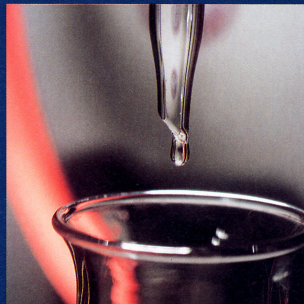
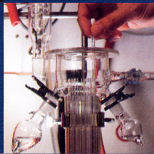




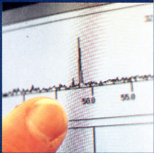
VolkswagenStiftung

Impulse für die Wissenschaft
Aus der Arbeit der VolkswagenStiftung

Wir stiften Wissen



2001



VolkswagenStiftung

11-11

File Edit View Help

Analysis
Display
Application
Image Filter
Display
View
File Filter
Filter
LCT
System
Test

Apply
OK
Cancel
Help

Analysis

Analysis 1 of 1000000

OK

Kleiner Spine mit großer Wirkung

Neurowissenschaften zwischen Grundlagenforschung und Therapie

Unser Gehirn arbeitet bekanntlich schneller und besser als jeder Computer, nicht zuletzt deshalb, weil es zeitlebens zu kreativen Leistungen fähig ist. Neurowissenschaftler gehen davon aus, dass unsere 100 Milliarden Nervenzellen die schier unendliche Informationsflut nur durch strukturelle Veränderungen bewältigen können. Eine wichtige Rolle spielen dabei die „dendritischen Spines“, deren Funktion noch weitgehend unbekannt ist. Mal sind sie kugelförmig, mal spindelförmig, dann wieder verschwinden sie ganz – nur um an anderer Stelle erneut auszusprießen. Zwei deutsche und eine israelische Arbeitsgruppe wollen gemeinsam dem Geheimnis dieser Verwandlungskünstler auf die Schliche kommen; gefördert wird die grenzüberschreitende Kooperation von der VolkswagenStiftung im Rahmen ihres Forschungsschwerpunkts „Dynamik und Adaptivität neuronaler Systeme – Integrative Ansätze zur Analyse kognitiver Prozesse“.

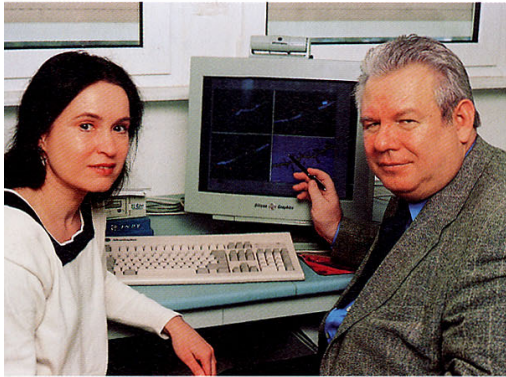
Was die Wissenschaftler heute brandaktuell umtreibt, hat seine Spuren in der Vergangenheit und in Südeuropa (siehe auch Kasten rechts unten). Der Italiener Camillo Golgi war ein detailversessener Pathologe. Ihn interessierte das Innere des Gehirns und damit zu Anfang des vergangenen Jahrhunderts vor allem das, was man gerade eben noch mit dem Lichtmikroskop erkennen konnte. Vieles ließ sich beschreiben und einordnen, anderes gab Rätsel auf. Diese winzigen „Antennen“ an den Fortsätzen der Nervenzellen etwa, mal dick und mal dünn, mal lang und mal kurz: Was haben die für eine Funktion? Der Spanier Ramon y Cajal war es schließlich, der mithilfe der von Golgi entwickelten Färbetechnik Spines als Strukturen erkannte, die bei der Weiterleitung von Erregungsreizen im Gehirn eine fundamentale Rolle spielen.

