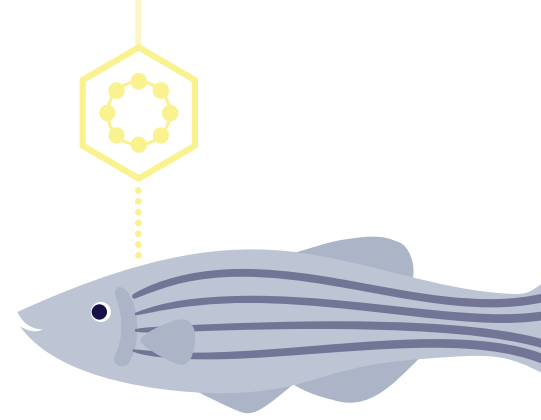


Vertiefung

Fallbeispiel: Arbeitsteilung im Gehirn



Zeitaufwand

ca. 30 Minuten plus Zeit
für Vorstellung und Diskussion

Vorkenntnisse

- Grundlegende Kenntnisse des Nervensystems
- Funktionsweise von Ionenkanälen-Gradienten

Der Zebrafisch (*Danio rerio*) als Modellorganismus für die Erforschung wie neuronale Schaltkreise das Verhalten steuern

Grundlagenforschung erscheint manchmal wie ein Mosaik. Ein einzelner Stein ergibt nicht viel Sinn. Es bedarf vieler kleiner Mosaiksteine, die zusammengefügt werden müssen, damit das eigentliche Bild erkennbar wird. So arbeiten Grundlagen-Forschende auf ganz verschiedenen Ebenen und mit ganz unterschiedlichen Methoden, um das "große Ganze" zu verstehen. Das ist auch bei diesen Forschungsbeispielen so, deren Ziel es ist zu verstehen, wie Gene neuronale Schaltkreise beeinflussen und wie diese Schaltkreise dann Verhalten steuern.

Am Anfang jeder Bewegung, jedes Gefühls und jeder Erinnerung steht die Aktivität von Nervenzellen, die miteinander verknüpft sind. Es ist inzwischen bekannt, dass diese Muster hochspezifisch sind und sich bestimmten Zelltypen zuordnen lassen. Jeder neuronale Typ ist wiederum mit einer begrenzten Zahl anderer Typen verknüpft. Durch die so entstehenden, komplexen Schaltkreise kann neuronale Aktivität – je nach Bedarf – in unterschiedliche Bahnen gelenkt werden, wodurch schließlich ein bestimmtes Verhalten entstehen kann. Doch die Forschenden wollen nicht nur verstehen, wie solche Schaltkreise ein Verhalten steuern können. Sie untersuchen auch die genetischen Grundlagen auf molekularer Ebene, denn diese sind letztlich für den Aufbau, die Ausprägung und auch Veränderungen der Schaltkreise verantwortlich.

Das vergleichsweise einfache Gehirn des Zebrafisches ermöglicht es den Forschenden zu untersuchen, wie Verhalten im Wirbeltiergehirn grundsätzlich gesteuert wird. Diese komplexe Fragestellung lässt sich nur beantworten, wenn der gesamte Organismus betrachtet wird.

Der Zebrafisch als Modellorganismus



© Max-Planck-Gesellschaft

Der Zebraäbrling oder auch Zebrafisch genannt, gehört ebenso wie der Mensch zur Gruppe der Wirbeltiere. So gibt es auch genetisch viele Gemeinsamkeiten: Rund 70 Prozent der Zebrafisch-Gene kommen in ähnlicher Form auch beim Menschen vor. Über 80 Prozent der bislang bekannten Gene, die beim Menschen am Entstehen von Krankheiten beteiligt sind, gibt es auch im Fisch.

Die Fische verfügen zudem über einen anatomisch ähnlichen Gehirnaufbau wie wir. Sie bringen jedoch den Vorteil mit sich, dass ihr Nervensystem kleiner und genetisch manipulierbar ist. Viele Fragestellungen lassen sich auch deshalb so gut am Zebrafisch untersuchen, weil sich die Eier des Fisches außerhalb des Mutterleibs entwickeln und durchsichtig sind. Dadurch können die Forschenden die Entwicklung der Zellen und Organe gut beobachten, ohne die Embryonen verletzen zu müssen. Des Weiteren sind die aus den Eiern schlüpfenden Larven der Zebrafische ebenfalls transparent, was optischen Zugang zu ihrem Gehirn und damit Hirnforschung mit Einsatz optischer Methoden erlaubt.

Im Folgenden werden einige Methoden vorgestellt, mit denen eine Verhaltenssteuerung im Zebrafisch nachvollziehbar wird.

Angewandte Methoden, bei denen Tiermodelle verwendet werden

Optogenetik

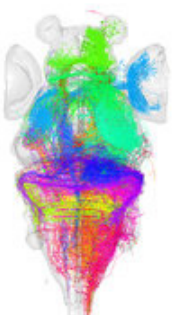
In genetisch entsprechend veränderten Zebrafisch-Larven (siehe Fallbeispiel: Chorea Huntington) können mit Hilfe von Lichtimpulsen einzelne Nervenzellen oder Nervenzell-Netzwerke an- oder abgeschaltet werden. Dies ist beim Zebrafisch *in vivo*, also im lebenden Tier, ohne invasiven Eingriff möglich. In den transparenten Fischlarven können stark fokussierte Laserpulse die entsprechenden Nervenzellen direkt erreichen und so den Fisch quasi optisch fernsteuern.

