

DAS INTERNET DES GEHIRNS

Die Synapsen im Gehirn bilden die Verbindungen für die elektrischen und chemischen Signale, die unser Denken und Handeln steuern

Es gehört zu den grössten Herausforderungen der Neurowissenschaften, jene grundlegenden Mechanismen zu verstehen, mittels derer das Gehirn die alltäglichen Funktionen des menschlichen Lebens – von einfachen motorischen Fertigkeiten bis hin zu komplexen kognitiven Aufgaben – ermöglicht. Dabei handelt es sich keineswegs um eine bloss akademische Frage; in ihrer Beantwortung liegt nämlich der Schlüssel zur Entwicklung von wirksamen Therapien für eine grosse Zahl von Erkrankungen, die unser Gehirn und andre Teile des Körpers befallen.

Jahrzehntelange, mühsame Forschung hat dazu geführt, dass wir uns allmählich ein Bild über die straff organisierten und erstaunlich komplexen Vorgänge machen können, die der Kommunikation der Nervenzellen zugrunde liegen. Die synaptische Übertragung steht dabei im Mittelpunkt. Eine Gruppe von bestimmten chemischen Molekülen, die sogenannten Neurotransmitter, sind dabei die Botenstoffe des Gehirns; sie übertragen jene Signale, die uns in die Lage versetzen, mit dem Finger auf etwas zu zeigen, den Duft einer Blume zu riechen oder uns an ein Kindheitserlebnis zu erinnern. Das Signal selbst, das entlang des schwanzförmigen Axons einer Nervenzelle fortgeleitet wird, ist eigentlich eine elektrische Potentialänderung; aber dieser elektrische Vorgang ist auf Neurotransmitter angewiesen, um die Information über die mit Flüssigkeit gefüllten Synapse an die nächste Nervenzelle weiterzugeben.

Bisher kennen wir mehr als 100 Neurotransmitter, von denen jeder seine eigene Funktion im Gehirn wahrnimmt, indem er andere Nervenzellen entweder anregt oder hemmt, bzw. ihre Aktivität auf subtile Art verändert. Gewisse Neurotransmitter wirken als Alarmsignale und bringen andere Systeme des Körpers dazu, auf Gefahr oder Stress zu reagieren. Andere beschleunigen den Informationsfluss zwischen verschiedenen Hirnstrukturen. Im Grunde genommen bestimmen diese allgegenwärtigen chemischen Signalsubstanzen des Gehirns alle unsere Handlungen, Gedanken, Stimmungen und Emotionen – und somit unser ganzes Menschsein.

Wettkämpfer an einem chemischen Stafettenlauf

Neurotransmitter funktionieren wie die Wettkämpfer an einem Stafettenlauf, die pausenlos ihren Stab weiterreichen, das chemische Botschaften enthält, die die Aktivität der Körperorgane steuern; sie weisen die Beinmuskeln an, den Körper vorwärts zu bewegen oder bringen die Zellen des Ohres dazu, einen bestimmten Ton aus einem Hintergrundrauschen herauszufiltern. Als Startschuss in diesem Rennen fungiert ein elektrischer Impuls, der durch eine Nervenzelle pulsiert und einen oder mehrere Neurotransmitter freisetzt, welche der nächsten Zelle chemische Anweisungen übermitteln. Die Dauer des Rennens kann auf den Bruchteil einer Hundertstelsekunde beschränkt sein und es kann sich gleichzeitig in Millionen oder Milliarden der mehr als 100 Milliarden Nervenzellen des Gehirns abspielen.

Austragungsorte für diese Stafettenläufe sind spezialisierte Verbindungsstellen, an denen das Axon der einen Nervenzelle (jener fadenförmige Fortsatz, welcher den Hauptteil der Datenautobahn des Gehirns bildet) die Membran eines Empfängerneurons beinahe berührt; dies geschieht normalerweise an Fortsätzen der Nervenzelle, die als Dendriten bezeichnet werden. Dazwischen liegt die Synapse, jener winzige Spalt, der die Signal übermittelnde präsynaptische Nervenzelle von der Empfänger-Nervenzelle mit ihren postsynaptischen Dendriten trennt.

