinder mit ihrer Sichtweise zu diesem Lebens-Spagat zu Wort. Als direkt Beteiligte müssen sie den Lebensweg Hochschulkarriere der Partnerin und Mutter mit tragen und mit leben. Mit ihren lebendigen Erzählungen und sehr nützlichen Tipps zeigen die Beiträge, wie es gelingen kann, Hochschulkarriere und Familie zu vereinen.

▶ Angeber haben mehr vom Leben, oder ... ?



Neu!

1. Aufl. 2011, 240 S., kart.
€ (D) 12,95 /
€ (A) 13,31 / CHF 17,50
ISBN 978-3-8274-2807-3

Matthias Uhl / Eckart Voland **Angeber haben mehr vom Leben**

Platzhirsche und Partylöwen, eitle Pfauen und arrogante Snobs: Was treibt sie um? Wen wollen sie beeindrucken? Haben Angeber etwa mehr vom Leben? Und was hat das alles mit Evolution zu tun? In diesem ebenso aufschlussreichen wie unterhaltsamen Buch geht es um Selbstdarsteller und Egoisten, um Protzer und Prahler, um Macht und Moral – bei Menschen wie bei Tieren. Mit zahlreichen Beispielen und in klarer Sprache machen die Autoren deutlich, wie die Übertreibung auf die Welt gekommen ist. Und sie beschreiben die Konzepte und Theorien, mit denen Biologen und Evolutionspsychologen Angeberei, Extravaganz und Show erklären.

▶ Tipps für das (Über)Leben an der Universität



Neu!

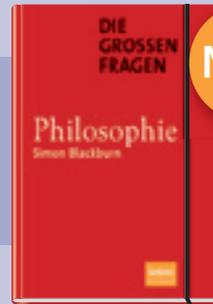
1. Aufl. 2011, 220 S., kart.
€ (D) 14,95 /
€ (A) 15,37 / CHF 20,50
ISBN 978-3-8274-2755-7

Axel Brennicke **Wollen Sie wirklich Wissenschaftler werden?**

Sie wollen Wissenschaftler werden. Wollen Sie das wirklich? Die große Warnung von Seiten des Autors: Ziehen Sie „Wissenschaft“ als Beruf nur als Berufung in Betracht. Denken Sie über eine Zukunft in Labor und Forschung nur nach, wenn es gar nicht anders geht. Nur wenn Sie sich getrieben fühlen, Wissenschaft zu machen. Nur wenn es das ist, was Sie wirklich wollen, und wenn nichts anderes infrage kommt ... Und wenn Sie noch ein paar Tipps fürs Studium und für Ihren Weg als Wissenschaftler suchen, dann lesen Sie dieses Buch.

DIE GROSSEN FRAGEN

▶ Die großen Fragen – eine neue Reihe zu den bedeutendsten Fragestellungen und Herausforderungen verschiedener Wissenschaftsdisziplinen

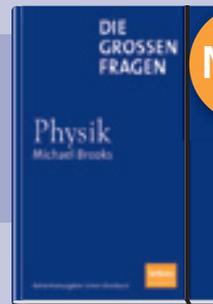


Neu!

Simon Blackburn
Die großen Fragen – Philosophie
1. Aufl. 2011, 208 S., 17 Abb., geb.
€ (D) 19,95 / € (A) 20,50 / CHF 29,-
ISBN 978-3-8274-2619-2

Aus dem Inhalt:

- Was ist das Wesen des Menschen?
- Ist der Mensch frei?
- Bin ich ein vernunftbegabtes Tier?
- Können Maschinen denken?
- Wozu gut sein?
- Ist alles relativ?
- Was füllt den Raum aus?
- Brauchen wir einen Gott?
- Müssen wir den Tod fürchten?



Neu!

Michael Brooks
Die großen Fragen – Physik
1. Aufl. 2011, 208 S., 30 Abb., geb.
€ (D) 19,95 / € (A) 20,50 / CHF 29,-
ISBN 978-3-8274-2621-5

Aus dem Inhalt:

- Wozu ist Physik da?
- Was ist Zeit?
- Sind feste Stoffe wirklich fest?
- Ist letztlich alles Zufall?
- Was ist Gottes Teilchen?
- Können wir durch die Zeit reisen?
- Ist Chaos gleich Katastrophe?
- Was ist Licht?
- Warum gibt es überhaupt etwas?
- Leben wir in einer Simulation?

Die Bände erscheinen im schicken Moleskine-Notizbuch-Look!

Erhältlich in jeder Buchhandlung oder direkt beim Verlag:

- ▶ unter www.spektrum-verlag.de
- ▶ per E-Mail: SDC-bookorder@springer.com
- ▶ telefonisch: + 49 6221 345-0
- ▶ per Fax: + 49 6221 345-4229
- ▶ per Post: Springer Verlag Heidelberg
Kundenservice Bücher • Haberstrasse 7 • D- 69126 Heidelberg

Alle Preise zzgl. Versandkosten (D: € 3,50 / A: € 3,90 / CH: SFR 6,20, jeweils pro Lieferung). Sämtliche Preise inkl. Mehrwertsteuer. Preise unter Vorbehalt. Der € (A)-Preis ist uns vom dortigen Importeur als Mindestpreis genannt worden. Der sFr-Preis ist eine unverbindliche Preisempfehlung.

