

# DIE TÜCKEN DES GEDÄCHTNISSES

Das Gedächtnis hat seine Tücken: Wir können es verlieren oder Erlebnisse brennen sich so tief ein, dass wir sie nicht mehr loswerden. Weshalb das so ist, versuchen Neurowissenschaftlerinnen herauszufinden. Von Markus Christen

Die Neurowissenschaft hat in den letzten Jahren der Genomforschung in der öffentlichen Wahrnehmung den Rang abgelaufen. In den 1990er-Jahren sorgte die «Entschlüsselung» des menschlichen Erbguts, die 2001 ihren vorläufigen Abschluss fand, regelmässig für Wissenschaftsschlagzeilen. In der Forschung selbst sind die Grenzen fließender. Die Methoden der Genforschung haben längst Eingang in die Neurowissenschaft gefunden. Das ist auch ein Grund dafür, dass die Neurowissenschaft zu den Life Sciences gezählt wird. Mit dieser Einordnung wird zuweilen auch die Vorstellung verbunden, wie man die Phänomene der Hirnforschung untersuchen soll: Verhalten soll letztlich als Ergebnis der genetischen und zellulären Organisation des Nervensystems verstanden werden.

Doch was ist denn nun die «Neurowissenschaft»? Der Nobelpreisträger Eric Kandel charakterisierte sie so: «Die Neurowissenschaft will das Verhalten durch Strukturen und Prozesse im Gehirn und im Nervensystem erklären.»

---

*Ziel der Neurowissenschaften ist, das Verhalten durch Strukturen und Prozesse im Gehirn und im Nervensystem zu erklären.*

---

Das trifft das Selbstverständnis der meisten Hirnforscherinnen und Hirnforscher. Damit wird gleichzeitig deutlich, über wie viele Organisationsebenen des Lebens sich die Neurowissenschaft erstreckt: die Spannweite reicht von Molekülen über Zellstrukturen, Zellen, Zellverbände und dem Gehirn bis hin zur Reaktion des Nervensystems auf Umweltreize und das Sozialverhalten. Die Ränder dieses Spektrums – die Genetik und das Sozialverhalten – haben besonders an Konturen gewonnen. Mit dem Universitären Forschungsschwerpunkt

«Grundlagen des menschlichen Sozialverhaltens: Altruismus und Egoismus» hat die soziale Neurowissenschaft gar einen ihrer weltweiten Schwerpunkte in Zürich.

## BIOLOGISCHE PROZESSE SICHTBAR MACHEN

Die zentrale methodische Innovation in der Neurowissenschaft ist die Möglichkeit, mit bildgebenden Verfahren biologische Prozesse sichtbar zu machen. Damit sind nicht nur Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRI) gemeint, die nun schon seit einigen Jahren das Bildmaterial für die Popularisierung der Hirnforschung liefern. Mindestens ebenso wichtig sind Methoden, die es ermöglichen, Prozesse auf der zellulären und subzellulären Ebene sichtbar zu machen. So erlaubt die molekulare Bildgebung, Trägermoleküle wie Antikörper oder Peptide, die sich spezifisch an krankheitsbedingte, veränderte Zellstrukturen binden, mit einem Signalmolekül zu koppeln. Dieses kann mit bildgebenden Verfahren erkannt und dargestellt werden.

Dadurch kann die Dichte von Ionenkanälen auf der Membran einer Nervenzelle ermittelt und die Bildung subzellulärer Strukturen wie beispielsweise Synapsen in vivo verfolgt werden. Ebenso können Markierstoffe entlang der Verbindungen zwischen Nervenzellen wandern, womit ein funktionelles Netz von Neuronen sichtbar wird.

Verfahren wie die Positronen-Emission-Tomografie (PET) oder die Magnetresonanztomografie (MRI und fMRI) erlauben es, die Aktivität ganzer «Funktionsmodule» im Gehirn

zu beobachten. So kann etwa geprüft werden, wie neue Psychopharmaka auf das Gehirn wirken. Durch technische Innovationen und die Kopplung mit anderen Verfahren wie die Elektroenzephalografie (EEG) werden zunehmend höhere räumliche und zeitliche Auflösungen erreicht. So können auch sehr kleine Gehirne, beispielsweise von Ratten und Mäusen, mit bildgebenden Verfahren untersucht werden.