Auf der axonalen Seite der Synapse befinden sich kleine Bläschen, die mit Neurotransmitter-Molekülen angefüllt sind und auf einen dem Axon entlang geleiteten elektrischen Impuls warten, der sie aktiviert. Der plötzliche Stromstoß bringt das Bläschen dazu, mit der Oberfläche des Axons zu verschmelzen und seinen Inhalt an Neurotransmittern in die Synapse auszuschütten, so dass diese die Rezeptoren auf der postsynaptischen Zelle erreichen können. Als Rezeptoren bezeichnet man jene Moleküle auf der Zelloberfläche, die der molekularen Struktur bestimmter Neurotransmitter genau entsprechen. Der Neurotransmitter ist gleichsam der Schlüssel zum Schloss des Rezeptors. Wenn der „Schlüssel“ das passende „Schloss“ findet, wird die empfangende Zelle „aktiviert“ d.h. entweder ab- oder angeschaltet, je nachdem, ob es sich um einen inhibitorischen (die Zellen hemmenden) oder exzitatorischen (die Zellen erregenden) Neurotransmitter handelt.

Dieser Prozess wird durch zahlreiche weitere Faktoren beeinflusst. So kann es etwa für einen bestimmten Neurotransmitter verschiedene Rezeptoren geben, von denen jeder seine eigene, spezifische Aufgabe hat. Für Serotonin beispielsweise kennen wir 15 Rezeptoren; einige von ihnen werden mit der Depression in Verbindung gebracht, andere sind bei Gewichtszunahme oder Halluzinationen beteiligt. Jede Nervenzelle verfügt nur über ganz bestimmte Rezeptoren und kann daher auch nur von bestimmten Neurotransmittern aktiviert werden. Einige Neurotransmitter können eine zweifache Wirkung ausüben indem sie den einen Rezeptor

hemmen, einen andern dagegen erregen. Neuronen haben auch unterschiedlich viele Rezeptoren, so dass die Freisetzung eines Neurotransmitters, je nachdem in welchem Bereich des Gehirns sie erfolgt, ganz unterschiedliche Auswirkungen haben kann.

Bedeutung für das Verständnis von Krankheiten und für neue Therapien

Viele Neurotransmitter stehen mit neurologischen Erkrankungen in Zusammenhang und ermöglichen die wissenschaftliche Entwicklung wirksamer therapeutischer Massnahmen. Ein zuviel oder zuwenig von bestimmten Transmittern kann den Untergang von Nervenzellen bewirken. Der überall im Gehirn vorkommende Neurotransmitter Glutamat beispielsweise wirkt, wenn er in hohen Konzentrationen freigesetzt wird, auf Nervenzellen toxisch, eine Tatsache, die die Hirnschädigung nach einem ischämischen Schlaganfall erklären kann. Der Mangel an Dopamin, einem anderen Neurotransmitter, ist charakteristisch für die Parkinson-Erkrankung; ein zuviel an Dopamin dagegen ist mitverantwortlich für die Schizophrenie, jener schwerwiegenden Störung des Gehirns, von der sehr viele Menschen betroffen sind. Bei der Alzheimer-Erkrankung scheinen Zellen, die den Neurotransmitter Acetylcholin verwenden, für den bei dieser Krankheit typischen Untergang von Nervenzellen hauptverantwortlich zu sein.

Viele Arzneimittel, die zur Behandlung von Stimmungsveränderungen und anderen mit dem Gehirn in Zusammenhang stehenden Störungen eingesetzt werden, beeinflussen die Entstehung oder Umsetzung von Neurotransmittern. Einige der wirksamsten Antidepressiva beispielsweise beeinflussen den Transfer von Serotonin und sorgen dafür, dass im Gehirn mehr dieses Transmitters zur Verfügung steht; dadurch wirken sie einem mit der Depression in Zusammenhang stehenden, möglichen Serotoninmangel entgegen. Die beiden heute zur Verfügung stehenden Medikamente gegen die Alzheimer-Krankheit beeinflussen jenes Enzym, welches Acetylcholin abbaut. Je besser wir verstehen, welche Neurotransmitter welche Hirnfunktion steuern, um so eher werden wir in der Lage sein, wirksame neue Therapiemethoden zu entwickeln, die die Störungen beheben und die normale Funktionen gewährleisten können.

