

**KÖMPLIXI-
TÄT
ALS
HERAUS-
FORDERUNG**

KOMPLEXITÄT ALS HERAUSFORDERUNG

IN DEN TIEFEN DES GEHIRNS

ANDREAS MEYER-LINDENBERG & WOLFGANG KELSCH

Das menschliche Gehirn, heißt es, ist das komplexeste Gebilde des Universums. Milliarden von Nervenzellen bilden das Zentrum unserer geistigen und seelischen Fähigkeiten, sind verantwortlich für unser Denken und Fühlen, für unser Bewusstsein, unsere Intelligenz und unsere Fähigkeit, uns zu erinnern. Wie das Gehirn funktioniert, ist trotz aller bahnbrechenden Erkenntnisse noch immer ein Geheimnis. Eine neue Untersuchungsmethode, die „Optogenetik“, verspricht, dem Gehirn so manch ein lang gehütetes Geheimnis zu entlocken und neue Ansätze zu finden, um Hirnerkrankungen erfolgreich zu behandeln.

E

Eine der faszinierendsten Eigenschaften des Gehirns ist seine Komplexität. Sie kommt zustande durch das Zusammenspiel von Nervenzellen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Die enorme Vielfalt an Nervenzelltypen ist in jedem Hirnareal zu beobachten, und jeder Nervenzelltyp hat seine eigene, charakteristische Molekülausstattung, die es ihm erlaubt, Informationen in einer bestimmten Art und Weise zu verarbeiten. Die Heterogenität der Nervenzelltypen und die Komplexität der Verbindungen zwischen Nervenzellen stellen die Hirnforschung vor eine große Herausforderung – sie sind die Triebfeder für die Entwicklung neuer Techniken, mit denen das Gehirn, seine Eigenschaften und seine Funktion untersucht werden können.

„Die Komplexität des Gehirns stellt die Forscher vor große Herausforderungen – sie ist Triebfeder für die Entwicklung neuer Untersuchungstechniken.“

Über viele Jahre hinweg bestand die vorherrschende Untersuchungsmethode darin, Nervenzellen elektrisch zu stimulieren. Damit lässt sich untersuchen, wie ein Nervenzelltyp den anderen beeinflusst. Die räumliche und zeitliche Präzision der elektrischen Stimulation jedoch ist begrenzt. Eine neue Technologie, die Methoden der Optik und der Genetik miteinander kombiniert, macht es jetzt möglich, die Funktion einzelner Nervenzellen zu identifizieren. Die neue Technik nennt sich „Optogenetik“ – und sie kann im doppelten Sinne Licht in das Gehirn bringen.

Manipulationen mit Licht

Wie sich mit der Optogenetik selbst subtile Unterschiede zwischen Nervenzellen erkennen lassen, zeigt das Beispiel des Hauptzelltyps im „Striatum“, einem Hirnareal, das an der Ausführung diverser Verhaltensantworten beteiligt ist. Der Hauptzelltyp des Striatums unterteilt sich in zwei Zellpopulationen. Diese stimmen in Form und vielen Eigenschaften überein, unterscheiden sich aber in der Ausbildung verschiedener Proteine, die als Rezeptoren für den Botenstoff Dopamin fungieren. Dopamin vermittelt Motivation, Belohnungserwartung und motorische Kontrolle. Mit den neuen optogenetischen Untersuchungstechniken gelingt es, die zwei Zellpopulationen des Striatums mit Lichtreizen gezielt anzuregen. Dabei zeigt sich, dass je nach vorhandenem Rezeptortyp Verhaltensmuster ausgelöst oder aber unterdrückt werden. Das bedeutet: Die Nervenzellen eines Hirnareals mögen zwar äußerlich

gleich aussehen und viele Eigenschaften teilen – dennoch können sie unterschiedliche, wenn nicht gar gegensätzliche Funktionen haben.

