

Fortbildung

Warum wir vergessen

Um unser Gedächtnis zu verstehen, muss man wissen, wie wir uns erinnern und warum wir vergessen.

Die Hirnforscherin Isabelle Mansuy hat zwei Proteine entdeckt, die dabei eine Schlüsselrolle spielen.

Von Felix Würsten

Wie wir in unserem Gehirn Informationen und Sinneseindrücke speichern und später als Erinnerung wieder abrufen, dazu haben die Neurowissenschaften in den letzten Jahren wichtige Erkenntnisse gewonnen. Immer besser versteht man, welche molekularen Vorgänge in und zwischen den Nervenzellen zum Erinnern beitragen und damit die Gedächtnisleistung des Gehirns erst ermöglichen. Weniger Beachtung hingegen findet die Frage, warum gewisse Dinge im Gehirn nicht abgespeichert werden und warum wir Informationen, die wir teilweise mit grossem Aufwand gelernt haben, mit der Zeit wieder vergessen. Fest steht nur: Auch bei diesen Vorgängen spielen biochemische Prozesse eine zentrale Rolle. Allerdings wissen wir über diese Seite des Gedächtnisses noch sehr wenig. Diese Lücke will Isabelle Mansuy nun schliessen. Sie ist überzeugt, dass das Vergessen genauso wichtig ist wie das Erinnern und dass wir das, was wir gemeinsam mit Gedächtnis bezeichnen, erst dann verstehen können, wenn wir darüber mehr wissen.

Gedämpfte Signale

Die Professorin für molekulare und kognitive Neurowissenschaften am Institut für Hirnforschung hat in den letzten Jahren mit ihrer Gruppe zwei wichtige Proteine identifiziert. Diese spielen als Bausteine in den molekularen Reaktionskaskaden eine entscheidende Rolle für das Vergessen und prägen dadurch die Gedächtnisleistung massgeblich mit. Bei den beiden Substanzen mit der Bezeichnung PP1 und Calcineurin handelt es sich um Verbindungen aus der Gruppe der Phosphatasen. Diese Enzyme dämpfen den Signalaustausch zwischen den Neuronen und wirken damit als Gegenspieler der Kinasen, die die Signale zwischen den Nervenzellen verstärken.

«Als ich vor etwa 15 Jahren mit meiner Forschung begann, interessierten sich die meisten meiner Kolleginnen und Kollegen primär für die Kinasen, denn sie galten gemeinhin als die interessanteren Forschungsobjekte», blickt Isabelle Mansuy zurück. «Da ich mich in meiner eigenen Forschung gerne auf neue Felder vorwage, begann ich mich für die Phosphatasen zu interessieren. Dieser Entscheid hat sich nun als sehr fruchtbar herausgestellt.»

Mithilfe von Mäusen konnte Isabelle Mansuy zusammen mit ihrer Gruppe zeigen, wie die beiden Substanzen PP1 und Calcineurin im Gehirn wirken. Sie untersuchte dazu das räumliche Erinnerungs-



Bild: 1.bp.blogspot.com

vermögen der Tiere. Diese wurden teilweise genetisch so verändert, dass die Produktion eines der beiden Proteine oder von beiden zusammen im Gehirn unterdrückt oder verstärkt wird. Die Versuchstiere werden bei diesen Experimenten zunächst für einige Zeit in einen Behälter gegeben, in dem sich drei unterschiedliche Objekte befinden. Diese weisen verschiedene Nischen und Durchgänge auf, sodass sie für die Mäuse interessant zum Erkunden sind. Nach einigen Tagen werden die Tiere wieder in den Behälter gesetzt. Eines der Objekte wurde jedoch durch ein neues ersetzt. Erinnern sich die Mäuse an die Gegenstände, steuern sie als neugierige Wesen sofort auf das unbekannte Objekt zu. Fehlt ihnen jedoch die Erinnerung an das bereits Gesehene, lässt sich keine Präferenz erkennen; alle drei Gegenstände werden von den Tieren mit dem gleichen Interesse erforscht.

Dass die Wissenschaftlerin mit ihrer Gruppe gerade das räumliche Erinnerungsvermögen untersucht, hat seinen guten Grund. Für die Mäuse ist es im Alltag wichtig, sich im Raum orientieren zu können. Deshalb ist das räumliche Erinnerungsvermögen ein aussagekräftiges Kriterium für die Studien von Isabelle Mansuy. Zudem sind die Experimente mit den vertauschten Objekten sehr elegant. Die Tiere befinden sich im Dunkeln, in einer Umgebung also, in der sie sich sehr wohl fühlen. Da die Mäuse keinen Stress erleben, können die Forschenden viele Faktoren gezielt kontrollieren. So sehen sie beispielsweise sofort, wenn eine Maus krank ist und sich deshalb anders verhält als normal. Diese Kontrolle ist bei anderen Versuchsanordnungen nicht möglich, beispielsweise wenn man die Tiere in einen Wassertank gibt, wo sie dann zu einer für sie zunächst unsichtbaren Plattform schwimmen müssen. «Meiner Ansicht nach sind solche Versuche für die Tiere zu belastend», erklärt Isabelle Mansuy. «Deshalb verzichten wir auf diese Experimente.»