Die Rezeptoren sind ein weiteres fruchtbares Feld für die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen. Bei der genauen Bestimmung von Form, Grösse und Aktivität vieler Rezeptoren wurden grosse Fortschritte erzielt. Diese Informationen machen es möglich, neue Strategien zur chemischen Beeinflussung der Rezeptoren zu entwickeln, so dass sie dazu gebracht werden, ihre „Tore“ für Neurotransmitter entweder zu öffnen oder zu schliessen und so deren Wirkung zu fördern oder abzuschwächen. Viele der neuesten Behandlungsmethoden für neurologische Störungen (auch

solche, deren klinische Erprobung noch aussteht) basieren auf grundlegenden Einsichten in die Funktionsweise von Rezeptoren.

Ein Beispiel dafür ist die Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Das dabei verwendete Naltrexon wirkt durch seine hemmende Wirkung auf die Rezeptoren von Endorphinen, im Gehirn natürlich vorkommenden Opiaten (sie werden auch Morphin-Rezeptoren genannt). Nach weiteren zur Klasse der „Opiat-Antagonisten“ gehörenden Wirkstoffen wird geforscht.

Was „jenseits des Rezeptors“ geschieht

Sobald der Neurotransmitter einen Rezeptor aktiviert hat, bewirkt dieses chemische Signal in der postsynaptischen Nervenzelle einen spezifischen physiologischen Effekt. In hunderten von Laboratorien wird untersucht, welche biochemischen Vorgänge „jenseits des Rezeptors“, d.h. unmittelbar nachdem ein Rezeptor aktiviert wurde, ablaufen. Der Molekular-Neurobiologe Paul Greengard von der Rockefeller Universität wurde 1997 für seine Pionierarbeit auf diesem Gebiet mit dem Charles A. Dana Preis für Gesundheit ausgezeichnet.

Im Verlauf von beinahe 50 Jahren haben Dr. Greengard und andere den komplexen Ereignissen nachgespürt, die in der Signalempfangenden Nervenzelle vor sich gehen. Sie kamen dabei zu grundlegenden neuen Erkenntnissen über Wirkungen und Wechselwirkungen verschiedener Neurotransmitter. So entdeckten sie, dass ein Protein-Phosphorylierung genanntes biochemisches Phänomen eine entscheidende Komponente der Kaskade ist. Es handelt sich dabei um den Prozess, bei dem einem Protein ein Phosphat-Molekül hinzugefügt wird. Das Ausmass der Phosphorylierung des Proteins bestimmt dessen physiologische Wirkung und beeinflusst die damit in Zusammenhang stehende Hirnfunktion. Die Protein-Phosphorylierung gilt heute allgemein als der zentrale Regulationsmechanismus der Nervenzellen; sie regelt sowohl die Freisetzung von Neurotransmittern durch die präsynaptische Nervenzelle als auch deren Wirkungen in der postsynaptischen Nervenzelle .

Die Aufklärung der molekularen und zellulären Prozesse , die an der synaptischen Übertragung beteiligt sind sowie die Identifizierung der unzähligen Faktoren, die diese Vorgänge beeinflussen, hat weitreichende Implikationen – sowohl im Hinblick auf unser Verständnis des Nervensystems als auch für die Entwicklung von Behandlungsformen, die das Leiden von Millionen von Patienten mit Hirnerkrankungen erleichtern können. Die eindrucklichen Fortschritte der letzten Jahre sollten uns jedoch nicht vergessen lassen, dass noch riesige Herausforderungen auf die neurowissenschaftliche Forschung warten.