

**LERNEN UND VERGESSEN**

LERNEN UND VERGESSEN

# VON FLIEGEN UND MENSCHEN

CHRISTOPH SCHUSTER

**Lernen ermöglicht es, sich zu erinnern und mit künftigen Ereignissen besser umzugehen: Erinnerungen bewahren uns vor Unglück, erhöhen unsere Überlebenschancen, lassen uns Zusammenhänge erkennen und fördern unser Wissen. Aber unser Gedächtnis ist nicht perfekt. Manche Ereignisse erinnern wir unvollständig oder wir vergessen sie ganz; andere lassen uns nicht los – und belasten uns ein Leben lang. Untersuchungen zu den Grundlagen der Gedächtnisbildung zeigen verblüffende Gemeinsamkeiten zwischen Fliegen und Menschen. Die neuen Erkenntnisse bereiten den Weg, um psychische Erkrankungen des Menschen zu behandeln und das lebenslange Wiederaufleben traumatischer Ereignisse zu verhindern.**

# D

„Das Leben ist nicht das, was man gelebt hat, sondern das, woran man sich erinnert und wie man sich daran erinnert – um davon zu erzählen.“ Was Gabriel García Márquez in seinen im Jahr 2002 erschienenen Memoiren festhält, hat er in fiktiver Weise bereits 1967 in seinem ersten Roman „Hundert Jahre Einsamkeit“ beschrieben. Dort lässt der Literaturnobelpreisträger die Bewohner eines einsamen Dorfes einer rätselhaften Seuche anheimfallen, die sie in eine unüberwindbare Schlaflosigkeit zwingt. Entscheidend für das menschliche Dasein ist nach den Beschreibungen von Márquez allerdings nicht die Schlaflosigkeit selbst, sondern der mit ihr unvermeidlich einhergehende Verlust des Gedächtnisses: Die Dorfbewohner verlieren die Erinnerungen an ihre Kindheit, sie vergessen die Namen von Alltagsgegenständen und wie sie funktionieren, sie wissen nicht mehr, was die Worte bedeuten. Über den Verlust von Wissen, Sprache und Identität, über das Verlernen der motorischen Fähigkeiten und die Probleme beim Erkennen von Mitmenschen entgleitet den Menschen das Leben in ein absurd anmutendes, schließlich tödlich endendes Dasein ohne Vergangenheit.

Zwanzig Jahre nach dem Erscheinen von „Hundert Jahre Einsamkeit“ beschrieb der italienische Neurologe Elio Lugaresi erstmals eine Erkrankung, die in den meisten Aspekten mit den Schilderungen von Márquez übereinstimmt. Sie wird heute „tödliche familiäre Schlaflosigkeit“ genannt. Heute weiß man, dass das Schlafen eine entscheidende Rolle bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten spielt: Neu erlernte Gedächtnissequenzen werden im Schlaf in komprimierter Form aus einem labilen Speicher ausgelesen und in weit verstreuten Arealen der Hirnrinde langfristig verankert. Der Entzug von Schlaf verhindert diese wichtigen Vorgänge und unterbindet das Entstehen und die Instandhaltung des Langzeitgedächtnisses. Die Fähigkeit zu lernen und die Fähigkeit, das Erlernte so abzuspeichern, dass es im richtigen Moment wieder abgerufen werden kann, scheint eine Grundvoraussetzung unserer Überlebenskompetenz zu sein.

Rechtfertigten diese Beobachtungen den umgekehrten Schluss, dass die Lebenskompetenz steigt, je stärker und präsenter Gedächtnisinhalte sind? Auch hier hat die Literatur Antworten gefunden – lange bevor wissenschaftliche

# „Das Leben ist nicht das, was man gelebt hat, sondern das, woran man sich erinnert.“

Gabriel García Márquez

Erkenntnisse unser heutiges Wissen formten. Viele Autoren von der Antike bis in die Neuzeit berichteten in ihren Werken, wie sich schreckliche Kriegs- oder Katastrophenerebnisse auf das Leben der Betroffenen und ihr Handeln auswirken. Der mächtige Krieger Aias in Homers Werk „Ilias“ etwa oder Shakespeares König Heinrich IV. erfüllen die meisten diagnostischen Kriterien einer Krankheit, die seit dem Jahr 1980 als „Posttraumatische Belastungsstörung“ bezeichnet wird. Sie kann durch das Erleben eines oder mehrerer traumatischer Ereignisse ausgelöst werden und äußert sich beispielsweise in belastenden Erinnerungen, die den Alltag dominieren, in traumatischen Alpträumen oder im halluzinatorischen Wiedererleben der schrecklichen Ereignisse. Ein Zuviel an Erinnerung ist offensichtlich auch nicht hilfreich.