Wie sich diese methodischen Innovationen in neue Forschungsergebnisse umsetzen lassen, zeigt die Arbeit von zwei Wissenschaftlerinnen des Zentrums für Neurowissenschaft Zürich, Irene Knuesel und Isabelle Mansuy. Beide erforschen die neurobiologischen Grundlagen des Gedächtnisses.

## ALTERNDES GEHIRN

Irene Knuesel untersucht am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich den Einfluss von Alterungsprozessen auf das Gedächtnis. «Uns interessiert, wie sich das Altern auf die Synapsen auswirkt. Damit wollen wir die für Demenzerkrankungen typischen Gedächtnisverluste besser verstehen», erklärt sie. In der Erforschung von Alzheimer ist seit längerem bekannt, dass bestimmte Ablagerungen von Proteinen an den Synapsen deren Funktion stören und letztlich zum Absterben von Nervenzellen führen. Bisher wurden Varianten von Alzheimer mit einer klar genetischen Ursache erforscht. Dafür wurde eine transgene Maus mit einem menschlichen Gen geschaffen, das Alzheimer-typische Ablagerungen an den Synapsen verursacht. Allerdings lassen sich nur wenige Prozent aller Alzheimererkrankungen beim Menschen auf ein solches «Alzheimer-Gen» zurückführen. Knuesel will deshalb den Alterungsprozess im Gehirn umfassender verstehen.

Knuesel forscht mit Mäusen. Doch können diese überhaupt dement werden? «Normale Mäuse entwickeln zwar keinen Alzheimer im strikten neuropathologischen Sinn. Es zeigen sich aber im Verhalten und bei den Synapsen



DAMIEN HIRST  
*Pharmaceuticals, 2004–2005*

*Oil on canvas. 106.7/129.5 cm*  
©Damien Hirst, DACS2008. Image courtesy of The Gagosian Gallery



DAMIEN HIRST  
*Two Pills, 2004*

*Oil on canvas. 152.4/101.6 cm*

©Damien Hirst, DACS 2008. Image courtesy of The Gagosian Gallery

klare Anzeichen von Demenz», erklärt Knuesel. Der Alterungsprozess setzt bei Mäusen in der Regel nach einem Lebensjahr ein. Die Tiere werden selten älter als zwei Jahre. Sie werden dicker, verlieren Haare und haben zunehmend Schwierigkeiten beim Sehen und Hören – sie zeigen also typische Alterserscheinungen. Ihre Gedächtnisfähigkeit, die Knuesel in Verhaltensexperimenten untersucht, schwindet aber unterschiedlich rasch. Nicht alle alten Mäuse sind demnach gleichermassen «dement».

#### GEDÄCHTNISTEST FÜR MÄUSE

Irene Knuesels Gedächtnistest für Mäuse schliesst neuere Erkenntnisse der Gedächtnisforschung mit ein. So haben Demenzzranke Mühe, sich an etwas Gelerntes zu erinnern, wenn sie sich nicht mehr in der vertrauten

Verbindungslinien zwischen Vorgängen auf zellulärer Ebene und dem Verhalten von Mäusen. Sie geht dabei noch eine Stufe tiefer als Irene Knuesel. Denn Mansuy untersucht Regulationsvorgänge des Genoms. «Werden Gedächtnisinhalte dauerhaft abgelegt, muss sich das letztlich auf in der Regulierung des Genoms widerspiegeln», erklärt sie. Ihr Fokus ist die so genannte Epigenetik, die Untersuchung der vererbaren Veränderungen der Genregulation und damit der Genexpression – der Ausprägung der genetischen Information. Bekanntlich befindet sich im Kern einer Zelle nicht nur das Erbmaterial in Form von DNA, sondern auch andere Proteine, die zusammen mit der Erbsubstanz das so genannte Chromatin bilden. Die Struktur des Chromatins bestimmt, welche genetische Information wie stark abgele-

weil sie beispielsweise der mütterlichen Zuwendung weitgehend entzogen und kaum gefüttert werden. Solche Mäuse zeigen im Erwachsenenalter klare Anzeichen von Depression. Dies lässt sich an Verhaltensexperimenten zeigen: Werden depressive Mäuse in eine mit Wasser gefüllte Schüssel gelegt, hören sie bald auf zu schwimmen und lassen sich, ohne zu ertrinken, treiben. Ihre «gesunden» Kollegen dagegen schwimmen weit länger. Depressive Mäuse zeigen auch weniger Interesse an süssen Nahrungsmitteln – ansonsten ein Leckerbissen für die Tiere.

