

bild der Wissenschaft

Themenheft

Power fürs Hirn Was Stimulanzen wirklich leisten

Umfrage

20 Prozent der
Chirurgen dopen
ihr Gehirn

Militär

Pillen gegen
Kampfmüdigkeit

Gert Mittring

Der Mann, der
Computer besiegt

Hirndoping-Fans

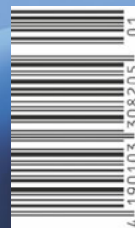
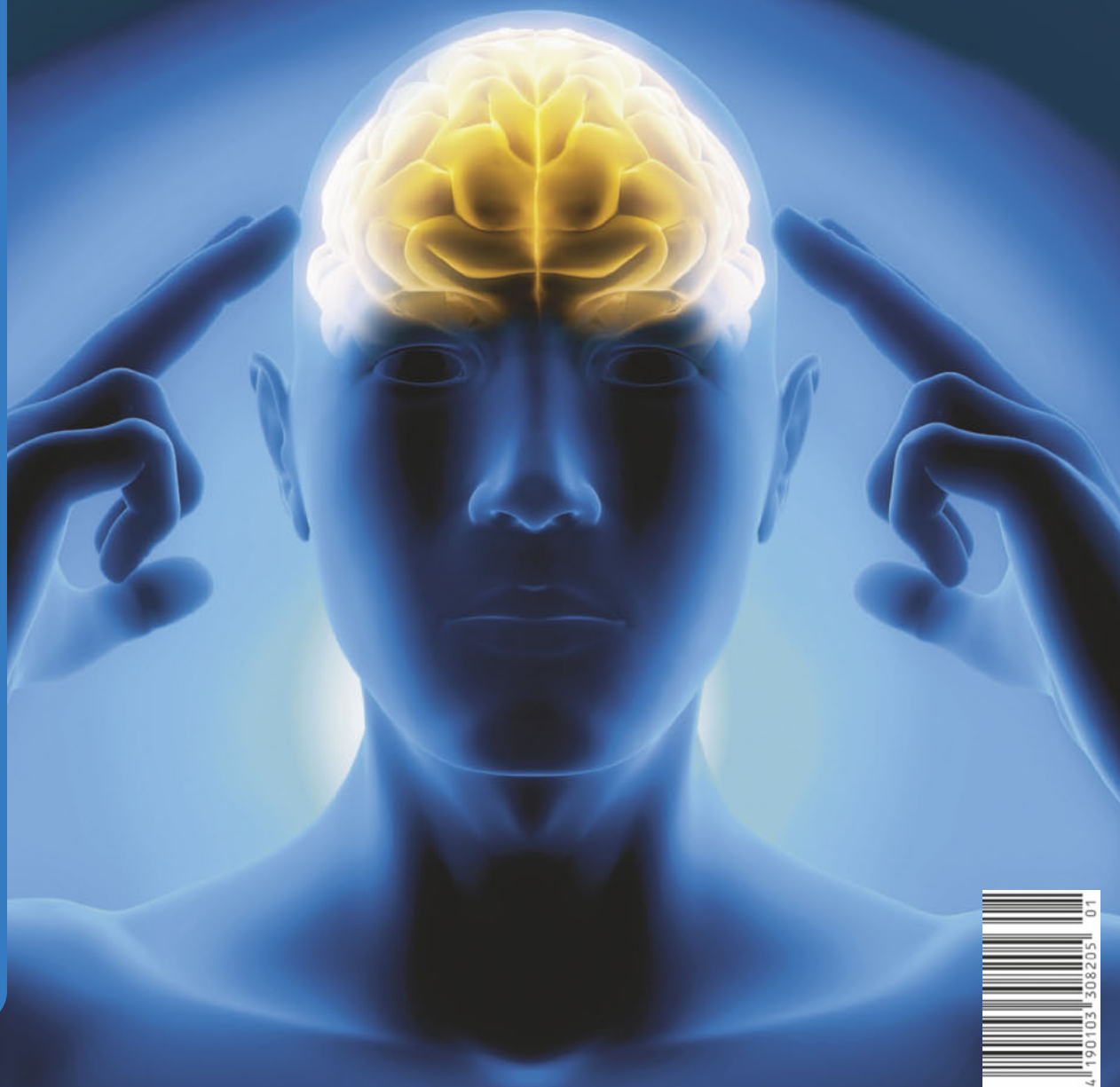
Im Internet finden
sie ihresgleichen

