



NEUER BLICK AUF DAS GEHIRN

Lesen Sie in der Beitragsreihe von **Technology Review**, wie Forscher mit neuen Techniken die Geheimnisse des Gehirns aufklären.

S. 26 **Die Erleuchtung**

Ein Fund in einer kleinen Grünalge revolutioniert die Neurowissenschaften.

S. 30 **Infografik**

Wie Forscher mit neuen Methoden Licht ins Dunkel des Gehirns bringen.

S. 32 **Der Hirn-Code**

Die Sprache des Gehirns ist weitaus komplizierter als die der Gene. Werden wir sie jemals verstehen?



DIE ERLEUCHTUNG

In einer kleinen Alge fand ein deutscher Forscher ein Molekül, das die Neurowissenschaften revolutionierte und die Optogenetik begründete. Dadurch lassen sich **mit Licht Nervenzellen nach Belieben an- und abschalten**. Nun zeigt sich, wie wertvoll die neue Technologie auch für die Medizin ist.

VON JENS LUBBADEH



Der Misserfolg, so heißt es, ist ein Waisenkind. Der Erfolg aber hat viele Väter. Wie viele Väter die Optogenetik hat, ist nicht so leicht herauszubekommen. Denn es werden immer mehr. So ist das mit neuen, aufregenden Ideen in der Wissenschaft. Im Nachhinein will sie jeder schon irgendwann einmal gehabt haben.

Dass einer dieser Väter Peter Hegemann ist, wird niemand bestreiten. Schließlich hat er das Instrument entdeckt – einen Lichtschalter, mit dem man Nervenzellen an- und ausknipsen kann. Der Schalter hat das völlig neue Gebiet der Optogenetik begründet. Auf den 59-jährigen Forscher von der Humboldt-Universität Berlin regnen derzeit Preise nieder: 2013 der Leibniz-Preis, mit 2,5 Millionen Euro Forschungsgeld dotiert. Im selben Jahr der Brain Prize, verliehen für wichtige Fortschritte in der Hirnforschung. „Dabei bin ich doch gar kein Neurowissenschaftler“, sagt Hegemann. Aber er hat sie revolutioniert.

Optogenetik ist ein Kunstwort und eigentlich kein besonders gutes. Zwar braucht man Genetik, um das eigentliche Ziel zu erreichen: Zellen einen Schalter zu verpassen, den sie von Natur aus nicht haben. Aber es geht nicht um Vererbung, sondern darum, Zellen mit Licht an- und auszuknipsen und zu schauen, was passiert.

Diese neue Technik sorgt seit knapp zehn Jahren für gewaltige Fortschritte in den Neurowissenschaften. Denn sie gibt Forschern erstmals die volle Kontrolle über einzelne Nervenzellen, den Bausteinen unseres Gehirns. Ihnen steht nun das Rüstzeug zur Verfügung, um die komplizierten Netzwerke des Gehirns zu verstehen und seinen Code zu knacken (siehe S. 32). Zudem hilft diese neue Technik auch, neuronale Erkrankungen wie Parkinson und Epilepsie besser zu verstehen und vielleicht eines Tages Patienten mit Licht behandeln zu können.

Entdeckt hat Hegemann den Lichtschalter in der Alge *Chlamydomonas reinhardtii*. Dieser nur wenige Mikrometer große Einzeller hat auch einen Preis bekommen: Alge des Jahres 2014, nicht zuletzt wegen ihrer Bedeutung für die Optogenetik. *Chlamydomonas reinhardtii* ist eine Grünalge, sie sieht putzig aus, wie eine Erbse mit zwei Fühlern. Aber es sind Geißeln, mit denen die Alge schwimmt, im Verhältnis zu ihrer Größe ist sie zwölfmal schneller als der US-Schwimmer und 18-malige Olympiasieger Michael Phelps. Wie alle Pflanzen macht auch sie Photosynthese. Das geht nur mit Licht, deswegen schwimmt sie immer dorthin, wo es hell ist. Mehr als 15 Jahre lang hatte Hegemann *Chlamydomonas* erforscht, weil er wissen wollte, wie die Alge das Licht sieht. 2002 endlich entdeckte er den Mechanismus. Zusammen mit seinem Kollegen Georg Nagel fand er ein spezielles Protein in ihrem Augenfleck. Es ist dem menschlichen Sehfärbstoff Rhodopsin erstaunlich nah verwandt. Die beiden taufte es Kanalrhodopsin.