Lernen und Vergessen – das sind zwei grundlegende Funktionen unseres Gehirns. Sie sind notwendig, damit sich unser Verhalten kontinuierlich an Bedingungen anpassen kann, die sich dynamisch verändern. Ebenso unerlässlich sind Lernen und Vergessen, um mit ähnlichen oder verändert wiederkehrenden Ereignissen optimal umgehen zu können. Dazu muss unser Gehirn neue Informationen und Zusammenhänge abspeichern und im Bedarfsfall wieder aufrufen. Darüber hinaus muss das Gedächtnis aktualisierbar sein, falls andere Zusammenhänge entstehen oder sich Bedeutungen zwischenzeitlich geändert haben. Geraten diese Funktionen außer Balance oder im Extremfall außer Kontrolle, kann es für die Betroffenen krankhafte oder gar tödliche Konsequenzen haben.

Wie aber werden die lebenswichtigen Funktionen des Lernens und Vergessens in den neuronalen Netzwerken unseres Gehirns realisiert? Auf diese Frage gibt es trotz intensiver Forschung bis heute keine zufriedenstellende Antwort. Ein Grund dafür ist die überwältigende Komplexität unseres Gehirns, das aus mehr als einer Billion Nervenzellen (Neurone) und rund einer Billiarde Synapsen, den entscheidenden Kommunikationskontakten der Neurone, besteht. Synapsen nutzen zudem unterschiedliche Botenstoffe, um unter verschiedenen Vorzeichen und in unterschiedlichen Zeitfenstern mit den nachgeschalteten Zellen zu kommunizieren.

## Vom Einfachen zum Besonderen

Wie kann es trotz dieser Komplexität gelingen, grundlegende Funktionsprinzipien des menschlichen Gehirns zu verstehen? Eine vielfach bestätigte Hypothese geht davon aus, dass im Laufe der Evolution einmal entstandene erfolgreiche Funktionsprinzipien eher erhalten („konserviert“) und verbessert werden, als dass sie aufgegeben und durch gänzlich neue Funktionsprinzipien ersetzt würden. Auf dieser Annahme beruht der sogenannte reduktionistische Forschungsansatz, der Zusammenhänge an einfachen Organismen untersucht, um Hinweise auf die Funktions-

weise bei komplexeren Organismen wie dem Menschen zu erhalten. Beispiele für solch einfache Modellsysteme sind der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* (rund 300 Neurone) oder die Meeresschnecke *Aplysia californica* (etwa 20.000 Neurone).

Grundsätzliche molekulare und zelluläre Mechanismen basaler Lernprozesse konnten mit Untersuchungen an diesen vergleichsweise einfachen Organismen aufgedeckt

### Weltweit herausragendes Zentrum

Das Interdisziplinäre Zentrum für Neurowissenschaften, kurz IZN, wurde im Jahr 2000 an der Universität Heidelberg gegründet. Ziel des Fakultäten und Institutionen vernetzenden Forschungszentrums ist es, die im Raum Heidelberg und Mannheim konzentrierte neurowissenschaftliche Grundlagenforschung sowie die angewandte und klinische Forschung zu bündeln. Das IZN bietet hierzu eine Plattform des wissenschaftlichen Austausches; es will den Technologietransfer fördern und Kooperationen stimulieren. Darüber hinaus garantiert es eine hochwertige Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses mit seinem „Major Neurosciences“-Studiengang und dem IZN-Doktorandenprogramm. Neben der Universität und dem Universitätsklinikum Heidelberg sind folgende Einrichtungen am IZN beteiligt: die Universitätsmedizin Mannheim, das Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ), das Europäische Molekularbiologie Laboratorium (EMBL), das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) und die Hochschule Mannheim.

Derzeit gehören dem Zentrum 62 Forschergruppen an. Die Wissenschaftler engagieren sich in lokalen, nationalen und internationalen Verbänden wie dem Exzellenzcluster CellNetworks, den Sonderforschungsbereichen „Von Schmerz Wahrnehmung zu chronischem Schmerz“ und „Funktionelle Ensembles“ sowie dem Bernstein Zentrum für Computationale Neurowissenschaften. Für den Erfolg der Forschungsarbeiten am IZN liegen zahlreiche Belege vor: Allein sechs Wissenschaftler des Zentrums haben die renommierte „ERC Advanced Grant“-Förderung des European Research Council (ERC) erhalten. Nach einem aktuellen Ranking der „Best Global Universities 2016“ der amerikanischen „News Education“-Redaktion wurden die Forschungsaktivitäten der Universität Heidelberg im Bereich „Neurowissenschaften und Verhalten“ auf den ersten Platz in Deutschland und unter den Top 10 (Platz 7) in Europa eingestuft.