Gedankenlesen

Hirnforschung bei
Kriminellen

Schreckliche Erinnerungen

Helfen neue
Wirkstoffe beim
Vergessen?





Kompakt

- ▶ Wissenschaftler statt Nervenzellen mit lichtempfindlichen Molekülen aus und steuern mit farbigem Licht das Verhalten von Versuchstieren.
- ▶ So lässt sich bei Mäusen die Motivation verbessern, eine Aufgabe zu lösen.
- ▶ Tieren können auch falsche Erinnerungen eingepflanzt werden.

Bunter denken

Mit farbigem Licht können Wissenschaftler die Aktivität von gentechnisch veränderten Nervenzellen steuern. So lässt sich das Gedächtnis besser verstehen – und beeinflussen.

Simon Wiegert vom Institut für Synaptische Physiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf untersucht am Zwei-Photonen-Mikroskop Hirnzellen einer Ratte. In diese Nervenzellen wurde gentechnisch ein Molekül eingebaut, das leuchtet, wenn Kalzium in die Zelle einströmt – so zeigt es an, wenn die Zelle aktiv ist.

Alle Fotos: Ronald Frommann für blick&rew

Blaue Lichtblitze schalten Nervenzellen im Gehirn an. Gelbes Licht bremsst die Aktivität. Und grünes Licht zeigt, wo Neuronen gerade aktiv sind. Science-Fiction? Keineswegs. In vielen Labors steuern Forscher heute schon das Verhalten von Fadenwürmern, Fruchtfliegen oder Mäusen mit einer solchen Lichtorgel. Sie pflanzen dafür mit gentechnischen Verfahren lichtempfindliche Moleküle in bestimmte Nervenzellen ein und können dann mit verschiedenfarbigem Licht beeinflussen, was die Tiere tun oder auch, woran sie sich erinnern.

Ob sich künftig das menschliche Denken mit solchen Lichtschaltern kontrollieren lassen wird, und ob Lichtblitze im Hirn gar als Neuroenhancement die Denkleistung steigern können, ist ungewiss. Doch einige Pioniere der sogenannten Optogenetik sehen solche Perspektiven als schlüssige Fortsetzung der heutigen Versuche an. Schon als sich 2007 die ersten optogenetisch veränderten Fadenwür-

mer im blauen Licht krümmten, schrieben die Neurowissenschaftler Michael Häusser und Spencer Smith vom College der Universität London: „Unsere neue Herrschaft über die neuronalen Schaltkreise mittels Licht mag uns am Ende erlauben, unsere Gehirne zu beherrschen – und das Verhalten.“ Zudem prophezeiten sie Therapien für Patienten, die an Epilepsie und Parkinson leiden. Seitdem sind Forscher weltweit auf der Suche nach neuen Lichtschalter-Molekülen, und verfeinern die Kombination aus optischen und genetischen Methoden, mit denen sich neuronale Netzwerke und damit Denken und Verhalten kontrollieren lassen.

Live und in Farbe

Das Verhalten von durchsichtigen Fadenwürmern können Forscher beeinflussen, indem sie die Würmer einfach mit der passenden Lichtfarbe beleuchten, nachdem sie lichtempfindliche Moleküle in sie

eingebaut haben. Doch der Schädel von Mäusen ist nicht transparent. Forscher schicken das lenkende Licht daher über feine Glasfaserkabel ins Hirn. Das dafür nötige Kopfteil ist so klein, dass die Tiere damit frei herumlaufen können.