Das Molekül funktioniert wie eine Schleuse: Fällt Licht darauf, klappt ein molekularer Schalter um und öffnet einen zum Molekül gehörigen Kanal in der Zellhülle. Geladene Teilchen strömen ein und geben so das Lichtsignal ans Innere der Zelle weiter. Die beiden Forscher ahnten sofort: „Kanalrhodopsin könnte ein mächtiges Werkzeug sein.“ So schrieben sie es 2002



Möglichkeiten der Optogenetik: Dieser Ratte wurden Lichtleiter in den Kopf eingepflanzt. Mit Lichtimpulsen können Forscher nun gezielt Nervenzellen in ihrem Gehirn an- und abschalten und die Effekte studieren.



in der Veröffentlichung. Dafür müsste man nur das Kanalrhodopsin-Gen in das Erbgut von Nervenzellen einschleusen. So weit der Genetik-Part der Optogenetik.

Bis dahin gab es nur mühselige und eher grobe Verfahren, um Zellen zu erregen. Neurowissenschaftler piksen zum Beispiel Elektroden ins Gehirn, jagen Strom hinein und schauen, was das für Folgen hat. Oder sie beeinflussen Nervenzellen chemisch, mit Psychopharmaka beispielsweise. Aber: Chemische Stoffe wirken nur langsam und auf große Bereiche. Und auch Strom trifft immer mehrere Zellen auf einmal. Nervenzellen mit feinen Lichtstrahlen einzeln zu erregen wäre die viel elegantere Methode. Francis Crick, einer der beiden Entdecker der DNA-Struktur, hatte Lichtstimulation schon 1999 als ideal empfohlen, allerdings ohne eine konkrete Methode vorzuschlagen.

Erste Versuche in Richtung einer praktischen Umsetzung hatten Forscher bereits kurz vor Hegemanns Entdeckung unternommen: 2002 schleuste der österreichische Neurowissenschaftler Gero Miesenböck das Gen für den Rhodopsin-Schalter aus dem Auge von Fruchtfliegen in Nervenzellen von Ratten ein. Tatsächlich gelang es Miesenböck, die Zellen anschließend mit Lichtpulsen elektrisch zu erregen. Er bewies damit als Erster, dass man mit Licht Nervenzellen kontrollieren kann. Es

war der Beginn der Optogenetik als Methode. Aber der Schalter war noch zu langsam – die Zellen reagierten im Sekundenbereich. Nervenzellen aber feuern innerhalb von Millisekunden. Der Grund: Das Fliegen-Rhodopsin gibt das Lichtsignal nicht auf kürzestem Weg weiter. Wie bei allen höher entwickelten Lebewesen ist auch hier eine komplizierte Moleküllkaskade zwischengeschaltet, die vergleichsweise träge reagiert.

Peter Hegemanns Kanalrhodopsin dagegen brauchte keine. Lichtschalter und Kanal sind eine Einheit. Kanalrhodopsin ist somit die ideale Lösung für Neuroforscher. Trotzdem ließ die Licht-Revolution auf sich warten. „Vor allem deutsche Wissenschaftler waren extrem skeptisch“, erzählt Hegemann. Nur die wenigsten konnten sich vorstellen, dass ein Schalter aus einer einzelligen Grünalge in einer hochkomplizierten Nervenzelle funktionieren würde. Schließlich lagen zwischen beiden eine Milliarde Jahre an Evolution. Vielen dürfte die Idee vorgekommen sein wie der Versuch, per Handkurbel einen modernen Mercedes zu starten. „Die Gefahr war einfach zu groß, letztlich nur Zeit und Geld zu verschwenden“, schrieb der Stanford-Psychiater und Neurobiologe Karl Deisseroth 2010 rückblickend in „Scientific American“. Und dennoch ging er gemeinsam mit seinen damaligen Mitarbeitern Edward Boyden und Feng Zhang dieses Risiko ein.