[www.izn.uni-heidelberg.de](http://www.izn.uni-heidelberg.de)

werden. Sie sind jedoch wenig geeignet, um höhere Organisations- und Funktionsprinzipien der Gedächtnisbildung und Gedächtnismodulation zu hinterfragen. Wie etwa entsteht das komplexe Trauma-Gedächtnis, und wieso kann es andere Gedächtnisformen teilweise lebenslang dominieren? Für solche Untersuchungen kommen nur Organismen mit Gedächtnisphänomenen infrage, die denen von Menschen zumindest ähneln. Wir haben deshalb vor einigen Jahren damit begonnen, das Lern- und Erinnerungsverhalten der Taufliege *Drosophila melanogaster* (knapp 100.000 Neurone) auf mögliche Parallelen zum Trauma-Gedächtnis des Menschen zu untersuchen. Das überraschende Ergebnis vorweg: Fast alle Gedächtnisphänomene traumatisierter Menschen sind auch bei Taufliegen zu beobachten.

Während unserer Untersuchungen trainieren wir den Fliegen über eine Duft-Schock-Kombination – unserem experimentellen Trauma-Äquivalent – zunächst ein Langzeitgedächtnis an. Es zeigte sich, dass dieses Langzeitgedächtnis der Fliegen nicht – wie bislang geglaubt – innerhalb einer Woche nach der Duft-Schock-Konditionierung verfällt: Es bleibt lebenslang im Fliegenhirn verankert und kann jederzeit wieder reaktiviert werden. Durch diese Entdeckung wurde es erstmals möglich, „traumatisierte“ Fliegen einer sogenannten Auslöschungstherapie zu unterziehen. Das Ergebnis: Mit der Therapie lässt sich bei Fliegen – wie bei Menschen – lediglich eine vorübergehende Auslöschung der traumatischen Erinnerungen bewirken. Eine spontane oder absichtlich herbeigeführte Reaktivierung kann die Trauma-Erinnerung jederzeit wiederherstellen und einen Rückfall in traumabedingte Verhaltensweisen hervorrufen.

So sehr diese und andere unerwarteten Parallelen des Trauma-Gedächtnisses von Mensch und Fliege verblüffen mögen, sie unterstreichen eine wichtige Erkenntnis: Bedeutende Informationen werden evolutionsübergreifend auf prinzipiell ähnliche Weise erlernt, abgespeichert und wieder aufgerufen. Bemerkenswert ist auch, dass ein Vergessen im Sinne der tatsächlichen Auslöschung eines Gedächtnisinhaltes beim Trauma-Gedächtnis offenbar nicht vorgesehen ist: Vergessen muss hier vielmehr verstanden werden als ein vorübergehend verschlossener Zugang zu abgespeicherten traumatischen Informationen.

### Gedächtnispfaden auf der Spur

Die vergleichsweise übersichtliche Anzahl der Nervenzellen des Fliegenhirns ermöglicht es, den aktiv lernenden Neuronen im Gehirn zuzuschauen. Auf diese Weise ist es uns gelungen, zwei Zellen zu identifizieren, die sich jeweils in einer Hälfte des Fliegenhirns befinden und entscheidende Rollen beim Aufbau aller bisher beschriebenen Gedächtnis Spuren spielen. Beide Neurone schütten dazu unterschiedliche Botenstoffe aus und sorgen im Lernzentrum des Fliegenhirns dafür, dass sich zwei verschiedene



**PROF. DR. CHRISTOPH SCHUSTER** ist seit dem Jahr 2004 Professor für Neurobiologie der Universität Heidelberg. Nach dem Studium der Biologie in Erlangen/Nürnberg und Heidelberg fertigte er seine Dissertation am hiesigen Zentrum für Molekularbiologie sowie am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt am Main an. Anschließend führte ihn ein Forschungsaufenthalt an die Universität von Kalifornien in Berkeley, USA, bevor er auf eine unabhängige Gruppenleiterposition am Friedrich-Miescher-Laboratorium der Max-Planck-Gesellschaft in Tübingen berufen wurde. Christoph Schuster ist Mitglied der Direktorien des Interdisziplinären Zentrums für Neurowissenschaften (IZN) der Universität Heidelberg sowie des Bernstein-Zentrums für Computationale Neurowissenschaften, einer Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Mechanismen der Gedächtnisentstehung und die Grundlagen psychischer Erkrankungen. Er wurde mit dem Heinz Maier-Leibnitz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgezeichnet und im Rahmen des Exzellenzprogramms Neurowissenschaften der gemeinnützigen Hertie-Stiftung gefördert.