Hundert Jahre später haben diese Spines – und das ist die Herausforderung für die Wissenschaftler – ihr Geheimnis noch immer nicht völlig preisgegeben. Zwar lassen sie sich in ihren vielfältigen Formen unter dem Elektronenmikroskop ausgezeichnet darstellen, aber welche Aufgaben die dornigen Anhängsel haben und weshalb sie diese Formenvielfalt zeigen, ist unbekannt.

Eine Forscherin, die sich seit Jahren mit den dendritischen Spines befasst, ist die Magdeburger Entwicklungsbiologin Dr. Anna Katharina Braun. Die Privatdozentin leitet die Projektgruppe „Frühkindliches Lernen“ im Leibniz-Institut für Neurobiologie. Dass ihre Grundlagenforschung über dendritische Spines dort angesiedelt ist, hat einen guten Grund: Die unscheinbaren Dornen haben offenbar etwas mit Lernen und Gedächtnis zu tun, sitzen sie doch an den Schaltstellen – Synapsen – für die Verarbeitung anflutender Reize. Was ein defektes Funktionieren der Dornen bedeuten kann, lässt sich bei Kindern beobachten, die auf Grund einer Erb-

In Mittelpunkt des 1999 eingerichteten Schwerpunkts „Dynamik und Adaptivität neuronaler Systeme – Integrative Ansätze zur Analyse kognitiver Prozesse“ steht die Bedeutung der dynamischen Anpassungsfähigkeit des Gehirns für den Ablauf kognitiver Prozesse und Funktionen. Gefördert werden vor allem Verbundvorhaben, in denen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unterschiedlicher fachlicher Ausrichtung zusammenarbeiten. Dabei wird insbesondere eine Kombination experimenteller und theoretischer Ansätze angestrebt; unabhängig von den Verbundprojekten können aber auch explizit methodisch ausgerichtete Einzelvorhaben gefördert werden.

Die Geschichte von Golgi und Cajal, die Zeitgenossen und erbitterte wissenschaftliche Gegner waren, ist eine Geschichte lebenslanger wissenschaftlicher Konkurrenz. Golgi erfand eine nach ihm benannte und noch heute eingesetzte Färbetechnik, mit der erstmals Nervenzellen und die Spines sichtbar gemacht werden konnten. Während er jedoch behauptete, dass die Spines funktionslose „Artefakte“, also Kunstgebilde seien, war es Cajal, der die Färbetechnik von Golgi übernahm und schließlich erkannte, dass das Gehirn aus individuellen Nervenzellen besteht, die über Kontakte, eben die Spines, kommunizieren. Dafür erhielt er zusammen mit Golgi 1906 den Nobelpreis für Medizin.



Dr. Anna Katharina Braun, Professor Bernd Michaelis (oben) und Dipl.-Ing. Andreas Herzog (unten) vom Institut für Prozessmesstechnik der Uni Magdeburg analysieren die im konfokalen Laser-Scan-Mikroskop erstellten Bildstapel. Am Computer werden mit Hilfe solch futuristisch anmutender Modelle die Größen- und Formenparameter einzelner Spinesynapsen bestimmter Dendritenabschnitte vermessen.