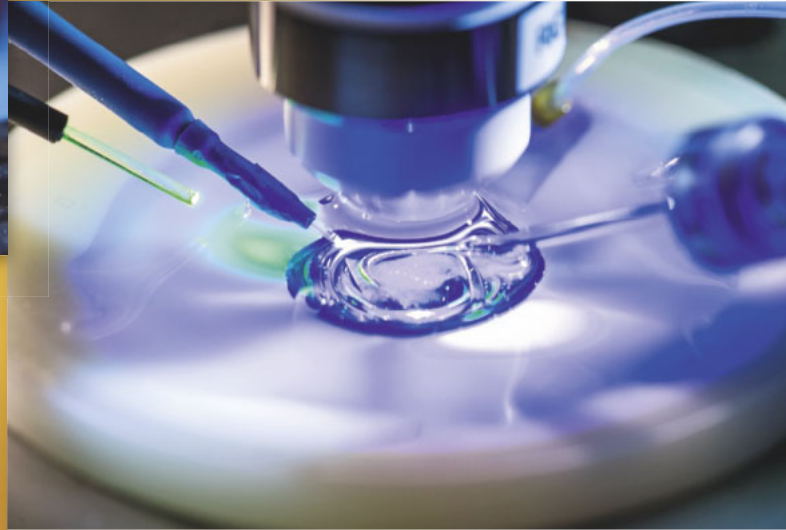
Je nachdem, welche Gehirnzellen mit Lichtschaltern versehen werden, lassen sich ganz unterschiedliche Effekte erzielen: Wenn beispielsweise Nervenzellen manipuliert wurden, die Bewegungen steuern, und nur eine Hirnhälfte beleuchtet wird, laufen die Mäuse im Kreis. Werden andere Schaltkreise im Gehirn aktiviert, lässt sich depressives Verhalten erzeugen – oder im Gegenteil die Motivation erhöhen, aus einer bedrohlichen Situation, etwa einem Wasserbecken, zu entkommen. Auch das Gedächtnis von Mäusen ist mit den Mitteln der Optogenetik beeinflussbar.

Mit Lichtschaltern im Hirn – wenn sie denn eines Tages für Menschen verfügbar sein sollten – dem schwächelnden Ge-





Ein hauchdünner Hirnschnitt, der rund 30 000 Nervenzellen enthält, wird durch farbiges Licht stimuliert. Zugleich messen Forscher mit einer Elektrode (unten) die elektrische Aktivität der Zellen.



Thomas Oertner, Direktor des Instituts für Synaptische Physiologie in Hamburg-Eppendorf, justiert den Laserstrahl, mit dem sich lichtempfindliche Moleküle in Nervenzellen gezielt anregen lassen.



dächtnis auf die Sprünge zu helfen, mag manchem als reizvolle Idee erscheinen: Einfach einen Knopf drücken, und schon erinnert man sich problemlos an die Namen entfernter Bekannter, weiß wieder, wo man Brille und Hausschlüssel hingelagt hat oder an welchem Datum die Cousine ihren Geburtstag feiert. Doch wer mit solchen Visionen liebäugelt, gerät ins Grübeln, wenn er von den Mäusen hört, mit deren Gedächtnis ein Wissenschaftlerteam um Susumu Tonegawa vom Massachusetts Institute of Technology experimentierte. Die Tiere erinnerten sich anschließend bestens – allerdings an Dinge, die sie so nie erlebt hatten.

