

OKAPIA

Nervenzellen: *„Ein Labyrinth, das wir wahrscheinlich auch in 100 Jahren noch nicht aufgeschlüsselt haben werden“*

GEDÄCHTNIS

SCHLAUE SCHNECKEN

Wie erinnert sich der Mensch, und warum vergisst er allmählich, was er abgespeichert hat? Diese Rätselfragen lassen sich vermutlich biochemisch klären. Die Pille fürs Schnelldenken und für gutes Gedächtnis ist in Sicht.

Der Seehase ist eigentlich eine Schnecke und sieht aus wie eine gebackene Kartoffel mit zwei Ohren. Dass die fetten, purpurbraunen Weichtiere sich an irgendetwas erinnern könnten, kommt dem Betrachter beim Blick in die schneckengefüllten Wassertanks nicht in den Sinn.

Doch auf den Meeresschnecken der Gattung Aplysia ruht die Hoffnung, einen uralten Menschheitstraum zu verwirklichen – die Entwicklung eines Stoffes, der das Lernen erleichtert und dem Gedächtnis, wenn es nachlässt, wieder neuen Schwung verleiht.

„Die kleine rote Pille wird kommen, vielleicht in fünf, sicherlich in zehn Jahren“, sagt Eric Kandel, 70. Der gebürtige Wiener, Professor für Biochemie, Molekulare Biophysik und Psychiatrie am Neurobiologischen Zentrum der New Yorker Columbia University und seit 1939 in den USA ansässig, hilft seinen Mitarbeitern im Labortrakt des sechsten Stockwerks im College of Physicians and Surgeons beim Auspacken einer frisch eingetroffenen Aplysia-Sendung. Absender ist eine Schneckenzuchtfarm in Florida.

Seit vier Jahrzehnten nutzt Kandel die Aplysia-Schnecken, die bis zu einem drei viertel Meter lang und knapp 16 Kilogramm schwer werden können, für die Erforschung des „verzwicktesten Problems der gesamten Biologie“, wie er es nennt: Was ist Gedächtnis, wie funktioniert es, wie wird es gebildet, wo wird Erinnerung gespeichert, wie kann sie abgerufen werden, und was steckt dahinter, wenn das Sich-Erinnern nicht mehr richtig funktioniert?

Um das alles herauszufinden, haben sich in den letzten Jahrzehnten Allianzen verschiedener Wissenschaftszweige gebildet: Genforscher und Molekularbiologen arbeiten zusammen mit Biochemikern und Neurobiologen, die ihr Wissen um die biologischen Abläufe im Gehirn mitbrachten. Hinzu traten Vertreter der kognitiven Psychologie, die ihre Kenntnisse über die grundlegenden Lern- und Denkprozesse beisteuerten.

Die beiden wichtigsten Wissenschaftsgebiete stehen jeweils an den Außenseiten des biologischen Spektrums, die eine an der Schnittstelle zwischen der Biologie und der Chemie, die andere im Grenzbereich zwischen Biologie und Psychologie.

Als „eine der Kernfragen des 21. Jahrhunderts“ bezeichnet Kandel die Herausforderungen an die Vertreter der beiden Fachgebiete: Gelänge ihnen eine umfassende Synthese, die das Bewusstsein auf eine molekularbiologische Ebene zurückführt, so wäre die uralte und oft verklärte Sonderstellung von Lernen und Erinnerung gegenstandslos.

Jede Abspeicherung von Wissen und Erfahrungen, jedes Erinnern an angenehme und leidvolle Vorkommnisse, jede Vorfreude und jede Trauer ließe sich dann auf biochemische Vorgänge reduzieren. Daraus ergäbe sich wohl zwingend, dass der



T. EVERKE

Gedächtnisforscher Kandel, Forschungsobjekt Schnecke: *„Diese gottverdammten Tiere lernen einfach alles“*

Mensch auch in diese Abläufe einzugreifen wünschte, mit dem Skalpell, mit Tricks aus der genetischen Wunderküche oder mit Tabletten. Das Gehirn wäre auf seine Weise nichts anderes als die Leber – ein hoch komplexes biologisches System, beeinflussbar durch Medikamente.

Etwa 100 Milliarden Nervenzellen (Neuronen) finden sich in jedem Gehirn der Art Homo sapiens. Jede einzelne dieser Nervenzellen kann mehrere tausend Verbindungen (Synapsen) zwischen den Neuronen aufbauen. Sie bilden ein Labyrinth von neuronalen Netzen, das „wir wahrscheinlich auch in 100 Jahren noch nicht aufgeschlüsselt haben werden“, sagt Kandel. „Doch wir haben im letzten Jahrzehnt enorme Fortschritte gemacht.“

Der Mensch wird eingreifen wollen, mit dem Skalpell, mit genetischen Tricks oder mit Pillen

Eine Schlüsselrolle bei dieser Forschung spielte der glitschige Seehase, so benannt nach seinen flachen, hasenohrähnlichen Tentakeln. Das klumpige, sich genügsam von Seetang ernährende Weichtier, das in Gefahrensituationen sepiafarbene Tarntinte verströmen kann, ist für die Neurophysiologen ein ideales Versuchstier.