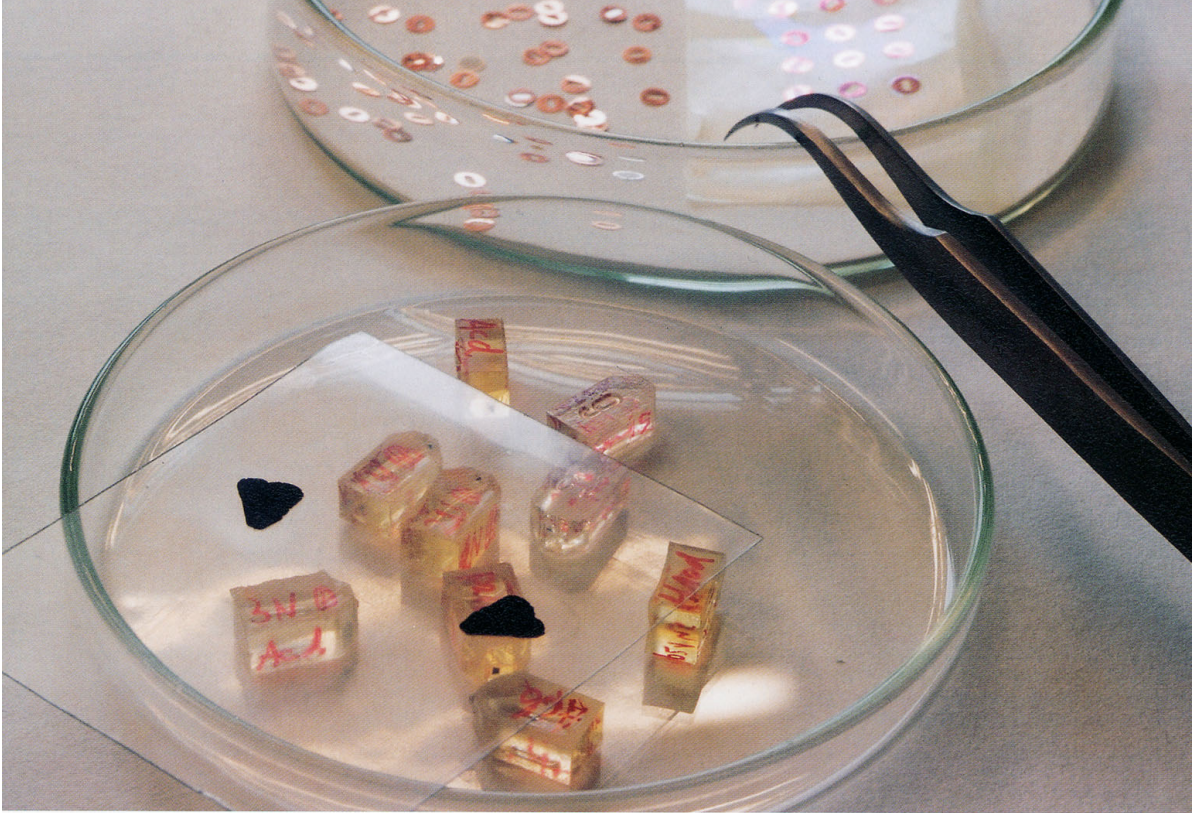


krankheit lediglich verformte Spines entlang der Nervenfortsätze bilden: Sie zeigen kognitive Defizite bis hin zu geistiger Behinderung. Bekannt ist diese erblich bedingte Störung unter dem Namen „Fragiles X-Syndrom“; sie beruht auf einer fehlerhaften Weitergabe des X-Chromosoms über mehrere Generationen und kommt weit häufiger vor als gemeinhin angenommen. Bei etwa jedem 4000sten Jungen kann die charakteristische Mutation auf dem X-Chromosom molekulargenetisch nachgewiesen werden (auch Frauen haben natürlich entsprechend defekte X-Chromosomen, bei ihnen lassen sich Symptome aber so gut wie nie beobachten, da mit großer Wahrscheinlichkeit eines der beiden X-Chromosomen fehlerfrei ist und sich die Krankheit folglich nicht bemerkbar macht).

Eine gezielte Therapie der Lernbehinderung, etwa über eine Stimulation der Spines, ist bislang nicht möglich. Und bis es einmal so weit ist, kann noch einige Zeit vergehen. Für Anna Katharina Braun liegt hier die Herausforderung, der Ansporn. Wie weit der Weg sein kann, ist ihr wohl bewusst. Denn neurobiologische Grundlagenforschung ist Sisyphusarbeit, die im Tiermodell und oft sogar im Reagenzglas beginnt. Dr. Braun arbeitet mit Zellverbänden von Mäusen, die den gleichen Gendefekt haben wie Menschen mit fragilem X-Syndrom. Nervenzellen von normalen Mäusen und von Mäusen mit dem fragilen X-Syndrom werden in der Kulturschale gezüchtet und können dort über einen längeren Zeitraum beim Wachstum und der Entwicklung beobachtet werden.