Gefälschte Erinnerung

Die Forscher ließen die Mäuse zunächst in einem gewöhnlichen Käfig herumlaufen. Sie hatten Nervenzellen im Hippocampus der Tiere – einer wichtigen Schaltstelle für das Gedächtnis – so verändert, dass diese lichtempfindliche Kanal-moleküle produzierten, während sie eine Erinnerung an den Ort aufbauten. Anschließend setzten die Forscher die Mäuse in einen zweiten Käfig, der anders

aussah und eine weit weniger angenehme Umgebung bot: Die Tiere wurden dort mit leichten Elektroschocks an den Pfoten traktiert. Zugleich lenkten die Forscher blaues Licht in den Hippocampus. Dadurch wurden ausschließlich die Nervenzellen stimuliert, die beim Erkunden des ersten, ungefährlichen Käfigs aktiv gewesen waren – denn nur diese hatten Lichtschaltermoleküle produziert. Für die Mäuse war von nun an klar: Wenn diese Zellen aktiv sind, wird es fies an den Füßen. Von nun an „erinnerten“ sie sich an die schmerzhaft Erfahrung und erstarrten jedes Mal furchtsam, sobald sie in den ersten – harmlosen – Käfig gesetzt wurden. Sie hatten sich die schlechte Erfahrung genau eingepägt, verbanden sie aber mit dem falschen Ort.

Ein wenig gruselig mutet das schon an. Zumal, wenn bei einer Berliner Tagung zur Optogenetik 2012 angekündigt wurde, neue Entwicklungen würden es bald ermöglichen, ein Nervensystem so zu kontrollieren, „wie man einen Hund an der Leine führt“.

Thomas Oertner, Direktor des Instituts für Synaptische Physiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,

versichert jedoch: „Niemand muss befürchten, dass die Optogenetik künftig dazu dienen könnte, hinterrücks das Denken und die Erinnerungen von Menschen zu manipulieren oder das Gedächtnis auszulesen.“ Er betont, wie aufwendig ein solcher Eingriff wäre: „Die Prozedur ist ja nicht so nichtinvasiv, wie man immer sagt: Zunächst müssten mit Viren die Gene für lichtempfindliche Kanal-moleküle in die Hirnzellen eingeschleust werden. Dann müsste man dem betreffenden Menschen Lichtleiter ins Gehirn

implantieren, um die Zellen steuern zu können. Das wäre eine größere Operation. Völlig undenkbar, dass so etwas heimlich gemacht werden könnte.“

Für die Erforschung des Gedächtnisses aber bietet die Optogenetik ungeahnte Möglichkeiten. „Mich interessieren Synapsen, also die Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen. Wenn man versteht, wie sich Synapsen langfristig benehmen, versteht man die Grundlage des Gedächtnisses.“ Bisher hat man diese Vorgänge vor allem elektrophysiologisch unter-

sucht. „Aber das klappt nur für kurze Zeit – was man da Langzeitversuche nennt, dauert vielleicht eine Stunde, dann sterben die Zellen“, berichtet Oertner. „Das ist für Gedächtnisprozesse keine sehr beeindruckende Zeit. Mit optogenetischen Verfahren dagegen kann man Versuche machen, die Stunden oder Tage dauern.“

Für die Mechanismen des Gedächtnisses sei das sehr viel aufschlussreicher. Oertner vermutet aufgrund seiner Experimente, dass eine langgehegte Lieblingsidee der Gedächtnisforscher falsch ist. „Die Vorstellung, dass Erinnerungen gespeichert werden, weil sich bestimmte häufig genutzte Synapsen allmählich verstärken, bezweifle ich inzwischen stark.“ Entscheidend sei eher die Lebensdauer: Wenig genutzte Synapsen verschwinden, häufig genutzte bleiben erhalten. Das wäre dann ein digitaler Speicher, nicht wie bisher angenommen ein analoger.

Oertner arbeitet an neuartigen, sehr empfindlichen Kanal-molekülen, mit denen man Nervenzellen gezielt abschalten kann. „Die Hemmung von Nervenzellen ist mindestens so interessant wie die Akti-