Fotos: Reuters, Bernd Prusowski/HUBerlin

2005 schrieben sie Georg Nagel an, ließen sich das Gen für Kanalrhodopsin 2 schicken (Hegemann und Nagel hatten zwei verschiedene Typen entdeckt, die unterschiedlich starke Ströme produzierten. Erst Nr. 2 erwies sich als perfekt für Nervenzellen). Sie schleusten mithilfe von Viren das Gen in Nervenzellen von Ratten ein. Das Experiment gelang auf Anhieb. Die drei Forscher konnten die Zelle mit Licht erregen – schneller als Miesenböck es mit dem Fliegen-Lichtschalter vermocht hatte. Die Optogenetik hatte drei Väter mehr und wurde damit zum MP3 der Neurowissenschaften: erfunden in Deutschland, zur Anwendungsreife gebracht in den USA.

Seitdem haben Hegemann und Deisseroth gemeinsam den Lichtschalter verfeinert und viele weitere Varianten von Kanalrhodopsin geschaffen: schnellere, langsamere, schwächere, stärkere und auch solche, die auf längerwelligeres Licht anspringen (Kanalrhodopsin aus *Chlamydomonas* wird durch kurzwelliges, blaues Licht aktiviert).

Viele Forscher haben die Möglichkeiten der Optogenetik in eindrucksvollen Experimenten demonstriert: Gero Miesenböck löste in Fliegen per Lichtblitz Fluchtreaktionen aus. Andreas Gottschalk von der Universität Frankfurt lähmte mit Licht zappelnde Fadenwürmer. Karl Deisseroth ließ Mäuse mit eingepflanzten Lichtfasern auf Knopfdruck im Kreis herumrennen und anhalten. Sogar falsche Erinnerungen kann man mittels Optogenetik erzeugen, zuerst machte Gero Miesenböck das bei Fliegen. Dann die MIT-Forscher Steve Ramirez und Susumu Tonegawa bei Mäusen.

Heute arbeiten Hunderte Labore weltweit mit optogenetischen Methoden, um die großen alten Fragen der Neurowissenschaften endlich zu beantworten. Der Neurowissenschaftler Thomas Oertner, Direktor des Instituts für Synaptische Physiologie am Zentrum für Molekulare Neurobiologie in Hamburg, beispielsweise will wissen, wie sich Gedächtnisinhalte formen. Bekannt ist, dass sich dafür Synapsen, die Verbindungen zwischen den Nervenzellen, in ihrer Stärke verändern, abgebaut oder neu gebildet werden. Aber welche Mechanismen dabei eine Rolle spielen, liegt bis heute weitgehend im Dunkeln. Um das zu erkunden, musste Oertner früher mehrere Zellen mit Elektroden anpiksen – was diese jedoch nur wenige Stunden überlebten. „Die Mechanismen des Langzeitgedächtnisses konnten wir so gar nicht erforschen“, sagt er. Die schonende Reizung mit Licht macht nun Messungen über Tage hinweg möglich. Oertner fand heraus, dass bestimmte Reizmuster Synapsen innerhalb von nur einer Woche zum Verschwinden bringen, die Erinnerung also organisch abgebaut wird. Erst kürzlich baute er zusammen mit Peter Hegemann das Kanalrhodopsin so um, dass sich Neurone nun auch per Licht ausknipsen lassen.

Spätestens damit stand eine große Hoffnung im Raum: Ließen sich mit der Methode vielleicht Neuroleiden behandeln? Könnte man beispielsweise die bei Epileptikern außer Kontrolle geratenen Erregungswellen im Gehirn in Schach halten? „Die Anwendungsmöglichkeiten der Optogenetik sind nur durch