Dabei knüpft die Biologin aus Magdeburg an Vorarbeiten aus dem Weizmann Institute of Science in Rehovot in Israel an, wo sie selbst mehrere Monate geforscht hat. Dort untersucht ein Team von Wissenschaftlern um Professor Menahem Segal – jetzt Projektpartner von Braun – die auffälligen Defekte dieser Nervenzellen mit elektrophysiologischen und fluoreszenzmikroskopischen Techniken. In Magdeburg sollen nun die Spines von gesunden und erbkranken Tieren mit einem konfokalen Laser-Scan-Mikroskop dreidimensional dargestellt und anschließend morphologisch unter die Lupe genommen werden. Ziel der beteiligten Wissenschaftler ist es dabei auch, die biochemischen und molekularen Reaktionskaskaden in der Nervenzelle, die bei der Neubildung und beim Abbau von Spines eine Rolle spielen, zu identifizieren und zu charakterisieren.

Eine der Kernfragen lautet, ob und wie sich neu gebildete, noch „unreife“ und vermutlich noch nicht funktionstüchtige Spines von „alten“, reifen und voll funktionsfähigen Spines unterscheiden – denkbar sind zum Beispiel unterschiedliche Proteinmuster im Plasma und der Zellmembran. Den Laien mag es überraschen, dass bereits geringfügige Abnormitäten im Aufbau eines Spines hochkomplexe Funktionen wie Lernen und Gedächtnis beeinflussen, doch für Neurowissenschaftler ist das nichts Besonderes. „Drastische Defizite bei der Informationsverarbeitung beruhen häufig auf minimalen Veränderungen der neuronalen Struktur“,



erläutert Dr. Braun, „Das fragile X-Syndrom und der vergleichbare Neuroendefekt bei Mäusen sind nur ein Beispiel dafür, dass ererbte und erworbene Strukturänderungen im Gehirn dessen Funktion verändern und emotionale oder kognitive Fähigkeiten entscheidend beeinflussen.“

Veränderungen von Spineformen und -zahl finden sich übrigens auch bei manchen genetisch „normalen“ Tieren; etwa jenen, deren emotionale Bindung zur Mutter in früher Jugend gestört war und die daraufhin Verhaltensstörungen entwickelten. Das ist ein wichtiger Hinweis darauf, dass frühe Umwelteinflüsse die funktionelle Reifung des Gehirns mitbestimmen können. Um die zellulären Mechanismen solcher genetisch und umweltgesteuerter Spineveränderungen aufzuklären, reizt es die Forscher, die verformten Dornen einer kranken Maus chemisch oder elektrisch zu stimulieren. Und wenn das *in vitro* möglich ist, gelingt das dann vielleicht auch bei der lebenden Maus? Könnten später einmal kranke Kinder gar von einem nachträglichen „Formenwandel“ ihrer funktionsgestörten oder inaktiven Spines profitieren?

Doch – am Anfang steht erst einmal die Zellkultur. „Wir werden zunächst den Neurotransmitter Glutamat oder Koffein zum Kulturmedium hinzufügen, stimulieren so die Nervenzellen und schauen dann, wie sich die Spines verändern“, erläutert Braun. Die „Antwort“ der Spines auf externe Stimuli – sei es in Form von Strukturänderungen, Proteinexpression oder Modifikation der Membraneigenschaften – soll in einem dreidimensiona-

In Kunstharz eingebettete Schnitte kleiner Teile der Hirnrinde, die dann mit einem Diamantmesser in nanometerdicke Scheiben geschnitten werden. Anhand von Serien solcher Dünnschnitte lässt sich mit Hilfe des Elektronenmikroskops die innere molekulare Struktur der Spinesynapsen erschließen.