Kontakt: [schuster@nbio.uni-heidelberg.de](mailto:schuster@nbio.uni-heidelberg.de)

# „Lernen und Vergessen sind zwei grundlegende und lebenswichtige Funktionen des Gehirns.“

Gedächtniskanäle öffnen. Die Botenstoffe „Serotonin“ und „Octopamin“ sind dabei die Schlüssel und Türöffner eines einfachen Gedächtniskanals: Er soll möglicherweise garantieren, dass mit wenig Aufwand ein Notfallgedächtnis gebildet werden kann, das wenige Tage nutzbar ist, um dann zu verfallen. Der parallel dazu gebildete zweite Gedächtniskanal ist vom Stoffwechselfaufwand her deutlich „kostspieliger“ und wird deshalb auf Lebenszeit angelegt. Um diesen dauerhaften Kanal zu eröffnen, werden Schlüsselbotenstoffe aus der Klasse der Neuropeptide benötigt, einer diversen und sehr potenten Gruppe neuronaler Botenstoffe, die überall im Tierreich verbreitet ist. Neuropeptide beeinflussen auch das menschliche Verhalten und Empfinden. Ein berühmter Vertreter ist „Oxytocin“. Es steuert beim Menschen die Geburts- und Stillprozesse sowie unsere sozialen Interaktionen. Auch die „Endorphine“ zählen zur einflussreichen Gruppe der Neuropeptide: Als körpereigene Opioide können sie beispielsweise unser Schmerzempfinden verändern. Von den beiden Neuronen werden Neuropeptide nur dann in das Lernzentrum des Fliegenhirns freigesetzt, wenn ein dauerhaftes Trauma-Gedächtnis aufgebaut werden soll.

Noch haben wir die Identitäten der Neuropeptide nicht vollständig aufgeklärt, die von den beiden Neuronen ausgeschüttet werden – wenn wir diese Zellen aber experimentell daran hindern, Neuropeptide zu produzieren und freizusetzen, kann kein dauerhaftes Trauma-Gedächtnis entstehen. In diesem Fall ist lediglich das vergängliche Notfallgedächtnis verfügbar.

Es zeigt sich also: Fliegen benötigen nur zwei Schlüsselneurone, um ihr Lernzentrum zu instruieren, negative Erfahrungen entweder in einem vergänglichen Notfallspeicher abzulegen oder ein lebenslang anhaltendes Gedächtnis aufzubauen. Die Entscheidung für den Aufbau des lang anhaltenden Gedächtnisses treffen die Neuropeptide. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die beiden Schlüsselneurone nicht nur das Gedächtnis, sondern auch das Schlafverhalten von Fliegen kontrollieren. Die möglichen Interaktionen zwischen Schlafen und Gedächtnisbildung sind offensichtlich, die Details müssen allerdings noch näher untersucht werden.

In diesem Jahr hat ein Wissenschaftlerkonsortium vom Janelia Research Campus des Howard Hughes Medical Institute (Maryland, USA) das erste vollständige „Konnektom“ des Gehirns der Tauflye *Drosophila melanogaster* fertiggestellt. Konnektom heißt: Alle Synapsen jedweder Nervenzelle des Fliegenhirns wurden kartiert und alle neuronalen Kommunikationspartner dreidimensional rekonstruiert. Die detaillierte Landkarte des Gehirns ermöglicht neue Einblicke und erlaubt es darüber hinaus, individuelle Neurone besser für gezielte experimentelle Manipulationen zugänglich zu machen.

LEARNING AND FORGETTING

# OF FLIES AND MAN

CHRISTOPH SCHUSTER

Learning and remembering in order to better master future challenges – that is why we have a brain. The ability to remember what we have learned has saved us from misfortunes, optimised our survival strategies, allowed us to discover relationships and nourished the growth of knowledge. However, our memories are not perfect. Some events we forget, some we remember incorrectly and some we would prefer to forget, but cannot. Learning, memory formation, memory retrieval and forgetting are essential properties of our brain that, when out of balance, can disable us. That is why we need to better understand the principles underlying these processes, so that we can develop targeted therapies if things go wrong.