Wie die Lichtschalter im Hirn funktionieren

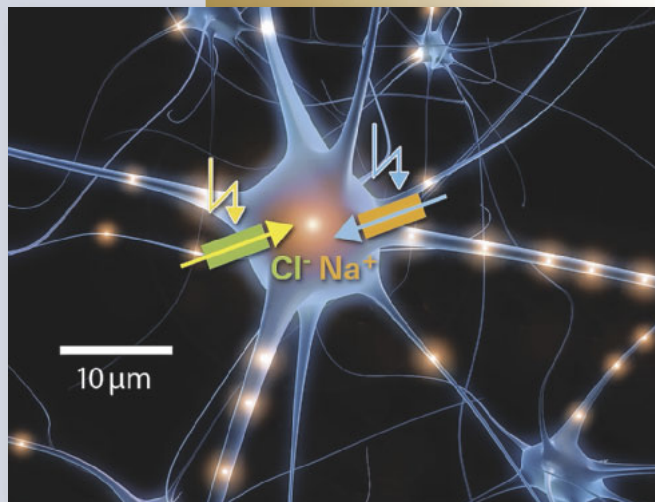
Lichtempfindliche Moleküle gibt es in der Natur zur Genüge. Unser Sehvermögen beruht auf einem solchen Stoff, dem Sehpurpur (Rhodopsin). Wenn der Sehpurpur Lichtteilchen (Photonen) absorbiert, ändert sich seine Gestalt. Das setzt eine Reihe biochemischer Prozesse in Gang, die letztlich dazu führen, dass ein elektrisches Signal ans Gehirn weitergeleitet wird.

Doch auch augenlose Organismen wie Bakterien und Algen besitzen lichtempfindliche Moleküle, die mit unserem Sehpurpur verwandt sind. Beispielsweise bestimmen sogenannte Kanalrhodopsine die Bewegungen der Süßwasseralge *Clamydomonas reinhardtii*: Ist es dämmerig, schwimmt der Einzeller zum Licht hin, wird es heller, strebt er von der Lichtquelle weg. Das Kanalrhodopsin bildet eine Art Schleuse in der Zellwand, die sich öffnet, sobald das Molekül von blauem Licht getroffen wird. Durch diese Öffnung strömen dann positiv geladene Ionen in die Zelle.

Forscher um Karl Deisseroth von der Universität Stanford bauten das Gen für die Lichtschranke in Nervenzellen ein. Diese stellten daraufhin das Kanalrhodopsin her und integrierten es in ihre Zellwand. Bestrahlt man eine solche Nervenzelle mit blauem Licht, strömen positiv geladene Natriumionen hinein. Damit gerät die Zelle aus ihrem Ruhezustand, in dem das Zellinnere gegenüber der Außenseite negativ geladen ist. Der Ladungsunterschied an der Zellmembran verschwindet – Fachleute sprechen davon, dass die Zelle depolarisiert wird. So entsteht ein elektrisches Signal, das an andere Nervenzellen weitergeleitet wird.