Die technischen Grundlagen, um einzelne Nervenzellen mit Lichtreizen anzuregen, wurden Mitte der 1990er-Jahre von den deutschen Biophysikern Ernst Bamberg und Peter Hegemann und dem Biologen Georg Nagel gelegt. Sie benutzten erstmals sogenannte Kanalproteine, über die Algen in ihren Zellmembranen verfügen und die mit Licht aktiviert werden können. Im Laufe des nachfolgenden Jahrzehnts wurden die lichtempfindlichen Kanalproteine so optimiert, dass sie sich verwenden lassen, um die Funktion von Nervenzellen zu untersuchen. Dazu werden die lichtempfindlichen Proteine auf gentechnischem Wege verändert und in die Nervenzellen eingebracht. Mithilfe kurzer Lichtpulse gelingt es, die Zellen gezielt anzuregen und „zum Feuern“ zu bringen oder zu hemmen.

Auf diese Art und Weise wird es möglich, das Verhalten von Nervenzellen zu studieren. Die mit Licht aktivierbaren Proteine erlauben es, die Zellen mit bisher unbekannter Präzision an- und abzuschalten und Einblicke in äußerst komplexe Nervenetze wie unser Gehirn zu gewinnen. Die Optogenetik schafft damit neue Ansatzpunkte, um psychiatrische Krankheiten zu erforschen. Schließlich lassen sich mit diesem Verfahren auch Hinweise darauf finden, wie krankhafte Veränderungen besser behandelt werden können.

Türöffner zur Welt der Neuromodulation

An der Entstehung und Ausprägung psychiatrischer Erkrankungen zentral beteiligt sind Botenstoffe, die die Aktivität der Nervenzellen modulieren. Diese „Neuromodulatoren“ sind zugleich die wichtigsten Angriffspunkte für die meisten der in der Psychiatrie erfolgreich eingesetzten Medikamente. Produziert werden Neuromodulatoren von kleinen, örtlich begrenzt auftretenden Nervenzellgruppen, ihre Effekte aber entfalten sie in vielen Hirnregionen, wobei sich die Wirkung eines Neuromodulators von Hirnareal zu Hirnareal unterscheiden

Neuer Sonderforschungsbereich zu funktionellen „Ensembles“

Im Sommer dieses Jahres hat der neue Sonderforschungsbereich „Funktionelle ‚ensembles‘: Integration von Zellen, Genese von Aktivitätsmustern und Plastizität von Gruppen ko-aktiver Neurone in lokalen Netzwerken“ (SFB 1134) seine Arbeit an der Universität Heidelberg aufgenommen. Beteiligt sind neben der Universität das Mannheimer Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI), das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und das Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg.

Konnektivität ist das Hauptmerkmal der Netzwerke des Zentralnervensystems. Die enorme Vernetzung von Neuronen führt zu einer praktisch unbegrenzten Vielfalt möglicher Signalwege für den Informationstransfer. Dennoch unterstützt das Nervensystem hoch reproduzierbare, adaptive Verhaltensmuster, denen offenbar ebenso reproduzierbare Muster neuronaler Aktivität zugrunde liegen. Der Sonderforschungsbereich widmet sich der Hypothese, dass neuronale Netzwerke kurzzeitig stabile Ensembles ko-aktiver Neurone ausbilden, die verlässliche Interaktionen des Organismus mit seiner Umwelt ermöglichen. Die räumlich-zeitlichen Aktivitätsmuster dieser Ensembles sind hoch spezifisch festgelegt und stellen nach Meinung der beteiligten Forscher die entscheidende Verbindung zwischen neuronalen Zellen und systemischen Leistungen wie Gedächtnis, Bewegung und Wahrnehmung dar.

Ziel des neuen SFBs ist es, verschiedene funktionelle Systeme im Gehirn des Säugers zu analysieren, um grundlegende Charakteristika funktioneller Ensembles zu bestimmen und damit entscheidende Randbedingungen für adaptives Verhalten und Kognition zu identifizieren. Ein Schwerpunkt der Forscher ist es dabei, Mikroskopie-Techniken dahin gehend weiterzuentwickeln, dass sich auch die Aktivität tief gelegener Nervenzellgruppen messen lässt.

kann. Mit der Optogenetik lassen sich nun einer Reihe bislang offener Fragen zur Arbeitsweise der Neuromodulatoren angehen. Auch unsere Arbeitsgruppe am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim, die eng mit der Universität Heidelberg verzahnt ist, macht sich das neue Verfahren zunutze.

