



Wie beeinflussen rhythmische Hirnaktivitäten Lernen und Gedächtnis?

Hannah Monyer

Auszug aus dem Jahresbericht
„Marsilius-Kolleg 2010/2011“



Die Ergebnisse der Neurobiologie haben in den letzten Jahren für manche Kontroverse zwischen Natur- und Geisteswissenschaften gesorgt. Trotz aller bestehenden Differenzen und der Vehemenz, mit der die Diskussionen zum Teil geführt wurden, haben diese Auseinandersetzungen meiner Meinung nach doch dazu beigetragen, die Kluft zwischen Natur- und Geisteswissenschaften ein Stück weit zu verringern. Eine ernsthafte und offene Diskussion über neurobiologische Forschung kann also das Gespräch zwischen den Wissenschaftskulturen befruchten. Genau dies war das Ziel und der Wunsch meiner Bewerbung für ein Fellowship am Marsilius-Kolleg. Das von mir vorgeschlagene experimentelle Forschungsprojekt fügte sich sehr gut in das Forschungsprofil meiner Arbeitsgruppe ein und schien mir darüber hinaus besonders geeignet, die Diskussionen mit meinen Kolleginnen und Kollegen aus anderen Disziplinen zu stimulieren.

Wie beeinflussen rhythmische Hirnaktivitäten Lernen und Gedächtnis?

Das Thema „The impact of brain rhythms in the awake and sleeping rodent on spatial memory“ steht in direktem Bezug zu dem Leitmotiv, das alle Forschungsarbeiten in unserem Labor vereint, nämlich die Funktion GABAerge (GABA = γ -Aminobuttersäure; engl. gamma-Aminobutyric acid) Interneurone auf Zell-, Netzwerk- und Verhaltensebene zu eruieren. Diese Nervenzellen stellen eine Minderheit (15 %) der gesamten neuronalen Zellpopulation dar, sind aber dank bestimmter anatomischer und molekularer Eigenschaften in der Lage, große neuronale Netzwerke mit einer Präzision im Millisekundenbereich zu synchronisieren. Es ist daher kein Wunder, dass GABAerge Interneurone als Koordinatoren und ‚Taktgeber‘ großer neuronaler Verbände eine Schlüsselfunktion im zentralen Nervensystem haben, ist doch für die meisten komplexen Hirnvorgänge – z. B. sensorische, motorische und nicht zuletzt kognitive Leistungen – die synchrone Aktivität zahlreicher Nervenzellen eine wichtige Voraussetzung.

Hannah Monyer

Wir interessieren uns speziell für die funktionelle Bedeutung der GABAerge Interneuronen im Hippokampus und den mit dieser Struktur assoziierten Hirnregionen, vor allem dem entorhinalen Kortex. Die ungestörte Funktion dieser Hirnregionen ist Voraussetzung für das Kurz- und Langzeitgedächtnis von Wirbeltieren. Als Modellorganismus benutzen wir die Maus, die es erlaubt, Genexpressionen zelltypisch und regionsspezifisch zu verändern. Wir konnten

in zahlreichen Mausmutanten nachweisen, dass GABAerge Interneurone essentiell für synchrone Netzwerkaktivität sind, und dass Störungen GABAerger Funktionen (z. B. unzureichende Erregbarkeit) mit markanten Gedächtnisstörungen assoziiert sind. Unsere Arbeiten sind durch einen interdisziplinären Ansatz gekennzeichnet: genetisch modifizierte Mäuse mit veränderter Aktivität GABAerger Zellen werden in Verhaltenstests und durch ergänzende molekularbiologische und elektrophysiologische Untersuchungen charakterisiert.

Hippokampale Nervenzellen, auch ‚Platzzellen‘ genannt, zeichnen sich durch ihr raumspezifisches Feuerverhalten aus. Die Aktivität einer gegebenen Platzzelle erfolgt an einer umschriebenen Stelle eines Raumes und bildet zusammen mit anderen Zellen eines Ensembles, das für einen spezifischen Platz kodiert, eine räumliche Repräsentation. Zusammen stellt die Aktivität aller Neurone, die in einem Raum aktiv sind, die Grundlage einer kognitiven räumlichen Karte dar und ist Voraussetzung für räumliche Orientierung und räumliches Gedächtnis. Die Signatur der Zugehörigkeit von Neuronen zu einer bestimmten funktionellen Einheit ist die synchrone Aktivität der zum Ensemble gehörenden Zellen. Dieser temporale Code lässt es zu, dass ein und dieselbe Zelle in unterschiedlichen neuronalen Ensembles partizipiert, und somit Teil von verschiedenen räumlichen Repräsentationen sein kann.