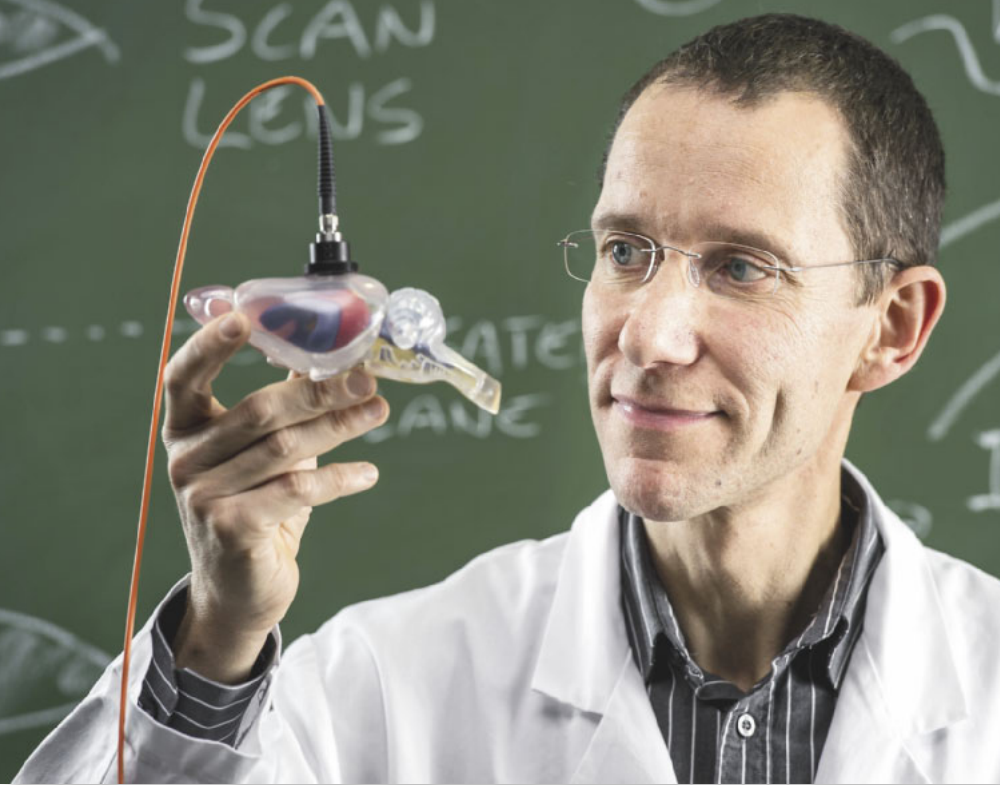
Damit sich die Aktivität der Nervenzellen steuern lässt, werden Stoppschalter benötigt. Hier machen sich Kanal-moleküle nützlich, die aus Bakterien stammen und die ebenfalls mit gentechnischen Methoden in Nervenzellen eingebaut werden. Sie reagieren auf gelbes Licht und pumpen negativ geladene Chlorid-Ionen in die Zellen. Damit wird die Erregung genauso prompt wieder beendet, wie sie angeschaltet wurde. Wieder andere gentechnisch eingeschleuste Moleküle teilen den Forschern mit, wie gut das Experiment funktioniert: Sie fluoreszieren grün, wenn eine Nervenzelle erregt ist.

Mit diesem farnefrohen Werkzeug lassen sich Zellen nach Belieben an- und ausknipsen, und zugleich können die Wissenschaftler verfolgen, was in den Zellen passiert.



böhr-Grafik; Illustration: S. Kaulitzki/Thinkstock; Quelle: MPG

So funktioniert eine Nervenzelle mit eingebauten „Lichtschaltern“: Blaues Licht veranlasst das Molekül Kanalrhodopsin 2 (orangefarben), den Kanal zu öffnen. Positiv geladene Natrium-Ionen strömen ein, und das Neuron wird „angeschaltet“. Leuchtet gelbes Licht auf, pumpt ein anderes Molekül, Halorhodopsin (grün), negativ geladene Chlorid-Ionen in die Zelle, die auf diese Weise wieder „ausgeschaltet“ wird.



Thomas Oertner demonstriert an einem fünffach vergrößerten Modell des Rattengehirns, wie eine Lichtfaser auf dem Hippocampus (rot) ausgerichtet wird.

vierung“, betont er. Indem man bestimmte Zellen oder Netzwerke im Gehirn sehr präzise blockiert und beobachtet, welche Funktionen dann ausfallen, erkennt man, wofür die betreffenden Nervenzellen zuständig sind.

Damit folgt Oertner einem ganz klassischen Erkenntnisweg der Hirnforschung: Schon im 19. Jahrhundert stellten Ärzte fest, dass Verletzungen des Gehirns – Läsionen – mit ganz bestimmten Ausfallerscheinungen einhergehen, je nachdem, in welcher Region Hirngewebe zerstört ist. So beschrieb der Arzt Paul Broca 1861 ein später nach ihm benanntes Hirnareal, das für das Sprechen unentbehrlich ist.