Einer unserer Forschungsschwerpunkte ist die Untersuchung des Neuromodulators Dopamin, der als zentraler Angriffspunkt in der medikamentösen Therapie von Schizophrenie dient. Dopamin wird von einer kleinen, spezifischen Gruppe von Nervenzellen produziert: Die Zellen sind tief im Gehirn lokalisiert und erreichen mit ihren Fortleitungen das gesamte Vorderhirn, wo ein Großteil der Reizverarbeitung und der höheren Hirnfunktionen angesiedelt ist. Die Optogenetik erbrachte wichtige, zum Teil revolutionär neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet. So zeigte sich beispielsweise, dass es sich bei den Dopamin produzierenden Nervenzellen nicht um eine einheitliche Population handelt: Während ein Teil der Zellen in einem bestimmten Verhaltenskontext massiv feuert, pausiert ein anderer Teil. Zudem konnten wir in optogenetischen Untersuchungen nachweisen, dass das von diesen Nervenzelluntergruppen ausgeschüttete Dopamin in einzelnen Hirnarealen gegensätzliche Wirkung hat – und unsere Studien erlaubten es uns, die zeitliche Wirkung der Dopaminausschüttung zu definieren. Das überraschende Ergebnis: Dopamin wirkt nicht langsam – wie bislang angenommen –, sondern löst im Zielareal in Millisekundenschnelle Änderungen der Aktivität aus.

Und noch ein Dogma fiel nach der optogenetischen Untersuchung: Nervenzellen, die Dopamin produzieren, setzen auch Glutamat frei – dieser Botenstoff erregt seine Zielzellen noch einmal um Zehnerpotenzen schneller als das bereits unerwartet rasch wirkende Dopamin. Diese neue Sicht der Neuromodulation birgt das große Potenzial, krankheitsrelevante Veränderungen des Botenstoffsystems besser zu verstehen und die Erkenntnisse für effektivere Therapien nutzen zu können.

Neurobiologie sozialer Interaktion

Ein zweiter Neuromodulator von großem klinischen Interesse ist das Hormon Oxytocin. Es wird von kleinen Nervenzellgruppen produziert, die zusammen mit vielen anderen Hormone produzierenden Nervenzellen im Zwischenhirn liegen. Derzeit untersuchen wir, ob sich Oxytocin – das unter anderem bei sozialen Interaktionen eine Rolle spielt – einsetzen lässt, um psychotherapeutische Verfahren zu unterstützen. Eine unserer aktuellen klinischen Fragestellungen dabei ist, ob sich mit Oxytocin Autismus behandeln lässt, eine Erkrankung, für die es bislang keine pharmakologischen Therapieansätze gibt.



PROF. DR. ANDREAS MEYER-LINDBERGER ist seit 2007 Professor für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Heidelberg. Zudem ist er – ebenfalls seit 2007 – Vorstandsvorsitzender des Mannheimer Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) sowie Ärztlicher Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am ZI. Nach dem Medizinstudium und der Promotion in Bonn arbeitete er zunächst an den Rheinischen Kliniken Bonn, bevor er 1994 an das Universitätsklinikum Gießen wechselte. Von 1997 an folgte ein zehnjähriger Aufenthalt am National Institute of Mental Health in Bethesda, USA, sowie – parallel – die Habilitation an der Universität Gießen (1999). Zu den Forschungsschwerpunkten des Mediziners gehören die neuronalen Mechanismen von Schizophrenie und Depression, Bildgebungsverfahren in der Genetik, soziale Neurowissenschaften sowie neue Therapieverfahren psychiatrischer Erkrankungen.

Kontakt: a.meyer-lindenberg@zi-mannheim.de



DR. WOLFGANG KELSCH ist seit 2011 Leiter einer DFG Emmy-Noether Gruppe an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Mannheimer Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI). Nach dem Medizinstudium und der Promotion in Heidelberg, London und Paris arbeitete er zunächst am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München, gefolgt von einem dreijährigen Forschungsaufenthalt am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA. 2008 wechselte er an das ZI und absolvierte eine Facharztweiterbildung in Psychiatrie und Psychotherapie parallel zu seinen Forschungsarbeiten. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklungsbiologie sensorischer Netzwerke sowie neurale Mechanismen psychiatrischer Erkrankungen.