Wir untersuchen die Aktivität von Platzzellen, während die Maus unterschiedliche Räume exploriert, Stabilität von Platzzellaktivität und den so genannten ‚replay‘. Letzteres bezeichnet eine Wiederholung neuronaler Aktivität während bestimmter Schlafphasen, wobei die Sequenzabfolge neuronaler Aktivität im Wachzustand in darauf folgenden Schlafphasen aufrecht erhalten bleibt. D. h., Zellen, die während der Lernphase koaktiv waren, werden im Schlaf gleichzeitig reaktiviert. Man glaubt deshalb, dass die Wiederholung neuronaler Aktivitätsmuster im Schlaf zur Gedächtniskonsolidierung beiträgt.

Neuere Arbeiten aus der Arbeitsgruppe um Edvard und Maybritt Moser belegten, dass im medialen entorhinalen Kortex (MEC), jener Gehirnstruktur die das ‚Tor‘ zum Hippokampus darstellt und nahezu alle corticalen Informationen an den Hippokampus weiterleitet, zahlreiche Nervenzellen ein ‚platzspezifisches‘ Feuerverhalten aufweisen. Die Platzzellen des MEC werden ‚grid cells‘ genannt, d. h. eine Platzzelle im MEC feuert an mehreren gleich weit voneinander ent-

fernten Orten in einem Raum. Ähnlich wie hippokampale Platzzellen ist die Feuerfrequenz entorhinaler Platzzellen von der Laufgeschwindigkeit des Tieres abhängig. Auch andere Charakteristika teilen Platzzellen in beiden Hirnstrukturen. So zum Beispiel wird das Feuerverhalten der Platzzellen in beiden Hirnstrukturen von den vorherrschenden Hirnrhythmen moduliert. Unsere Versuche weisen darauf hin, dass auch im MEC die Hirnrhythmen und das Feuerverhalten von ‚grid‘ Zellen von GABAergen Interneuronen kontrolliert wird. Erste Ergebnisse deuten auch an, dass die Manipulation GABAerger Interneurone im MEC zu Gedächtnisdefiziten führt.

Der Hippokampus und der MEC sind bidirektional miteinander verbunden. Dem ‚two stage‘ Modell zufolge erfolgt die Codierung neuer räumlicher Repräsentationen im Hippokampus. Dieses geschieht während das Tier einen Raum exploriert und synaptische Veränderungen sind erforderlich, um neue Engramme zu bilden. Die Konsolidierung hingegen erfolgt in Schlafphasen und die Reaktivierung ist Voraussetzung für den Transfer aus dem Hippokampus in den Kortex. Da der MEC Informationen in und aus dem Hippokampus weiterleitet, ist eine wichtige Frage, inwiefern das räumlich spezifische Feuern von ‚grid‘ Zellen im MEC Voraussetzung für korrektes Feuerverhalten von hippokampalen Platzzellen ist und umgekehrt.

Wir haben während der Förderzeit durch das Marsilius-Kolleg zwei wichtige Ziele erreicht:

1. Das Erstellen einer Datenbank von simultan abgeleiteten Platzzellen im Hippokampus und MEC: In der Ratte ist es relativ einfach, in beiden Hirnstrukturen simultan abzuleiten, um den Einfluss der regionalen Hirnaktivität einer Region auf eine andere zu untersuchen. Nicht so in der Maus, wo das wesentlich kleinere Gehirn die simultane Implantation mehrerer Messelektroden zu einer großen Herausforderung macht. Die Maus ist dennoch das ideale Tiermodell für unsere Fragestellung, da es leicht möglich ist, die elektrophysiologischen Ableitungen nicht nur in Wildtyp- sondern auch in genetisch modifizierten Mäusen vorzunehmen. D. h. nach abgeschlossenen Untersuchungen in Wildtyp-Mäusen reduzieren wir mittels viraler Techniken die Aktivität GABAerger Interneurone im Hippokampus oder MEC und untersuchen

anschließend das Feuerverhalten der Platzzellen im Hippokampus oder MEC. Ergänzt werden diese funktionellen Studien durch Verhaltensstudien, in denen wir räumliches Kurz- und Langzeitgedächtnis untersuchen. Sowohl elektrophysiologische Messungen als auch Verhaltenstests wurden bereits begonnen. Der Abschluss letzterer dürfte in ca. 6 Monaten erfolgen, die in vivo funktionellen Messungen in viral injizierten Mäusen in frühestens einem Jahr.