Bei dieser Technik verändern die Forschenden die Fische so, dass Nervenzellen des Gehirns lichtempfindliche Kanalproteine produzieren. Mit kurzen Lichtpulsen können die Neurowissenschaftler:innen dann die winzigen Kanäle öffnen oder schließen und so die Nervenzellen aktivieren oder "stumm schalten". So kann die Funktion der Zellen untersucht werden.

Während unter natürlichen Bedingungen das Verhalten durch einen entsprechenden Reiz aus der Umgebung ausgelöst wird, ist es jetzt denkbar, dass alleine durch die optische Aktivierung der entsprechenden Nervenzellen dieses Verhalten nachgeahmt werden kann. Die Beteiligung einzelner Zellen an einem Verhaltensmuster kann so gezielt beobachtet und überprüft werden.

Computersimulation

Die computergestützte, mathematische Simulation biologischer Prozesse und Systeme und sorgfältig durchdachte Datenanalysen sind hervorragende Ergänzungen zu Tierversuchen. Ein vollständiger Ersatz sind sie jedoch bisher nicht. Die grundlegenden Daten für eine Computersimulation müssen zunächst einmal erhoben werden – und das geht nur im Tier. Auch lässt das Vorhandensein zum Beispiel einer Verbindung zwischen Nervenzellen noch nicht darauf schließen ob, welche und wie viele Informationen die Zellen untereinander austauschen.



© MPI für Neurobiologie

Eine Mammutaufgabe ist das Erstellen eines Zell-Atlas des gesamten Zebrafisch-Gehirns. Mit der Rekonstruktion von über 2000 individuellen Neuronen in einem "Standardgehirn" haben die MPI-Forschenden den Atlas online gestellt. Seitdem haben viele Forschungsgruppen mitgeholfen diese einzigartige Datenbank zu erweitern. Dabei können die Daten der rekonstruierten Nervenzellen mit ganz unterschiedlichen Mikroskopie-Methoden, Fluoreszenzmarkierungen der Zellen und anderen genetischen Werkzeugen erhoben werden. Das Ergebnis ist eine ständig wachsende, interaktive Online-Karte, die Forschenden weltweit dabei hilft zu verstehen, welche Strukturen und Zelltypen welchen Funktionen in einem Wirbeltier zugeordnet werden können.

Weitere Infos:

<https://www.neuro.mpg.de/baier/connectome>

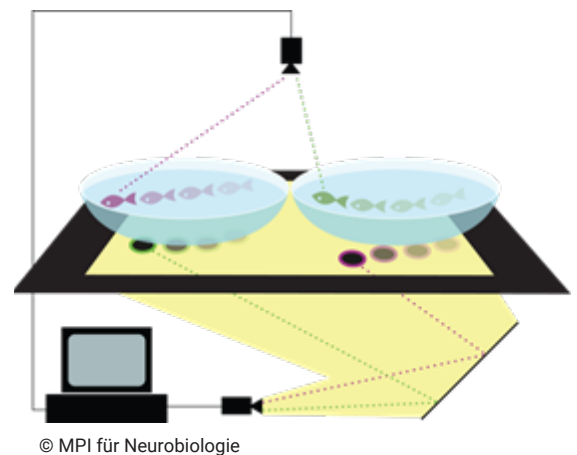
<http://fishatlas.neuro.mpg.de>

<https://www.neuro.mpg.de/2019-07-Baier-Kunst/de>

Computergestützte Verhaltensmodulation

Einen Fischschwarm zu beobachten, der aus hunderten, wenn nicht tausenden Fischen besteht, ist ein faszinierendes Schauspiel, bei dem man sich unwillkürlich fragt: Wie schaffen die Fische es, nicht aneinander zu stoßen? Dabei gibt es nur einige wenige grundlegende Regeln, die dieses anmutige Fisch-Ballett auslösen: "Ausweichen, wenn der Nachbar zu nahekommt" oder "Annähern, wenn der Nachbar zu weit entfernt ist". An welchen Merkmalen Tiere solch einen Nachbarn jedoch überhaupt als Artgenossen erkennen, ist weitgehend ungeklärt. Die Forschenden am Max-Planck-Institut für Neurobiologie untersuchen diese und andere Schwarm-Verhaltensweisen mit eigens für die Fische gebauten virtuellen Umgebungen.