Zwar ist das zentrale Nervensystem der Schnecke mit nur 20 000 Nervenzellen auch für tierische Maßstäbe nachgerade dürftig ausgestattet – eine Biene verfügt über eine Million, der Löwe über zehn Milliarden Neuronen. Doch nur wenige Kreaturen haben so dick ausgebildete Nervenzellen wie Aplysia; mit bis zu einem Millimeter Durchmesser sind sie 1000-mal größer als eine menschliche Hirnzelle. Zudem sind die Zellen in Zehnergruppen gebündelt.

Die anatomische Ausstattung der Schnecken ermöglichte es den Forschern, gleichsam Verdrahtungspläne zu erstellen, in denen die Abläufe in den einzelnen Zellen bei unterschiedlichen Verhaltensweisen des Tieres festgehalten sind.

Wohl beschränkt sich das Verhaltensrepertoire der Aplysia hauptsächlich auf drei Essentials: Essen, Ausruhen, Kopulieren. „Doch diese wunderbaren gottverdammten Tiere können einfach alles lernen“, sagt Kandel. „Natürlich“, wie er einschränkt, „keine französischen Vokabeln“, aber sonst „alles, was Pawlow und andere Verhaltenspsychologen in Tierexperimenten vorgemacht haben“.

So wie der russische Mediziner Iwan Pawlow seine Hunde mit dem Läuten einer Klingel zum Sabbern bringen konnte, weil das Geräusch zuvor mit der Futtergabe zeitlich gekoppelt war, können auch Aplysia-Forscher ihren Versuchstieren reflexartige Verhaltensweisen antrainieren, die auf das Vorhandensein einer Gedächtnisleistung hinweisen.

Mittels schwacher Elektroschocks als Trainingshilfe lernten die hoch sensiblen Schnecken, ihre Kiemen mitsamt der Atemröhre („Sipho“) bei Berührung unterschiedlich stark zurückzuziehen und zwischen dem taktilen und dem elektrischen Reiz zu unterscheiden. Schließlich gelang es sogar, die Versuchsanordnung so zu gestalten, dass im Ergebnis die Schnecken eine Art Kurz- und ein Langzeitgedächtnis entwickelten.

Unter dem Mikroskop und mit Hilfe von elektrophysiologischen und molekularbiologischen Messgeräten haben Kandel und seine Kollegen sich mittlerweile auch Einsichten über die biochemischen Vorgänge verschaffen können, die bei diesen Reaktionen in einzelnen Nervenzellen ablaufen.

Der Staffellauf der Erregung, die in einem sensorischen Neuron, beispielsweise im Gehirn, beginnt und mit der Aktivierung einer motorischen Nervenzelle, etwa im Muskel, endet, erfolgt als Kaskade physikalischer, biologischer und chemischer Prozesse. Sie finden in der gesamten Zelle statt, im Zellkern wie im umgebenden Plasma, vor allem aber an den Synapsen, den feinen Schaltstellen an der Zelloberfläche, über welche die Nachrichtenübermittlung zwischen den Zellen erfolgt.

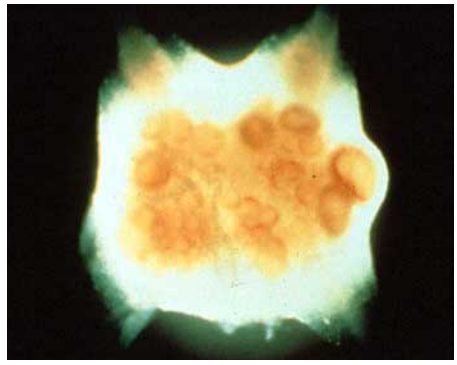
So werden Botenstoffe, so genannte Neurotransmitter wie Serotonin oder Glutamat, ausgeschüttet, die an ihren spezifischen Andockstellen Kanäle für den Durchfluss von Ionen öffnen. Angeschoben wird dadurch die Bildung von Eiweißmolekülen und Katalysatoren unter Beteiligung von Genen im Zellkern.

Ziel der hektischen Aktivitäten ist die kurzzeitige oder länger anhaltende Verstärkung einzelner Synapsen oder Synapsengruppen. Für die Dauer der Verstärkung können Signale die Schaltstellen zwischen den Zellen besser passieren,



OKAPIA

Meeresschnecke Aplysia: *Wie eine gebackene Kartoffel mit zwei Ohren*



Aplysia-Nervenknoten

was nach Ansicht vieler Forscher direkte Auswirkungen auf das Erinnerungsvermögen hat.