Kontakt: wolfgang.kelsch@zi-mannheim.de

Weltweit anerkanntes Zentrum moderner Psychiatrie

Das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim verzahnt Krankenversorgung, Forschung und Lehre im Bereich psychischer Störungen. Mit dieser Zielsetzung wurde es im Mai 1975 als Landesstiftung des öffentlichen Rechts mit Mitteln des Bundes, des Landes Baden-Württemberg und der VolkswagenStiftung gegründet. In den vier Kliniken des ZI werden jährlich über dreitausend psychisch kranke Menschen aller Altersstufen mit modernsten Therapiemethoden stationär und teilstationär behandelt. Ergänzend bieten alle vier Kliniken ein breites Spektrum an ambulanten Behandlungen an. Gleichzeitig ist das Institut ein weltweit anerkanntes Zentrum innovativer Psychiatrieforschung; es ist eng mit der Universität Heidelberg verknüpft und pflegt zahlreiche wissenschaftliche Kooperationen mit nationalen und internationalen Einrichtungen.

Die Forscher am ZI haben es sich zur Aufgabe gemacht, neue Behandlungsmöglichkeiten für psychische Erkrankungen zu entwickeln und vorhandene Therapien zu verbessern. Vorrangiges Ziel ist es, psychotherapeutische und pharmakologische Wirkmechanismen zu identifizieren, zu etablieren und schließlich zu personalisieren. Die am ZI tätigen Professoren werden von der Universität Heidelberg unter Beteiligung des Zentralinstituts berufen. Sie sind Mitglieder der Universität und erfüllen Lehraufträge an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruperto Carola sowie an anderen universitären Einrichtungen in der Region.

www.zi-mannheim.de

Bei unseren parallel in Nagern durchgeführten Untersuchungen kombinieren wir optogenetische Techniken mit der funktionellen Magnetresonanztomographie. Dieses bildgebende Verfahren ermöglicht es, Aktivitätsänderungen einzelner Hirnareale gleichzeitig im gesamten Gehirn darzustellen. Die bisherigen Ergebnisse der Hirnbildgebung beim Menschen zeigen, dass Oxytocin jene Hirnareale moduliert, die bei sozialer Interaktion aktiviert werden. Substanzen, die die Ausschüttung und Wirkung von Oxytocin beeinflussen, sind folglich vielversprechende Kandidaten für die Behandlung psychischer Störungen mit Auswirkungen auf die sozialen Interaktionen. In diesem Zusammenhang interessieren uns auch neue Wirkstoffe, die am Oxytocin-Rezeptor binden, leicht zu verabreichen und lange wirksam sind. Wir hoffen, mit den optogenetischen Untersuchungstechniken die Funktion von Neuromodulatoren noch besser zu verstehen und weitere neue Angriffspunkte zu finden, die sich für die Therapie psychiatrischer Erkrankungen nutzen lassen.

„Nervenzellen mögen äußerlich gleich aussehen, dennoch können sie gänzlich unterschiedliche Funktionen haben.“

THE CHALLENGE OF COMPLEXITY

IN THE DEPTHS OF OUR BRAIN

ANDREAS MEYER-LINDENBERG & WOLFGANG KELSCH

The brain consists of a plethora of intermingled neuron types with heterogeneous functions and complex connectivity patterns. The heterogeneity and complexity pose an enormous challenge to system neuroscience, and to our aim of understanding the principles of neuronal dysfunction in distributed networks that are responsible for major psychiatric disorders. To advance our understanding of the involved circuits in health and disease, we need new techniques that allow us to specifically manipulate selected neuron types and monitor their contribution to systems function. One important advance in this field was the development of optogenetics in the last decade. Optogenetics refers to the method of genetically introducing a class of light-activatable channels called opsins into neurons. Opsins allow for the transient activation or silencing of individual neuron types at millisecond precision.

In particular, optogenetics has revealed the highly dynamic nature of neuromodulators. These messenger substances are the main target of psychiatric medications. Dynamic changes in neuromodulator release at sub-second time scales control network activity during various behaviours, e.g. when we engage in social interaction or anticipate rewards. One focus of our research at the Central Institute of Mental Health is to understand these systems in hopes of discovering the causes of mental disorders and identifying new targets for medication. To this end, we have developed minimally invasive optogenetic methods to analyse these circuits in rodents by means of functional magnetic resonance imaging. The possibility of optogenetically analysing the same circuits with the same imaging readout opens up new avenues for translational research. The novel opportunities made available to us by the advent of optogenetics promise to bring us closer to uncovering the alterations in brain function that give rise to psychiatric disorders. ●