2. Die Einführung optokinetischer Techniken: Neuere molekularbiologische Techniken ermöglichen es, fluoreszenzmarkierte licht-sensitive Kanäle in bestimmten Zellpopulationen zu exprimieren. Die Aktivität der Zellen kann durch Blaulicht gesteuert werden. Die selektive Expression dieser Kanäle in GABAergen Interneuronen birgt die Möglichkeit, die Aktivität der Zellen zu kontrollieren und dadurch die funktionelle Bedeutung der markierten Zellen zu untersuchen. Des Weiteren können die fluoreszierenden Fortsätze leicht detektiert werden und die Verknüpfungen mit anderen Neuronen sind leicht zu untersuchen. Wir entdeckten auf diese Weise unbekannte hippokampale-entorhinale Verbindungen, die bislang mit konventionellen anatomischen Verfahren nicht sichtbar waren. Diese neue Kategorie GABAerger Zellen hat alle Voraussetzungen, die Aktivität von weit auseinander gelegenen Hirnregionen zu synchronisieren, und dürften eine Schlüsselfunktion für das Bilden von Repräsentationen, die dem räumlichen Lernen unterliegen, innehaben. Unser langfristiges Ziel ist es, einen kausalen Zusammenhang zwischen synchroner neuronaler Aktivität, die der Koordination GABAerger Interneurone unterliegt, und dem Verhalten zu testen. Mit einem Abschluss dieser Arbeiten ist frühestens in zwei Jahren zu rechnen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Voraussetzungen geschaffen wurden, zwei technisch anspruchsvolle Teilprojekte durchzuführen, deren Ziel es ist, die funktionelle Bedeutung von räumlich selektiver Aktivität von Neuronen im hippokampalen-entorhinalen Kortex für das räumliche Gedächtnis zu erforschen.

Da das Thema ‚Gedächtnis‘ bei Natur – und Geisteswissenschaftler auf großes Interesse stößt, waren die damit einhergehenden Debatten intensiv und teilweise kontrovers. Das liegt zum Teil an den diametral entgegengesetzten

Erwartungen der Vertreter der unterschiedlichen Disziplinen. In den Geisteswissenschaften werden Begriffe wie ‚Gedächtnis‘, ‚Lernen‘ oder ‚Erinnerung‘ häufig mit sehr anspruchsvollen Vorstellungen und Konzepten verbunden. Als Neurowissenschaftlerin sähe ich dagegen bereits einen enormen Fortschritt darin, wenn ich verstünde, wie und wo Neugelerntes im Gehirn gespeichert wird. Ein besseres Verständnis der physiologischen Prozesse, die Lernen zugrunde liegen, ist Voraussetzung für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze und eine Antriebsfeder für zahlreiche empirische Studien, zu denen es keine Parallelen in den Geisteswissenschaften gibt. Die Grenzen der Neurowissenschaften sind nicht zu übersehen. Der direkte Vergleich dessen, was wir über Lernen bei Maus und Mensch auf molekularer, zellulärer, Netzwerk- und Verhaltensebene wissen, offenbart eine große Kluft, die auch zu Beginn des 21. Jahrhunderts nicht leicht zu überbrücken ist und eine große Herausforderung für die Hirnforschung ist. Für zukünftige interdisziplinäre Studien drängen sich bestimmte Fragen nahezu auf. So zum Beispiel fände ich es spannend Ähnlichkeiten und Divergenzen zwischen individuellem und kulturellem Gedächtnis zu untersuchen, gegebenenfalls Parallelen zwischen Lernen-Vergessen auf individueller Ebene und Erinnerung-Verdrängung auf gesellschaftlicher Ebene aufzuzeigen.

Die wöchentlichen Treffen im Marsilius-Kolleg waren für mich eine willkommene Unterbrechung der Laborarbeit, denn sie waren eine großartige Chance, vor allem meine andersartig denkenden geisteswissenschaftlichen Kollegen kennenzulernen, meine Fragestellungen aus ihrer Perspektive zu sehen und Kontakte für weitere interdisziplinäre Veranstaltungen und Projekte zu schließen.