die Vorstellungskraft beschränkt“, sagt Gero Miesenböck. Zunächst war sie ein aus der Grundlagenforschung entstandenes wertvolles Instrument, das die Grundlagenforschung enorm beschleunigt hat. Aber sie könnte helfen, Krankheiten zu besiegen. Eine naheliegende Idee beispielsweise ist: Warum nicht die Lichtschalter da nutzen, wo unsere eigenen ausgefallen sind? Zhuo-Hua Pan von der Wayne State University hatte schon 2006 versucht, mit Optogenetik Blindheit zu behandeln. Er schleuste das Kanalrhodopsin in die Netzhaut blinder Mäuse ein – die Tiere konnten danach wieder Licht sehen. Auch wenn der Schritt zum Menschen groß und die Lichtempfindlichkeit des Kanalrhodopsins für einen Einsatz im Auge zu schwach ist – prinzipiell könnte Optogenetik bei der Behandlung von Netzhautdegeneration zum Einsatz kommen. Doch dafür muss die

»NEURONE SIND MIR ZU KOMPLIZIERT.«

PETER HEGEMANN

Optogenetik-Pionier an der Humboldt-Universität Berlin



Gesellschaft noch einen Schritt tun. Denn Optogenetik erfordert Gentechnik: „Es sind fremde Gene aus Algen, die vielleicht problematische Effekte hervorrufen“, warnt Karl Deisseroth.

Doch auch indirekt wird Optogenetik die Medizin weiterbringen. „Mit der Technik können wir Entstehungsprozesse von neuronalen Krankheiten besser verstehen“, so der US-Forscher. Einen Beweis dafür hat er 2009 erbracht, als er mit Licht die Effekte der Tiefenhirnstimulation nachbilden wollte. Seit einigen Jahren pflanzen Mediziner Parkinson-Patienten elektrische Schrittmacher ins Gehirn ein, um die Nervenzellen auf Trab zu bringen und die Krankheitssymptome zu lindern. Als Deisseroth in Mäusen mit Parkinson-Symptomen nun mit Licht die gleichen Zellen erregte, passierte ... nichts. Es stellte sich heraus, dass die ungenauen elektrischen Hirnschrittmacher auch benachbarte Nervenstränge stimulieren. Die für die hilfreiche Wirkung der Tiefenhirnstimulation verantwortlichen Nervenzellen sitzen also woanders im Gehirn. Wo, das weiß Deisseroth noch nicht genau, er vermutet sie aber nahe der Schädeldecke. Damit könnte die Tiefenhirnstimulation künftig eine weitaus schonendere Operation werden als heute.

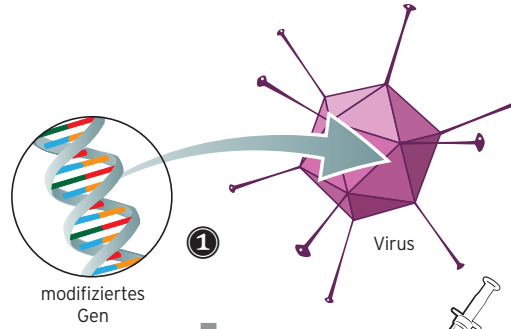
Trotz all dieser spannenden neuen Möglichkeiten wird Peter Hegemann der Grundlagenforschung treu bleiben. „Etwas Neues in der Forschung zu machen, ist heute gar nicht mehr so einfach, weil man sich immer von finanziertem Projekt zu Projekt hangelt.“ Mit den Preisgeldern kann er nun forschen, wie er will. Das wird er nach wie vor an Algen tun. „Neurone sind mir zu kompliziert“, sagt er. „Ich hab's gern einfach.“



WIE NERVENZELLEN LICHTEMPFINDLICH WERDEN

①

Das Gen für das lichtempfindliche Protein Kanalrhodopsin aus der Grünalge *Chlamydomonas* wird isoliert, angepasst und in ein harmloses Virus gebracht. Dieses dient als Fähre, um den molekularen Lichtschalter in die Nervenzellen einzubringen.