PROF. DR ANDREAS MEYER-LINDENBERG joined Heidelberg University in 2007 as Professor of Psychiatry and Psychotherapy. In the same year, he became Managing Director of the Mannheim Central Institute of Mental Health (ZI) and Medical Director of the institute's Department of Psychiatry and Psychotherapy. After reading medicine and earning his doctoral degree in Bonn, Prof. Meyer-Lindenberg worked at the LVR Hospital Bonn before transferring to Gießen University Hospital in 1994. Starting in 1997, he spent ten years at the National Institute of Mental Health in Bethesda, USA, all the while completing his habilitation at the University of Gießen (1999). His research interests include the neural mechanisms of schizophrenia and depression, imaging procedures in genetics, social neurosciences and new therapies for psychiatric disorders.

Contact: a.meyer-lindenberg@zi-mannheim.de

DR WOLFGANG KELSCH has headed a DFG Emmy Noether group at the ZI's Department of Psychiatry and Psychotherapy since 2011. Kelsch read medicine and completed his doctoral training in Heidelberg, London and Paris. His first position took him to the Max Planck Institute of Psychiatry in Munich, followed by a three-year research stay at the Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA. In 2008 he transferred to the ZI and trained as a specialist in psychiatry and psychotherapy while keeping up with his research. His special interests include the developmental biology of sensory networks and the neural mechanisms of psychiatric disorders.

Contact: wolfgang.kelsch@zi-mannheim.de

“Optogenetic methods allow us to investigate complex neural networks and activate or silence neurons with unprecedented precision. In this way they provide us with new leverage points for the treatment of psychiatric disorders.”

Miniaturisierte Mikroskope

Seit Mitte der 1990er-Jahre gibt es eine weitere neue Technik, mit der sich Licht in die Tiefen des Gehirns bringen lässt: die Zwei-Photonen-Mikroskopie, eine Entwicklung des deutschen Physikers Winfried Denk, derzeit Direktor des Max-Planck-Instituts für Neurobiologie in Martinsried. Die neue Mikroskopie-Methode stellte einen Durchbruch dar, weil sich mit ihr die Aktivität von Nervenzellen im Gehirn unmittelbar beobachten lässt. Vor allem Hirnforscher versprechen sich davon neue und weitreichende Erkenntnisse. Bislang ließen sich damit allerdings nur Nervenzellen beobachten, die maximal einen Millimeter von der Hirnoberfläche entfernt sind. Für psychiatrische Fragestellungen ist das ein Problem, da die krankheitsrelevanten Regionen zumeist tiefer liegen. Neue miniaturisierte Mikroskope, an deren Weiterentwicklung Heidelberger Forscher im Rahmen eines 2015 gegründeten Sonderforschungsbereichs intensiv beteiligt sind, versprechen nun, diese Limitierung aufzuheben: Sie erlauben es, über einen Glasleiter die Aktivität von Nervenzellen selbst in der Tiefe des Gehirns zu messen. ●

„Die Optogenetik schafft neue Ansatzpunkte, um psychiatrische Krankheiten besser zu behandeln.“

Herausgeber

Universität Heidelberg
Der Rektor
Kommunikation und Marketing

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Peter Comba (Vorsitz)
Prof. Dr. Beatrix Busse
Prof. Dr. Markus Hilgert
Prof. Dr. Marcus A. Koch
Prof. Dr. Carsten Könneker
Prof. Dr. Alexander Marx
Prof. Dr. Joachim Wambsganß

Redaktion

Marietta Fuhrmann-Koch
(verantwortlich)
Ute von Figura (Leitung)
Claudia Eberhard-Metzger

Gestaltung und Reinzeichnung

KMS TEAM GmbH, München

Druck

ColorDruck Solutions GmbH, Leimen

Auflage

6.000 Exemplare

ISSN

0035-998 X

Vertrieb

Universität Heidelberg
Kommunikation und Marketing
Grabengasse 1, 69117 Heidelberg

Tel.: +49 6221 54-19026

kum@uni-heidelberg.de

Das Magazin kann kostenlos unter oben genannter Adresse abonniert werden.

Im Internet ist es verfügbar unter www.uni-heidelberg.de/ruptocarola.