

Die Entschlüsselung der Sprache der Neuronen



Von Roger A. Nicoll

In meinem ersten Jahr auf der medizinischen Hochschule lernte ich das menschliche Gehirn kennen, die „Krone“ der Evolution. Ich wollte sofort wissen, wie es funktioniert, aber wie untersucht man so ein komplexes und rätselhaftes Organ? Meine Begeisterung war die Folge zweier Entdeckungen: Zum

einen sah ich Cajals schöne Zeichnungen verschiedener Neuronentypen. Mir kam es so vor, als sei der gangbarste Weg, das Gehirn zu verstehen, die Beschäftigung mit diesen einzelnen Bausteinen. Jedoch so schön diese Zeichnungen auch sind, von sich aus können sie uns nicht sagen, was die Zellen und Schaltkreise tatsächlich tun. Zum anderen entdeckte ich die Arbeiten des Nobelpreisträgers John Eccles. Er konnte zeigen, dass es mit Messungen in den Zellen möglich ist, tief in das Gehirn einzudringen und der „privaten“ synaptischen Kommunikation zwischen einzelnen ausgewählten Neuronen zu lauschen. Mit dieser Methode war es möglich, die schöne, aber statische Architektur in Cajals Zeichnungen zum Leben zu erwecken. Es war mein großes Glück, nach dem Medizinstudium mit Eccles arbeiten zu dürfen.

Zu jener Zeit war die Identität von Neurotransmittern im Gehirn vollständig unbekannt. Andererseits kannte man

bereits die Neurotransmitter Acetylcholin und Noradrenalin aus dem PNS. Dieses Wissen regte die Entwicklung einer umfassenden und grundlegenden Pharmakologie an, mit deren Hilfe es möglich ist, die normalen und anormalen synaptischen Funktionen wie Herzschlag, Darmbewegungen, Bluthochdruck und Asthma genau zu kontrollieren. Warum können wir das Gehirn nicht genauso gut verstehen und für Erkrankungen wie Schizophrenie, Depressionen, Parkinson-Krankheit und Alzheimer-Krankheit ebenfalls eine grundlegende Pharmakologie entwickeln? Mein Ziel war es nun, diese Neurotransmitter der verschiedenen Synapsen im Gehirn zu identifizieren und herauszufinden, wie Neuronen im ZNS miteinander kommunizieren.

Die Komplexität des Gehirns und die Tatsache, dass Experimente damals nur an unversehrten betäubten Tieren durchgeführt werden konnten, ließen die meisten der offensichtlich sinnvollen Experimente nicht zu. Das führte dazu, dass sich viele Forscher den „einfachen“ Nervensystemen von Invertebraten zuwandten, wo sich aussagekräftige Experimente einfach durchführen ließen und neue Entdeckungen schneller möglich waren. Mein Interesse galt jedoch dem Gehirn der Säuger. Veröffentlichungen hatten bereits gezeigt, dass sich vom Gehirn Dünnschnitte herstellen lassen, die viele Stunden *in vitro* gehalten werden können. Ich war von dieser Methode schnell überzeugt, da man damit nun Experimente durchführen konnte, die genauso intelligent durchdacht und informativ waren wie diejenigen in den einfachen Systemen, und man konnte tatsächlich mit den Gehirnen von Säugern arbeiten.

Meine jüngste Arbeit über das gehirneigene Marihuana, also die Endocannabinoide, ist ein gutes Beispiel für meinen Forschungsansatz. Das hat zwei Gründe: Zum einen arbeite ich schon seit knapp 40 Jahren an neuronalen Signalen, und ich denke, dass „alle gut erreichbaren Früchte gepflückt sind“. Besonders interessant an der Arbeit mit den Endocannabinoiden ist, dass hier im neuronalen Dickicht des Gehirns eine vollkommen neue Form der neuronalen Kommunikation verborgen liegt. Es sollten also noch viel mehr Entdeckungen über das Gehirn möglich sein. Wir haben gerade erst die Oberfläche angekratzt. Zum anderen besteht einer der befriedigendsten Aspekte der Wissenschaft darin, gemeinsam mit Studenten und Postdocs die Enttäuschung und die Aufregung zu teilen, die mit dem Prozess einer Entdeckung zusammenhängen. Bei meiner Arbeit mit Endocannabinoiden wirken Menschen mit, mit denen ich schon seit dem Beginn meiner Laufbahn zusammengearbeitet habe.

Vor ein paar Jahren entschied sich Rachel Wilson, eine Studentin in meinem Labor, ein seltsames Phänomen im Hippocampus zu untersuchen, das man als *depolarisationsinduzierte Unterdrückung der Hemmung* (*depolarization-induced suppression of inhibition, DSI*) bezeichnet und das von Bradley Alger einige Jahre zuvor entdeckt worden war. Brad war mein erster Postdoc. Nachdem er sein eigenes Labor hatte, entdeckte er DSI. Brads sorgfältige Experimente zeigten bemerkenswerterweise, dass DSI durch eine postsynaptische Depolarisation induziert wird, aber die GABA-Freisetzung hemmt. Das war insofern außerordentlich interessant, als es sich um das erste überzeugende Beispiel für eine retrograde Signalübertragung handelte, bei der ein Signalstoff von einer postsynaptischen

Zelle ausgeschüttet wird und zurückwandert, um auf eine präsynaptische Terminale einzuwirken. Rachel begann damit, einige der Eigenschaften von DSI herauszuarbeiten. Sie konnte beispielsweise zeigen, dass eine Erhöhung der postsynaptischen Calciumkonzentration ausreicht, um DSI auszulösen, und dass sich die rätselhaften Signalmoleküle nicht weiter als wenige Dutzend Mikrometer ausbreiten können. Die Identifizierung der Signalmoleküle ging jedoch nur langsam voran.

Während einer Diskussion mit meinem früheren Studenten Jeffrey Isaacson kam die Idee auf, dass Endocannabinoide beteiligt sein könnten. Diese kleinen Fettsäuren besitzen viele der Eigenschaften, die für das Signalmolekül anzunehmen waren. Darüber hinaus hatte man auch eine Reihe von Agonisten und Antagonisten für Cannabinoidrezeptoren entdeckt. Für die Identifizierung von Signalmolekülen, die bestimmte physiologische Prozesse auslösen, sind spezifische Wirkstoffe erforderlich. Als wir die Agonisten einsetzten, bildeten sie genau DSI nach, indem sie die präsynaptische Freisetzung von GABA blockierten. Am wichtigsten war jedoch, dass die Anwendung der Antagonisten DSI vollständig verhinderte.

Sehr zu unserer Überraschung hatten wir große Schwierigkeiten, unsere Entdeckungen zu veröffentlichen. Diese Erfahrung erinnerte mich an die Bemerkung, dass die Frage an einen Wissenschaftler, was er über einen Gutachter denkt, genauso ist, als ob man einen Lampenmast fragt, was er von Hunden hält. Wissenschaftler erweisen sich gegenüber neuen Ideen häufig als resistent. Wenn sie mit überwältigenden Beweisen für eine neue Vorstellung konfrontiert werden, lassen sich jedoch auch die widerspenstigsten Wissenschaftler schnell überzeugen.