An dieser rekonstruierten Nervenzelle aus dem Präfrontalcortex zu erkennen sind die Verzweigungen des Dendritenbaums, an denen die Informationen von anderen Nervenzellen ankommen.

len Neuronenmodell nachgebildet werden. „Ein solches theoretisches Modell mit experimentellen Parametern enthält dann alle biologischen Eigenschaften der untersuchten Struktur und erlaubt Voraussagen über die Informationsverarbeitung im übergeordneten Netzwerk.“ Die Informationsverarbeitung in Spines, kompletten Neuronen und entsprechenden Zellverbänden als Modell: Für Professor Bernd Michaelis vom Institut für Elektronik, Signalverarbeitung und Kommunikationstechnik der Universität Magdeburg als Drittem im Bunde der kooperierenden Forscherteams ist das eine echte Herausforderung. Ihn interessieren auch generelle Probleme der neuronalen Informationsverarbeitung als Basis künftiger Computergenerationen. Für das Projekt stellt er seine hoch entwickelten, jetzt speziell den mikroskopisch winzigen biologischen Strukturen angepassten technischen Messverfahren und die Rechentechnik zur Verfügung. Aus dem optischen Eindruck, den das Mikroskop liefert, werden mithilfe der Bildverarbeitung mathematische Daten berechnet. „Wir haben dann einen exakt vermessenen Spine, der sich in Form und Aufbau durch elektrische oder chemische Reize beliebig verändern lässt“, sagt Braun.



Dr. Reinhild Schnabel aus der Arbeitsgruppe von Katharina Braun analysiert Bilderstapel am konfokalen Laserscannmikroskop. Nervenzellen, ihre Dendriten und die Spines werden rekonstruiert, die dreidimensionale Struktur wird vermessen.

Erst wenn die Fragestellungen experimentell und mathematisch „abgearbeitet“ sind, kommen die Mäuse wieder ins Spiel. Anna Katharina Braun will zunächst das Verhalten der kranken Tiere näher untersuchen. „Die Mäuse mit dem Gendefekt scheinen ängstlicher und stressempfindlicher zu sein; das könnte die Ursache kognitiver Defekte sein.“ Dieses Tiermodell bietet die Möglichkeit, Wirkstoffe zu prüfen, die in die Plastizität neuronaler Strukturen eingreifen und damit die Funktion von Nervenzellen und Schaltkreisen im Gehirn verändern können. Es ist eine faszinierende Vorstellung, durch Beeinflussung der neuronalen Informationsverarbeitung kognitive Prozesse zu beeinflussen. Für eine Reihe von Verhaltens- und Lernstörungen bei Kindern ebenso wie für psychiatrische Erkrankungen könnte das zu ganz neuen therapeutischen Ansätzen führen.

Die großartige Fähigkeit des Gehirns, sich zeitlebens strukturell „umformen“ und sich so an neue Aufgaben anpassen zu können, ist bisher kaum erforscht, geschweige denn therapeutisch genutzt worden. Nicht zuletzt deshalb richtete die VolkswagenStiftung im vergangenen Jahr den Förderschwerpunkt auf dem Gebiet der Neurowissenschaften ein. Das hier vorgestellte Projekt wird als eines der Ersten in diesem Kontext unterstützt.

Dr. Beate Grübler

Oben zu sehen ist eine spinetragende Nervenzelle, die mit einem Antikörper gegen das Protein DARPP-32 rot angefärbt ist. Sie wird umgeben und kontaktiert von grün fluoreszierenden Fasern, die den Botenstoff Dopamin zur Informationsübertragung am Spine ausschütten. Das untere Bild ist eine vergrößerte Darstellung eines Dendritenabschnitts, auf dem die rot aufleuchtenden Spines am grün und blau fluoreszierenden Dendriten erkennbar sind.