The brain of the fruit fly *Drosophila melanogaster* only has about 100,000 neurons, ten million times fewer neurons than a human brain. In spite of the relative simplicity of fly brains, we have discovered that flies and humans share astonishing parallels in trauma-related memory behaviour. These include the fact that trauma memories are stored for life, they can be updated and are not subject to simple forgetting. Extinction therapy can temporarily suppress their recall, and relapses force extinguished memories back to the surface. We also found that flies have evolved remarkable mechanisms to control their memory channels: a single pair of neurons instructs the flies' learning centre to either form a simple and transient emergency memory or a complex but permanent trauma memory. The keys that open the gates to either of these memory channels are distinct neurotransmitters. Importantly, when we suppressed the release of the key neurotransmitter of trauma memory in just these two neurons, the flies were protected from generating a permanent memory. These findings gained from studying flies may pave the way for the development of novel intervention strategies for trauma-related disorders in humans. ●

**“Findings gained in the study of simple organisms may pave the way for successful treatment of trauma-related disorders in humans.”**

**PROF. DR CHRISTOPH**

**SCHUSTER** joined Heidelberg University as Professor of Neurobiology in 2004. He studied biology in Erlangen-Nuremberg and Heidelberg and completed his PhD thesis at the Center for Molecular Biology of Heidelberg University and at the Max Planck Institute for Brain Research in Frankfurt/Main. Following a research stay at the University of California in Berkeley, he accepted a position as head of an independent research group at the Friedrich Miescher Laboratory of the Max Planck Society in Tübingen. Christoph Schuster serves on the boards of Heidelberg University's Interdisciplinary Center for Neurosciences and of the Bernstein Center for Computational Neuroscience, an initiative of the German Ministry of Education and Research. His research interests are the mechanisms of memory formation and the fundamental principles of mental disease. He is a recipient of the Heinz Maier-Leibnitz Prize of the German Research Foundation; his work is being funded within the 'Neurosciences' excellence programme of the Hertie Foundation.

Contact: schuster@  
nbio.uni-heidelberg.de

Dank der Karte wird es bereits in naher Zukunft erstmals möglich sein, funktionelle Abbilder aller Gedächtnisphasen und aller daran beteiligten neuronalen und synaptischen Ensembles zu beschreiben. Die Ensembles und deren Veränderungen werden auf wichtige organisatorische Prinzipien hinweisen, auf denen Lernprozesse und der Aufbau des Gedächtnisses beruhen. Sie werden auch erklären können, wie die verschiedenen Formen des Vergessens entstehen, die wir im Fliegenhirn beobachtet haben.

Abgesehen von den grundsätzlichen Einblicken in die prinzipielle Organisation von verschiedenen Gedächtniskanälen bieten sich die beiden beschriebenen Schlüsselneurone der Fliegen als potenzielle Ziele an, um zu verhindern, dass ein dauerhaftes Trauma-Gedächtnis entsteht. Lassen diese neuen, am Fliegenhirn gewonnenen Erkenntnisse aber auch verstehen, wie unterschiedliche Gedächtnisformen im menschlichen Gehirn organisiert werden? Eröffnen die neuen Erkenntnisse womöglich gar einen Weg, um psychische Erkrankungen des Menschen, etwa posttraumatische Belastungsstörungen, mit neuen Ansätzen erfolgreich zu behandeln?

#### **Uralte Funktionsprinzipien**

Die übereinstimmenden trauma-assoziierten Gedächtnisphänomene bei Fliege und Mensch legen nahe, dass es sich dabei um uralte Fähigkeiten von Gehirnen handelt, die bereits unsere gemeinsamen Vorfahren vor 600 Millionen Jahren besaßen. Im Laufe der Evolution wurden diese wichtigen Fähigkeiten auf prinzipieller Ebene konserviert; sie haben sich aber dennoch unabhängig voneinander weiterentwickelt und den jeweiligen Lebens- und Entwicklungsumständen entsprechend optimiert. Gleiche Funktionsprinzipien sind deshalb nicht gleichzusetzen mit identischen Mechanismen: Es ist wahrscheinlicher, dass das menschliche Gehirn ein Vielfaches an Neuronen und komplexere molekulare Interaktionen nutzt, um dieselben Funktionsprinzipien zu verwirklichen wie Fliegen. Nichtsdestotrotz bereiten die bei Fliegen gewonnenen Erkenntnisse zu den Funktionsprinzipien der Gedächtnisbildung den Weg für Erfolg versprechende neue Strategien in der Behandlung von trauma-assoziierten Erkrankungen des Menschen. ●

**„An einfachen Organismen gewonnene Erkenntnisse bereiten den Weg, um Traumakerkrankungen des Menschen erfolgreich zu behandeln.“**