Eine Schlüsselrolle spielt dabei offenbar ein besonders komplizierter Genschalter namens Creb. Er fungiert, so Kandel, „auf den biochemischen Großbaustellen im Organismus als eine Art Oberaufseher, der die Umbauarbeiten an den Synapsen kontrolliert“. Creb erscheint in zwei unterschiedlichen Varianten, von denen die eine die Abläufe vorantreibt, die andere als Bremser tätig ist.

Die normalerweise zwischen den beiden auf andere Gene einwirkenden Proteine Creb1 und Creb2 herrschende Balance wird gestört, wenn durch wiederholte Reizung der sensorischen Zelle das Antreiber-Protein Creb1 über den Bremser Creb2 die Oberhand gewinnt. Dann, so die vermutete Folge, werden dutzende von anderen Genen aktiviert, die dafür sorgen, dass die gelernte Reiz-Erfahrung im Langzeitgedächtnis eingraviert wird.

In Tierversuchen mit Fruchtfliegen, Mäusen und Ratten haben mehrere Wissenschaftler die dominierende Rolle des Creb-Faktors bei der Gedächtnisbildung inzwischen nachgewiesen.

Die amerikanischen Fliegenforscher Tim Tully und Jerry Yin vom Cold Spring Harbor Laboratory auf Long Island (New York) verhalfen ihren Versuchstieren zum Beispiel durch eine gezielte genetische Manipulation zu einem Überangebot von Creb1. Folge: Statt zehn Übungseinheiten, die sonst zur Bildung eines einwöchigen Erinnerungsvermögens nötig waren, kamen die smarten Fliegen mit nur einer Trainingsrunde aus.

„Überheblich gesprochen“, so Tully, sei die Entdeckung des Creb-Schalters mit all ihren Folgen für das Verständnis des Gedächtnisses, „so etwas wie das $e=mc^2$ des Bewusstseins“.

Kandel hingegen dämpft, angesichts der Tatsache, dass die Creb-Wirkung bislang nur im Tiermodell nachgewiesen wurde, allzu hochgesteckte Erwartungen: „Wir wissen überhaupt nicht, ob auch im menschlichen Gehirn ein Creb-System existiert.“

Immerhin verdingte sich Kandel, der sich zu den „grundoptimistischen“ Wissenschaftlern zählt, bei „Memory Pharmaceuticals“ als Berater. Das Unternehmen ist eine Gründung des Nobelpreisträgers Walter Gilbert, der schon die Biotech-Firmen Biogen und Myriad Genetics mit ins Leben rief. Kandels Kollege Tully half zeitweise dem Schweizer Multi Hoffmann-LaRoche, die erfolgreichen Tierexperimente auf den Menschen zu übertragen.

Aber auch andere große Pharmafirmen arbeiten und erforschen Substanzen, die in der einen oder anderen Form auf das Gedächtnis einwirken. Rund 200 Wirkstoffe, in der Fachsprache „cognitive enhancers“ genannt, sind bislang als Kandidaten bekannt.

Offiziell werden die meisten von ihnen im Hinblick auf das extreme Gedächtnis- und Bewusstseinsleiden, die Alzheimerkrankheit, entwickelt. Der Bedarf ist riesig, der künftige Markt entsprechend lukrativ. Allein in den USA sind derzeit rund vier Millionen Menschen von der verheerenden Krankheit betroffen, in Deutschland sind es mehr als 700 000 Patienten; bis 2020 dürften sich diese Zahlen etwa verdoppelt haben.

Kritiker sehen in dem Hinweis auf Alzheimer häufig jedoch nur ein Feigenblatt, hinter dem sich Biotech-Firmen und Pharmakonzerne verstecken, die in Wahrheit einen weit größeren Markt anvisieren – jene Millionen, die mit Organtransplantationen, Internet und Gen-Food aufwachsen und demnächst in die Jahre kommen, in denen sie durch die Wohnung irren und fragen werden: „Liebling, hast du meinen Autoschlüssel gesehen?“ Da käme die kleine rote Pille gerade recht.

Gibt es den „kognitiven Beschleuniger“ künftig als Beigabe zum Schulfrühstück?

Dass ein solcher „kognitiver Beschleuniger“ womöglich auch das Schulfrühstück ergänzen könnte oder noch fix vor der Klavierstunde eingeworfen würde, will Kandel „nicht ganz ausschließen“. Es wäre, meint der Forscher, zwar „eine schlimme Sache und eine sehr schlimme Praxis“ – aber wohl dennoch nicht zu vermeiden.

Die Komplexität moderner Gesellschaften, fürchtet Kandel, werde „künftig noch stärker als heute durch Technik und Materialismus beherrscht, die dutzendfach zum Nachteil von Menschen“ verwendet werden könnten. RAINER PAUL