Schwimmen zwei Fische zusammen, orientieren sie sich aneinander. Doch auf welche visuellen Reize reagieren die Fische dabei? Um diese grundlegende Frage einzugrenzen, ließen die Forschenden zwei voneinander getrennte, freischwimmende Fische über eine Echtzeit-Projektion miteinander interagieren. Die Interaktion erfolgte über einen "Platzhalter", dessen Bewegungen durch die Position des jeweils andern Fisches kontrolliert wurde. Interessanterweise genügte bereits ein einfacher schwarzer Punkt, um das Interesse der Fische zu wecken – aber nur, solange der Punkt durch die Bewegungen des Partners gesteuert wurde, also ein bestimmtes Bewegungsmuster zeigte. Form oder Farbe waren für das Folgeverhalten unnötig. Die Fische folgten dem "Avatar" stundenlang, sofern er nur die für Zebrafische typischen, abwechselnden Schwimmbewegungen und Pausen machte. Wie genau die Fische ihre eigenen Bewegungen mit denen ihrer Artgenossen vergleichen ist jedoch noch völlig unklar.



Über den beschriebenen Aufbau können auch andere soziale und Schwarm-Verhaltensweisen der Fische studiert und manipuliert werden. In Kombination mit anderen Methoden eröffnen solche Versuche spannende Möglichkeiten zu untersuchen, wie das Gehirn visuelle Hinweise definiert und verarbeitet, um darauf aufbauend soziales Verhalten zu steuern.

Weitere Infos: https://www.neuro.mpg.de/4064612/research_report_14172628?c=373596

Ausblick

Unsere Sinnesorgane sind hoch spezialisiert um die verschiedenen Reize unserer Umwelt schnell und effizient aufnehmen zu können. Trotzdem ist es das Gehirn das bestimmt, wie die Welt wahrgenommen wird und worauf ein Tier – oder wir – mit welchem Verhalten reagiert. Deshalb ist es wichtig die neuronalen Verbindungen im Gehirn zu verstehen. Unterschiedliche Nervenzelltypen, die miteinander agieren, spielen dabei eine große Rolle.

Mit Hilfe neuester Methoden – und dem richtigen Modellorganismus – können mittlerweile Nervenzellen direkt im Gehirn bei der Arbeit beobachtet werden. Dies ist nicht nur als Momentaufnahme möglich, sondern auch über einen längeren Zeitraum hinweg. Unter diesen Voraussetzungen können die Forschenden jetzt auch tieferliegende Fragestellungen angehen: Was sind die Gehirnbereiche, Zelltypen und Schaltungsmotive, die beispielsweise das Schwarm-Verhalten antreiben? Solche Studien könnten auch für menschliche psychiatrische Erkrankungen interessante Basisdaten liefern. Denn das Erkennen von sozialen Signalen ist eine überlebenswichtige Leistung des Gehirns. Ein Defizit in diesen Prozessen spielt nicht zuletzt bei Erkrankungen wie Autismus oder Schizophrenie eine kritische Rolle, über die wir bislang sehr wenig wissen.

Beantworten Sie folgende Fragen

- 1** Welchen Vorteil haben Zebrafische als Modellorganismen für das hier vorgestellte Forschungsbeispiel?
 - Rund 70 Prozent der Zebrafisch-Gene kommen in ähnlicher Form auch beim Menschen vor. Über 80 Prozent der bislang bekannten Gene, die beim Menschen Krankheiten auslösen können, gibt es auch im Fisch.
 - Das Gehirn ist ähnlich gebaut, wie das menschliche.
 - Als Fische entwickeln sich die Tiere außerhalb des Mutterleibes.
 - Die Larven sind durchsichtig, so dass das Gehirn optisch zugänglich ist.

- 2** Beschreiben Sie stichwortartig die drei beschriebenen Methoden.

Optogenetik

Wissenschaftler:innen verändern die Fische so, dass Nervenzellen des Gehirns lichtempfindliche Kanalproteine produzieren. Diese können durch kurze fokussierte Laserpulse einzelne Nervenzellen an- oder abschalten. Bestimmte Verhaltensmuster lassen sich so gezielt auslösen und bestimmten Zellen oder Zellgruppen zuordnen.

Computersimulation

Computergestützte mathematische Simulation biologischer Prozesse und Systeme. Werden meist als Ergänzung oder in Kombination mit Tierversuchen verwendet. Für komplexe Fragestellungen wie die Erforschung neuronaler Netzwerke sind sie bisher nicht geeignet, um Tierversuche zu ersetzen, können aber durch die Verarbeitung großer Datenmengen Gesetzmäßigkeiten darstellen.

Computergestützte Verhaltensmodulation

Im konkreten Experiment wurde eine virtuelle Umgebung für freischwimmende Zebrafische geschaffen. Die Position der Fische wird in Echtzeit analysiert, um jedem Tier virtuelle Artgenossen (ein schwarzer Punkt als Platzhalter) zu zeigen, dessen Bewegungen durch die Position des jeweils andern Fisches kontrolliert werden. So kann Verhalten analysiert und manipuliert werden.

- 3** Stellen Sie Ihr Fallbeispiel in einem Kurzvortrag der Klasse vor.

- 4** Diskutieren Sie die Notwendigkeit von Modellorganismen für die Neurobiologische Forschung. Welche Gründe sprechen für und gegen diese Art der Forschung? Bilden Sie dazu eine Pro- und Contra Gruppe.