#### VERERBARE DEPRESSION

Das Interessante ist nun, dass diese Mäuse ihre erworbene Depression vererben können – und zwar über mehrere Generationen hinweg. Dieser scheinbare Widerspruch zu den Prinzipien der Genetik resultiert aus der Veränderung des Epigenoms als Folge der traumatischen Erfahrung in der frühen Kindheit der Mäuse. Mansuy konnte einen der Mechanismen dieser epigenetischen Beeinflussung kürzlich entschlüsseln und die Gruppe untersucht derzeit, ob diese Vorgänge auch wieder rückgängig gemacht werden können.

Sowohl die Forschung von Irene Knuesel als auch diejenige von Isabelle Mansuy zeigen, wie die komplizierten Mechanismen, die das Zusammenspiel von Genen und Verhalten im Gehirn und Nervensystem steuern, entschlüsselt werden können. Doch die beiden Wissenschaftlerinnen sind sich bewusst, dass aus ihrer Forschung nicht leichtfertig therapeutische Schlussfolgerungen für den Menschen gezogen werden sollten. Vielmehr empfinden sie eine gewisse Erfurcht vor der Komplexität eines Systems, dem sie ihr Leben als Forscherinnen widmen.

---

*Mäuse, die eine harte Kindheit mit wenig mütterlicher Zuwendung erleben, werden depressiv und vererben diesen Gemütszustand.*

---

Umgebung aufhalten. Dieses Wissen überträgt Knuesel auf ein Verhaltensexperiment mit Mäusen: Alte Tiere werden in einer definierten Umgebung – einem Käfig mit einer bestimmten Form – mit einem bekannten und einem neuen Gegenstand konfrontiert. Die Zeit, die sie mit dem Beschnuppern des Gegenstands verbringen, ist ein Mass dafür, wie bekannt ihnen dieser Gegenstand vorkommt. Treffen demente Mäuse in einer neuen Umgebung auf den gleichen Gegenstand, können sie ihn nicht wiedererkennen.

Nach dem Tod der Tiere wird mittels molekularer Bildgebung festgestellt, wie die beobachteten Verhaltensunterschiede mit Art, Ort und Häufigkeit der synaptischen Ablagerungen korrelieren. Durch diese und andere Untersuchungen soll so nach und nach der molekulare Prozess verstanden werden, der zu den Demenz verursachenden Ablagerungen führt. «Wir vermuten, dass diese Prozesse für Demenzerkrankungen typisch sind und damit auch zu therapeutischen Ansatzpunkten beim Menschen führen können», so Knuesel.

Auch Isabelle Mansuy vom Institut für Hirnforschung der Universität Zürich sucht nach

sen werden kann. Der epigenetische Zustand einer Zelle – also gewissermassen der Status der Regulation des Genoms – wird als Epigenom bezeichnet.

#### HARTE KINDHEIT

Für Neuronen sind solche Prozesse von grosser Wichtigkeit: Wenn Gedächtnisinhalte abgespeichert werden, muss sich die Struktur der Nervenzellen und deren synaptische Verbindung verändern. Dies bedingt die Produktion neuer Proteine. Umwelteinflüsse – beispielsweise ein neuer Gegenstand, den eine Maus kennenlernt – wirken sich auf die molekulare Ebene aus, indem sie die Genexpression verändern. Diesen Veränderungen nachzuspüren ist angesichts der vielen tausend Gene, die in Nervenzellen exprimiert werden können, kein einfaches Unterfangen. Auch hier kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz, die aufzeigen, welche Zellen bei bestimmten Lernvorgängen aktiv sind.

Mansuy analysiert dieses Phänomen, indem sie den Einfluss von Stress auf das emotionale Gedächtnis von Mäusen untersucht. Die Mäuse erleben gewissermassen eine «harte Kindheit»,

KONTAKT Dr. Irene Knuesel, knuesel@pharma.uzh.ch, Prof. Isabelle Mansuy, mansuy@hifo.uzh.ch