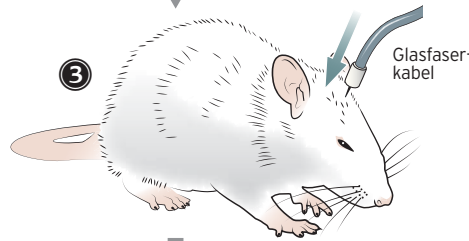
②

Die Viren werden in das Gehirn des Versuchstiers gespritzt. Sie schleusen das Kanalrhodopsin-Gen in die Nervenzellen, die daraufhin den Lichtschalter aus der Alge produzieren und empfindlich für Licht werden. Mittels ausgeklügelter gentechnischer Methoden ist es möglich, das Kanalrhodopsin-Gen nur in einzelne gewünschte Nervenzellen zu schleusen.



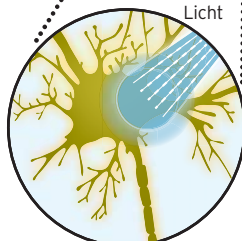
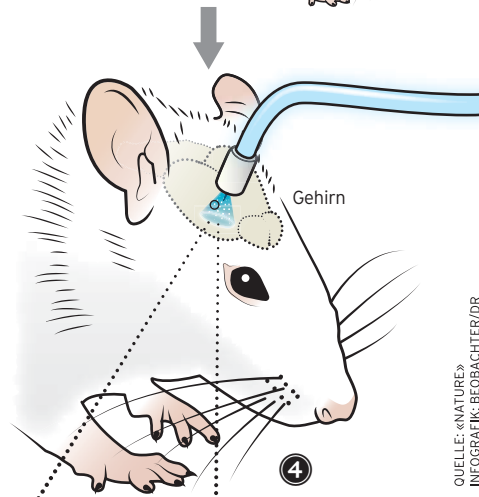
③

Ein Glasfaserkabel wird ins Gehirn eingepflanzt und am Kopf befestigt. Es leitet Licht zu den lichtempfindlichen Nervenzellen. Oft ist die Glasfaser mit einer Elektrode zur Messung der Erregungsleitungen kombiniert.



④

Kanalrhodopsin reagiert auf Licht spezieller Wellenlänge, das über die Glasfasern in das Gehirn gelangt. Es schaltet die Nervenzellen innerhalb von Millisekunden an und aus. So können Forscher die Funktion der Nervenzellen genau untersuchen.



Nervenzelle „aus“ → Nervenzelle „an“ → Nervenzelle „aus“

QUELLE: «NATURE»
INFOGRAFIK: BEGBÄCHTER/DR

Blick ins Gehirn

Zur Optogenetik gesellen sich zahlreiche neue Ansätze, den Code des Gehirns zu knacken.

Human Brain Project

In einem Teilprojekt schnitten Wissenschaftler am Forschungszentrum Jülich ein Gehirn in Tausende hauchdünner Scheiben, färbten sie ein und scannten sie mit einem MRT. Zum Schluss fügten sie die Scheiben im Computer zu einem 3D-Atlas zusammen. Dieser ist etwa 50-mal genauer als ähnliche Techniken.

Clarity-Projekt

Um Nerven-Autobahnen und Neurone fürs Mikroskop sichtbar zu machen, entfernten Stanford-Forscher im Gehirn von Leichen mit einer Art Spülmittel das stützende Fettgewebe um sie herum. Dieses streut das Licht sonst zu stark. Sie färbten bestimmte Proteine an und identifizierten so einzelne Schaltkreise.

Human Connectome Project

Wie hängt der Verlauf der großen Nervenfaserbündel mit Gesundheit und Nervenkrankheiten zusammen?



Um das herauszufinden, scannen US-Forscher mit speziellen MRT-Varianten die Datenautobahnen des Gehirns. Heraus kommt eine ästhetisch schöne Karte mit je nach Verlaufsrichtung verschiedenfarbigen Faserbündeln.

BrainSpan-Atlas

Das Allen Institute for Brain Science entwickelt eine Karte der Genaktivität im Gehirn. Als Studienobjekte dienen nicht lebensfähige Humanembryonen. Die Karte soll zeigen, wann und wie Krankheiten wie Autismus und Schizophrenie entstehen.

Foto: Courtesy of the Laboratory of Neuro Imaging and Martinos Center for Biomedical Imaging, Consortium of the Human Connectome Project - www.humanconnectomeproject.org