Bei einem seiner Patienten, der nach einem Schlaganfall nur noch „Tan“ sagen konnte, war diese Region in der vorderen linken Hirnhälfte geschädigt, wie sich nach dem Tod herausstellte. „Mit optogenetischen Verfahren können wir ungleich genauer Regionen oder Netzwerke im Gehirn hemmen als durch Läsionen“, erläutert Oertner. Nicht zuletzt würden dabei viele Tierversuche eingespart. „Denn jedes Tier ist ja quasi seine eigene Kontrolle – wenn die Zellen nicht mehr gehemmt werden, kehrt die Funktion zurück.“ Mit anderen Worten: Licht aus – und alles ist wieder normal.

Über die Grundlagenforschung hinaus hat Oertner auch medizinische Anwen-

dungen im Sinn, zum Beispiel für Epileptiker. Meist lassen sich deren Anfälle zwar mit Medikamenten kontrollieren. Wenn nicht, bleibt oft nur eine Operation. „Es wäre fantastisch, wenn der Patient stattdessen das Hirnareal, von dem der Anfall ausgeht, mit Licht hemmen könnte“, sagt Oertner. „Mit einem optogenetischen Inhibitor ließe sich das betreffende Gebiet einfach ausschalten.“

Glasfaser ins Gehirn

Da Patienten normalerweise merken, wenn sich ein Anfall anbahnt, könnten sie dann diesen Aus-Schalter über eine Glasfaser ins Hirn ganz gezielt betätigen. Noch ist die Forschung nicht so weit. Doch Oertner ist überzeugt, dass diese Therapie funktionieren könnte. Ob es für Patienten nicht eine erhebliche Hemmschwelle bedeuten würde, wenn sie dafür ihre Hirnzellen gentechnisch verändern lassen müssten? „Sicher“, räumt der Forscher ein, „das klingt jetzt nach Frankenstein. Aber ehe ich mir ein Stück Hirngewebe herauschneiden lasse, würde ich es mit einem optogenetischen Verfahren versuchen. Operieren kann man dann ja immer noch, wenn’s nicht funktioniert.“

Doch bei aller Begeisterung für die Optogenetik – ohne Not würde Oertner keine solchen Eingriffe an seinem Gehirn vornehmen lassen, etwa um sein Ge-

dächtnis zu verbessern. „Man muss bedenken, dass der Einbau fremder Gene eine erhebliche Belastung für die Zellen darstellt“, sagt er. Es könne durchaus sein, dass sich deren Lebensdauer dadurch verkürzt. Und das wäre ein beträchtlicher Nachteil. Denn die Nervenzellen des Gehirns werden nicht laufend ersetzt wie andere Körperzellen, sondern müssen 80 Jahre und länger funktionsfähig bleiben.

Medizinhistorikerin Sabine Schleiermacher von der Berliner Charité äußert grundsätzliche ethische Bedenken gegen optogenetische Eingriffe, die irreversible Veränderungen im Gehirn verursachen – reichen diese doch über das rein Physische hinaus in den Bereich der Persönlichkeit. „Solche Eingriffe sind meines Erachtens unvereinbar mit der Deklaration von Helsinki, die verlangt, bei medizinischen Experimenten die Auswirkungen auf die physische, mentale und soziale Integrität so gering wie möglich zu halten“, sagt Schleiermacher.

Doch auch ohne solche Eingriffe ins menschliche Hirn könne sein Forschungsgebiet helfen, das Denkvermögen zu steigern, sagt Thomas Oertner: „Optogenetische Experimente tragen viel dazu bei, dass wir die Arbeitsweise des Gehirns besser verstehen. Das könnte helfen, Medikamente zu entwickeln, die das Gedächtnis und andere Leistungen des Gehirns verbessern.“ **WR**

Mehr zum Thema

LESEN

Dieses Fachbuch informiert umfassend und auf dem neuesten Stand (auf Englisch): Peter Hegemann, Stephan Siegrist (Hrsg.) **Optogenetics** De Gruyter, Berlin 2013, € 59,90

INTERNET

Aktueller Fachartikel zu künstlichen Erinnerungen: Steve Ramirez et al. **Creating a false memory in the hippocampus** In: Science (2013) Band 341, Seite 387–391 DOI: 10.1126/science.1239073