Gutes Gedächtnis im Alter

Verändert man die Mäuse nun so, dass sie die beiden Proteine PP1 und Calcineurin vermehrt produzieren, erinnern

sie sich weniger gut an die Objekte als normale Mäuse. Umgekehrt steigt das Erinnerungsvermögen, wenn die Proteine reduziert werden. Auch zum Alterungsprozess förderten die Versuche von Isabelle Mansuy interessante Erkenntnisse zutage: Dass alte Mäuse tendenziell vergesslicher sind als junge, überrascht an sich nicht. Die Experimente zeigen aber, dass ältere Mäuse eine ähnlich gute Gedächtnisleistung erbringen können wie junge, wenn die körpereigene Produktion der beiden Proteine unterdrückt wird. Natürlich seien die beiden Substanzen nicht allein für das Vergessen verantwortlich, sagt Isabelle Mansuy. «Aber unsere Resultate zeigen doch, dass PP1 und Calcineurin eine wichtige Rolle im Gehirn spielen.» Die Neurowissenschaftlerin geht davon aus, dass mit zunehmendem Alter die Regulation dieser Proteine weniger gut funktioniert und sie deswegen im Gehirn häufiger vorkommen. Dadurch wird das Erinnerungsvermögen beeinträchtigt. Das erklärt zumindest teilweise, warum es uns im Alter schwerer fällt, uns an Dinge zu erinnern.

Isabelle Mansuy ist aufgrund ihrer Versuche überzeugt, dass PP1 und Calcineurin auch für das Langzeitgedächtnis wichtig sind. Damit wir uns längerfristig an Dinge erinnern können, müssen die abgespeicherten Informationen im Gehirn konsolidiert werden. Auch in diesen Vorgang sind die beiden Proteine involviert. Die Neurowissenschaftlerin konnte sogar zeigen, dass mit einer entsprechenden Regulation der beiden Proteine der zunehmende Abbau der Gedächtnisleistung teilweise wieder rückgängig gemacht werden kann.

Ob die beiden Proteine PP1 und Calcineurin auch bei neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer beteiligt sind, ist hingegen noch unklar. Immerhin gibt es Hinweise, dass dies tatsächlich der Fall sein könnte. Bei Alzheimer ist die Plastizität des Gehirns ein wichtiger Faktor, also die Fähigkeit der Nervenzellen, sich an veränderte Aufgaben anzupassen. Da PP1 und Calcineurin diese Eigenschaft ungünstig beeinflussen, könnte es sein, dass die beiden Proteine bei solchen Krankheiten ebenfalls einen ungünstigen Beitrag zum Verlauf leisten.

Vererbte Depression

Die neuen Erkenntnisse zum Vergessen lassen sich allerdings nicht so ohne Weiteres in den klinischen Alltag übertragen. Eine grosse Schwierigkeit sei, dass man für diese beiden Substanzen noch keine Marker identifizieren konnte, meint Isabelle Mansuy. «Uns fehlen Verbindungen, die wir im Blut nachweisen können und die uns einen Hinweis darauf geben, ob die beiden Proteine im Gehirn über- oder unterreguliert werden.» Neue Einsichten in die Mechanismen des Vergessens erhofft sich die Wissenschaftlerin hingegen von der Epigenetik. Diese befasst sich mit der Frage, wie die rund 25 000 Gene in unseren Zellen reguliert werden und welche Faktoren bestimmte Gene aktivieren oder ausschalten. Eines der beiden Proteine, die Isabelle Mansuy genauer untersucht hat, übernimmt offenbar auch hier eine tragende Rolle. «Unsere Studien deuten darauf hin, dass PP1 bestimmte RNA-Sequenzen reguliert. Diese wiederum steuern das Ein- und Ausschalten von Genen, die für das Gedächtnis wichtig sind», erläutert die Wissenschaftlerin die Reaktionskaskade, mit der sie sich in ihrer aktuellen Forschung beschäftigt.

Die Neuroepigenetik, die sich mit der Steuerung von den Genen befasst, die für unser Gehirn wichtig sind, ist ein junges Forschungsgebiet, das erst von wenigen Gruppen auf der Welt bearbeitet wird. «Genau das fasziniert mich», sagt Mansuy. «Dinge zu untersuchen, die völlig neu sind und bei denen man sich abseits der vorgegebenen Pfade bewegt.» Diese Offenheit kommt der Neurowissenschaftlerin auch bei einem anderen wissenschaftlichen Rätsel zugute: Aus dem klinischen Alltag weiss man, dass gewisse psychische Erkrankungen wie beispielsweise Depressionen nach traumatischen Ereignissen über mehrere Generationen hinweg weitergegeben werden. Mit den bisherigen genetischen Erkenntnissen lässt sich das jedoch nicht erklären.

Zusammen mit Forschenden aus der Psychiatrie will Isabelle Mansuy nun versuchen, das Phänomen auf der molekularen Ebene zu verstehen. «Es ist ein äusserst spannendes Forschungsfeld, das natürlich die Fantasie anregt», meint sie. Um die bisher noch schwer fassbaren Vorgänge untersuchen zu können, muss sie immer wieder neue Hypothesen und Konzepte formulieren und sich neue Methoden überlegen, wie man diese experimentell überprüfen könnte. «Es ist ein risikoreiches Unterfangen. Doch letztlich ist es genau das, was mich als Wissenschaftlerin antreibt.»

Kontakt: Prof. Isabelle Mansuy,
E-Mail: mansuy@hifo.uzh.ch

Dieser Artikel erschien zuerst in «Magazin der Universität Zürich» 1/13, Februar 2013. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung.