

# Spektrum

DER WISSENSCHAFT

ÖKOLOGIE  
Wie das Klimagas  
CO<sub>2</sub> das Leben im  
Meer bedroht

FEBRUAR 2011

Spektrum  
DER WISSENSCHAFT  
2/11

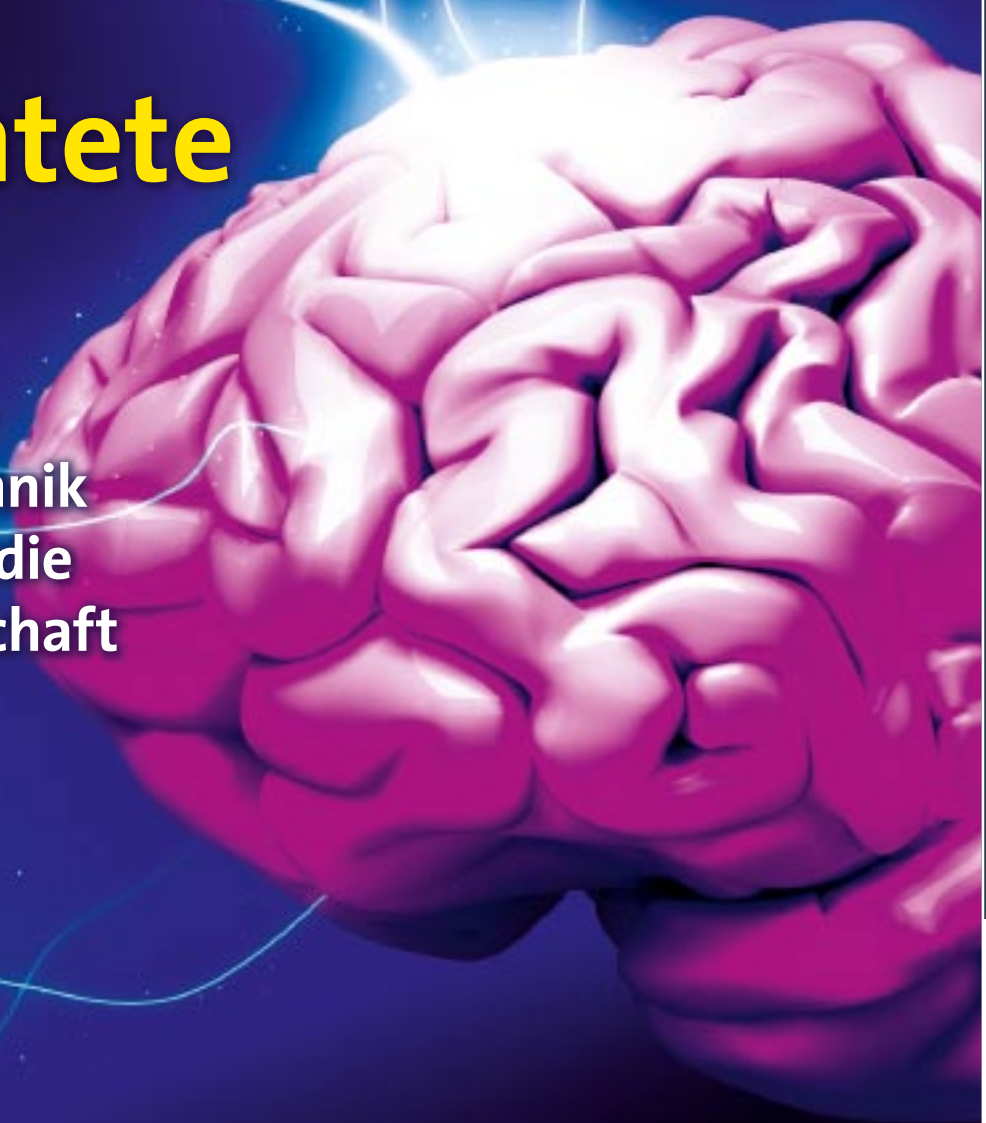
URGESCHICHTE  
Rätselhafte Symbole in  
Höhlenmalereien

ASTROPHYSIK  
Neue Einsichten in die  
Entstehung von Sternen

COMPUTER  
Die Mikrochips  
der Zukunft

## Das erleuchtete Gehirn

Optogenetik –  
eine neue Technik  
revolutioniert die  
Neurowissenschaft



7,90 € (D/A) · 8,50 € (L) · 14,- sFr.  
D6179E



# Lichtschalter im Gehirn

Per Optogenetik können Wissenschaftler in ungeahnter Detailgenauigkeit untersuchen, wie unser Denkorgan funktioniert. Die neue Technik beflügelt ganze Forschungsgebiete – bis hin zur Psychiatrie.

Von Karl Deisseroth

**A**ls praktizierender Psychiater bin ich jeden Tag damit konfrontiert, welche enge Grenzen der Behandlung psychiatrischer Krankheiten auch heute noch gesetzt sind. Trotz der Anstrengungen zahlloser Mediziner und Forscher wissen wir nach wie vor nicht genug über die Ursachen von Störungen wie Depression oder Schizophrenie. Wir brauchen also dringend Lösungen für diese Probleme. Doch dazu müssen wir erst einmal die Möglichkeit haben, die richtigen Fragen zu stellen. Sprich: Wir benötigen neue Techniken zur Untersuchung menschlicher Hirnfunktionen.

Solche Methoden zu entwickeln erweist sich jedoch als schwierig, denn die Gehirne von Säugetieren sind höchst komplex. In ihnen kommunizieren Milliarden miteinander vernetzter Neurone mit vielfältigen Merkmalen und Verschaltungsmustern über präzise getaktete, nur Millisekunden dauernde elektrische Signale und unterschiedlichste biochemische Botenstoffe. Wegen dieser enormen Komplexität verstehen Neurowissenschaftler nach wie vor nicht genau, wie das menschliche Gehirn eigentlich arbeitet – wie also die Aktivitätsmuster bestimmter Hirnzellen letztlich Gedanken, Erinnerungen, Empfindungen und Gefühle erzeugen. Daher wissen wir auch nicht, auf welche Weise Fehlfunktionen des

Gehirns psychiatrische Erkrankungen wie Depression oder Schizophrenie verursachen. Derzeit führen die meisten Mediziner solche Störungen auf chemische Ungleichgewichte und abnorme Neurotransmitterkonzentrationen zurück. Den elektrischen Hochgeschwindigkeitsschaltkreisen in unserem Gehirn werden wir damit jedoch nicht gerecht. Jetzt aber scheint Licht am Ende des Tunnels – buchstäblich!

Bereits 1979 erklärte der Nobelpreisträger Francis Crick (1916–2004) in einem Artikel in dieser Zeitschrift (»Gedanken über das Gehirn«, Spektrum der Wissenschaft 11/1979, S. 146), die größte Herausforderung der Neurowissenschaft bestehe in der Aufgabe, selektiv einen bestimmten Zelltyp im Gehirn zu beeinflussen – und die übrigen unverändert zu lassen. Die Elektrostimulation kann dies nicht leisten, denn selbst die feinsten Elektroden arbeiten viel zu ungenau. Ihre Spannungsimpulse reizen alle Neurone in einem gewissen Areal, ohne nach Zelltypen zu unterscheiden. Crick spekulierte später in Vorlesungen, als Kontrollwerkzeug könne Licht dienen: in Form zeitlich und örtlich eng begrenzter Impulse unterschiedlicher Farben. Doch lange hatte niemand eine Vorstellung davon, wie einzelne Nervenzelltypen dazu veranlasst werden könnten, selektiv auf Lichtblitze zu reagieren.

Zur gleichen Zeit interessierten sich manche Biologen für eine völlig andere Frage: wie Mikroorganismen Licht nutzen. Mindestens schon seit 40 Jahren ist bekannt, dass einige Kleinstlebewesen Proteine produzieren, die auf sichtbare Strahlung reagieren und so direkt den Strom elektrisch geladener Teilchen (Ionen) durch die Zellmembran regulieren. Diese so genannten Opsine ermöglichen es den Organismen, dem Umgebungslicht sowohl Energie als auch Informationen zu entnehmen.

1971 entdeckten Walter Stoeckenius und Dieter Oesterheld, damals an der University of California in San Francisco, dass eines dieser Proteine als Ionenpumpe fungiert: das Bacteriorhodopsin. Empfängt es Photonen aus dem grünen Bereich des sichtbaren Lichts, so transportiert es Wasserstoffionen durch die Membran. Bacteriorhodopsin besteht nur aus einem einzigen Baustein – eine bemerkenswerte molekulare Maschine. Später wurden noch weitere solche Proteine entdeckt: 1977 das Halorhodopsin und 2002 die Channelrho-

## AUF EINEN BLICK

### METHODE MIT STRAHLKRAFT

**1** Neuroforscher benötigen neue hochpräzise Methoden, um der Funktionsweise des Gehirns auf den Grund zu kommen. Einen unerwarteten Ansatz hierzu bieten lichtempfindliche Proteine (Opsine), die von Mikroorganismen zur Gewinnung von Energie und Information genutzt werden.

**2** Nach Transfer der Opsingene in Hirnzellen können Forscher bestimmte Typen von Neuronen gezielt mit Lichtimpulsen aktivieren. Diese Technik heißt Optogenetik. Sie erlaubt die Untersuchung der Gehirnfunktionen lebender, frei umherlaufender Tiere, was mit Hilfe von Hirnelektroden und anderen herkömmlichen Methoden kaum möglich ist.

**3** Obwohl die Optogenetik noch in den Kinderschuhen steckt, liefert sie schon jetzt wichtige Erkenntnisse zu verschiedenen psychiatrischen Krankheiten, etwa Schizophrenie und Autismus.



Mehr als nur schöner Schein:  
Hirnforscher feiern die Opto-  
genetik bereits als neues  
Glanzstück in ihrem Methoden-  
arsenal.

FOTO: DARRIN BRAUN

dopsine (zu Deutsch: Kanalrhodopsine). Damit waren die biologischen Grundlagen für eine Realisation von Cricks Vision schon bekannt, bevor dieser sie überhaupt formulierte. Dennoch sollte es 30 Jahre dauern, bis daraus eine neue Technologie entstand: die Optogenetik. Hierbei bringen Forscher Gene für Opsinproteine ins Gewebe, belichten dann die gewünschten Zellen und registrieren schließlich die dadurch hervorgerufenen Effekte. Neurowissenschaftler fasziniert vor allem die Möglichkeit, bestimmte Vorgänge in den ausgewählten Zellen zu genau festgelegten Zeitpunkten auszulösen. Diese hohe Präzision dürfte erforderlich sein, um biologische Abläufe wirklich zu verstehen.

Die Bedeutung eines Ereignisses in einer Zelle erschließt sich nämlich erst, wenn man es im Zusammenhang mit dem umgebenden Gewebe, dem Gesamtorganismus und sogar der Außenwelt betrachtet. Feuert etwa eine Nervenzelle einen elektrischen Impuls um nur wenige Millisekunden verzögert ab, kann dies den Effekt des Signals auf das Nervensystem unter Umständen ins Gegenteil verkehren. Tausende von Forschern untersuchen heute mit optogenetischen Methoden, wie Aktivitätsmuster spezifischer Neuronengruppen komplexe physiologische Vorgänge und Verhaltensweisen steuern – bei Würmern, Fliegen, Fischen, Vögeln, Mäusen, Ratten und Affen. Sie haben damit bereits wichtige Erkenntnisse über Erkrankungen des Menschen erzielt, darunter Depression, Morbus Parkinson und Schizophrenie.

### Gezieltes Zerstören von Zellen

Licht wird in der Biologie schon länger eingesetzt, um lebende Systeme zu beeinflussen. Zum Beispiel lassen sich mit einer Methode namens CALI (chromophorassistierte lichtgesteuerte Inaktivierung) selektiv einzelne Proteine zerstören. Laserstrahlung kann gezielt einzelne Zellen abtöten, zum Beispiel bei dem Wurm *Caenorhabditis elegans*, einem beliebten Labortier von Molekularbiologen. Andererseits berichteten Richard L. Fork von den Bell Laboratories in den 1970er Jahren und Rafael Yuste von der Columbia University in New York 2002, Neurone ließen sich mit Laserlicht stimulieren, das ihre Membranstruktur kurzzeitig stört.

In jüngerer Zeit nutzten die Arbeitsgruppen von Gero Miesenböck (damals an der Yale University; siehe Spektrum der Wissenschaft 5/2009, S. 48) und Ehud Isacoff, Richard H. Kramer und Dirk Trauner (alle damals an der University of California in Berkeley) Mehrkomponentensysteme, um Zellfunktionen mit Licht zu steuern. Sie schleusten etwa ein Protein ein, das Neurone beeinflussen kann, sowie eine Chemikalie, die nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht das Protein aktiviert.

Das gezielte Zerstören von Zellen oder Molekülen bietet jedoch nur beschränkte experimentelle Möglichkeiten. Zudem sind Mehrkomponentensysteme zwar elegant und oft nützlich, haben sich jedoch bei Säugetieren als nur bedingt

anwendbar erwiesen. Um weiterzukommen, mussten die Forscher also auf Einkomponentensysteme umsteigen. Diese neue Strategie nutzt die beschriebenen lichtaktivierten Proteine aus Mikroorganismen: die Bacteriorhodopsine, Halorhodopsine und Channelrhodopsine.

Im Jahr 2000, lange nachdem Bacteriorhodopsin und Halorhodopsin entdeckt worden waren, veröffentlichte das japanische Kazusa-DNA-Forschungsinstitut Tausende neu entdeckter Gensequenzen der Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* in online frei zugänglichen Datenbanken. Der Biophysiker Peter Hegemann – heute an der Humbolt-Universität zu Berlin – arbeitete damals an der Universität Regensburg und hatte bereits vermutet, dass *Chlamydomonas* über einen durch Licht aktivierbaren Ionenkanal verfügt. Beim Durchsehen der neuen Sequenzen bemerkte er zwei längere Abschnitte, die bakteriellen Rhodopsingenen ähnelten. Er erhielt die entsprechende DNA von Kazusa und bat Georg Nagel, damals Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Biophysik in Frankfurt, zu prüfen, ob die Gene Ionenkanäle kodierten.

Und tatsächlich: Beide Sequenzen enthielten je ein Gen für einen Membrankanal aus nur einem Proteinmolekül, der sich bei Bestrahlung mit blauem Licht öffnet. Channelrhodopsin-1 (ChR1) lässt dabei selektiv Wasserstoffionen durch die Membran passieren, Channelrhodopsin-2 (ChR2) zusätzlich auch noch einige andere positive geladene Teilchen, etwa Natriumionen. Fast zeitgleich wies John L. Spudich von der University of Texas Medical School in Houston unabhängig davon nach, dass diese Gene für lichtgesteuerte Reaktionen von *Chlamydomonas* wichtig sind. Allerdings trug die Entdeckung der Channelrhodopsine zunächst nicht mehr zum Fortschritt der Neurowissenschaften bei als jene der Bacteriorhodopsine und Halorhodopsine Jahrzehnte zuvor.

Eine Reihe von Wissenschaftlern hat mir später gestanden, dass sie durchaus darüber nachgedacht hätten, bakterielle oder aus Algen stammende Opsingene in Neurone einzubringen und die Aktivität der modifizierten Zellen durch Belichtung zu steuern. Sie alle ließen die Idee jedoch wieder fallen, weil es unwahrscheinlich erschien, dass tierische Zellen die bakteriellen Proteine in ausreichenden Mengen und ohne schädliche Wirkungen synthetisieren würden. Es galt auch als so gut wie sicher, dass die Ionenkanäle zu langsam und zu ineffektiv arbeiten würden, um die Nervenzellen zu aktivieren. Zudem benötigen die Opsine, um Photonen zu absorbieren, eine Vitamin-A-ähnliche Substanz als Kofaktor: das all-trans-Retinal. Die Gefahr war einfach zu groß, letztlich nur Zeit und Geld zu verschwenden.

Doch während meiner Arbeit als Assistenzarzt in der Psychiatrie hatte ich die Schwächen und schädlichen Nebenwirkungen von Psychopharmaka und anderen Therapieformen, etwa der Elektrokrampftherapie, aus erster Hand kennen gelernt. Diese Erfahrungen gaben den Ansporn da-

## Als Assistenzarzt in der Psychiatrie hatte ich die Schwächen konventioneller Therapien aus erster Hand erlebt

# Die bescheidenen Ursprünge lichtempfindlicher Proteine

Einige Algen und andere Mikroorganismen benötigen zum Überleben Opsinproteine – Ionenkanäle, die auf sichtbares Licht reagieren. Wenn sie derart aktiviert werden, verändern sie den Strom elektrisch geladener Teilchen (Ionen) durch Zellmembranen. Das ermöglicht den Zellen, Energie zu gewinnen. Die ver-

schiedenen Typen der Opsine unterscheiden sich in ihrer Lichtempfindlichkeit und ihrer Reaktion. Die Gene dieser Proteine sind das Fundament der Optogenetik: einer Technologie, mit der Neurowissenschaftler heute die Aktivität bestimmter Neurone steuern können.

## MIKRO-ORGANISMEN



*Chlamydomonas reinhardtii* – eine einzellige Süßwasseralge, die mit Hilfe von zwei Geißeln schwimmt



*Volvox carteri* – eine mit *Chlamydomonas* eng verwandte Alge, bei der Hunderte von Zellen kugelförmige Kolonien bilden



*Natronomonas pharaonis* – ein Archaeobakterium, das nur in extrem salzigem Wasser überleben kann

## VORKOMMEN



weltweit in feuchten Böden und Süßwasser

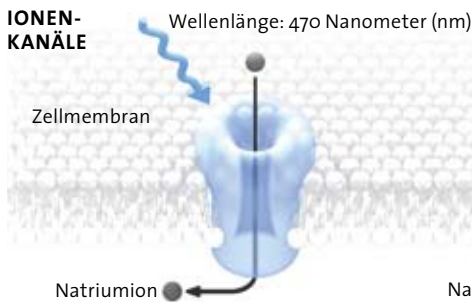


in Seen, Teichen und Tümpeln

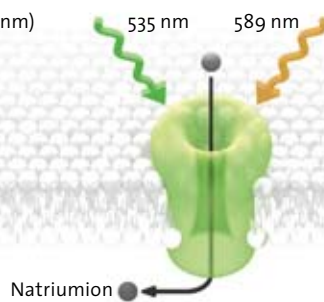


in alkalischen Salzseen in Ägypten und Kenia

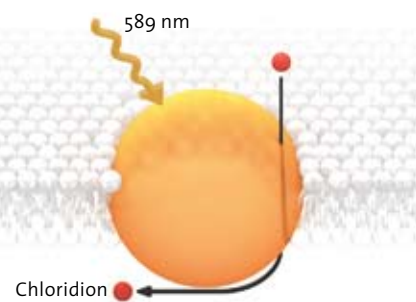
## IONEN-KANÄLE



Das Channelrhodopsin ChR2 lässt als Reaktion auf blaues Licht positiv geladene Natriumionen durch die Membran strömen.

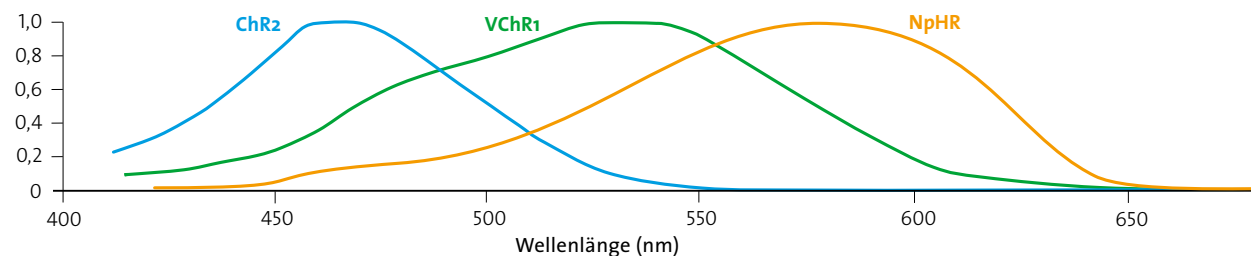


Das Channelrhodopsin VChR1 ist empfindlich für grünes und gelbes Licht bestimmter Wellenlängen.



Das Halorhodopsin NpHR reagiert auf gelbes Licht und reguliert den Fluss negativ geladener Chloridionen.

## RELATIVE REAKTIONSKRÄFTE AUF LICHT

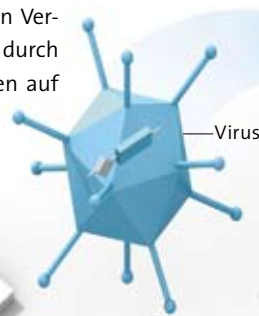


## Rezept für lichtempfindliche Neurone

Bei **optogenetischen Experimenten** schleusen Forscher mit Hilfe umkonstruierter Viren Opsingene in Hirnzellen von Versuchstieren ein. Sie können dann ausgewählte Neurone durch Lichtimpulse zum Feuern bringen und die Auswirkungen auf das Verhalten der Tiere beobachten.



Ein Opsingen wird mit einem Promotor kombiniert – einem genetischen Element, das dafür sorgt, dass ein Gen nur in bestimmten Zellen aktiv wird.



Der Experimentator baut das modifizierte Gen in das Genom von Viren ein und spritzt diese dann ins Gehirn eines Versuchstiers, etwa einer Maus.



für, dass ich 2004 in Stanford gemeinsam mit den Doktoranden Edward Boyden und Feng Zhang ein Team gründete, das diesen riskanten Ansatz verfolgte.

Mit Hilfe der so genannten Transfektion, einer etablierten Gentransfertechnik, schleusten wir das Gen für Channelrhodopsin-2 in Neurone ein, die in Kulturschalen wuchsen. Hierzu bauten wir das ChR2-Gen und einen genetischen Schalter – einen »Promotor« – in das Erbgut eines so genannten Vektors (zum Beispiel ein harmloses Virus) ein, der diese DNA dann in die Zellen brachte. Der Promotor legt fest, welcher Typ von Neuronen die Opsinproteine herstellt – zum Beispiel solche, die den Neurotransmitter Glutamat produzieren.

### Der Zufall ebnet den Weg zum Durchbruch

Wider alle Erwartung funktionierte das Experiment, und zwar erstaunlich gut. Mit einfachen, unschädlichen Lichtblitzen konnten wir verlässlich und auf Millisekunden genau steuern, wann die Opsin produzierenden Neurone Aktionspotenziale auslösen: jene elektrischen Impulse, über die Nervenzellen Informationen weiterleiten. Channelrhodopsine – und, wie wir später herausfanden, auch Bakteriorhodopsin und Halorhodopsin – versetzen uns also in die Lage, die neuronale Aktivität zellverträglich über Lichtimpulse zu kontrollieren. Dies funktionierte unter anderem deswegen so gut, weil das Gewebe von Säugetieren glücklicherweise von Natur aus genug all-trans-Retinal enthält – jenen Kofaktor, den die Opsine benötigen, um Photonen einzufangen. Daher muss außer den Opsingenen nichts weiter in die Zellen eingebracht werden.

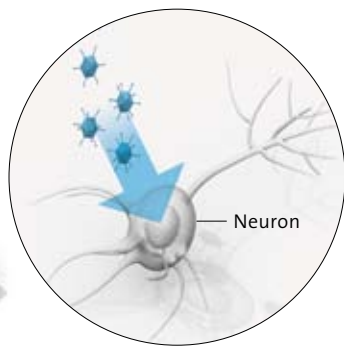
2005 erschien unsere erste Publikation hierzu, und ein Jahr später bezeichneten Mark Schnitzer und ich die Methode in einem Übersichtsartikel erstmals als »Optogenetik«. Zu diesem Zeitpunkt arbeiteten bereits zahlreiche Labors in aller Welt damit und nutzten dafür die von meinem Team auf optimales Funktionieren in Säugerzellen getrimmten

Opsingene. Die Anzahl der optogenetischen Werkzeuge und die Vielfalt ihrer Einsatzmöglichkeiten hat seitdem rasch zugenommen – durch zwei Vorgehensweisen: Zum einen entdeckten Forscher in frei lebenden Organismen neue Opsinvarianten; zum anderen veränderten sie gezielt die bekannten Opsine, um sie noch vielfältiger nutzbar zu machen.

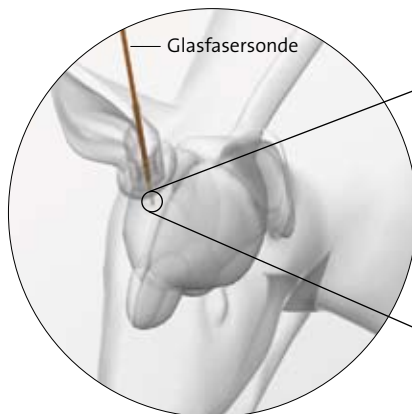
So stieß Feng Zhang 2008 beim Durchsuchen des Genoms der Alge *Volvox carteri* auf ein drittes Channelrhodopsin (VChR1), das auf gelbes Licht reagiert statt auf blaues. Diese Entdeckung eröffnete neue Möglichkeiten: Indem wir VChR1 gemeinsam mit den anderen Channelrhodopsinen einsetzen, können wir nun zwei verschiedene Zelltypen in ein und derselben Kulturschale unabhängig voneinander ansteuern.

Inzwischen fanden wir auch heraus, welches das am stärksten wirksame Channelrhodopsin ist: ein Hybrid aus Teilen von VChR1 und ChR1. Zudem stellten wir zusammen mit anderen Forschern »ultraschnelle« und »ultralangsame« Mutanten der Channelrhodopsine her, die uns eine überaus genaue Kontrolle über Zeitpunkt und Dauer der lichtinduzierten Aktionspotenziale ermöglichen. Erstere können mehr als 200 Signale pro Sekunde auslösen, letztere versetzen Neurone nach nur einem einzigen Lichtimpuls in einen stabilen erregbaren Zustand – oder beenden diesen wieder. Unsere neueste Opsinvariante reagiert auf tiefrotes Licht, nahe dem Infrarotbereich, das weit ins Gewebe eindringt, scharf fokussiert bleibt und von den Zellen ausgesprochen gut vertragen wird.

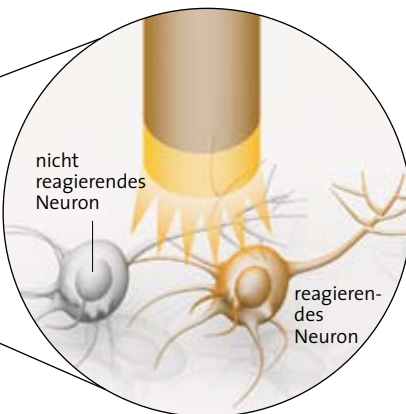
Dank molekularbiologischer Manipulation der Opsingene können wir heute nicht nur die elektrischen Aktivitäten einer Zelle mittels Licht steuern, sondern auch biochemische Vorgänge. Viele derzeit eingesetzte Medikamente wirken auf Proteine in der Membran der Zelloberfläche, die als G-Proteingekoppelte Rezeptoren bezeichnet werden. Diese Proteine reagieren auf Signalmoleküle außerhalb der Zelle, zum Beispiel Adrenalin: Sie verändern die Konzentrationen intrazel-



Die Viren infizieren zahlreiche verschiedene Nervenzelltypen, von denen dank des Promotors nur ein bestimmtes das Opsinprotein produziert.



Ins Gehirn der Maus eingeführte Glasfasersonden erlauben eine gezielte Belichtung im Gehirn. Diese löst spezifische Muster von Nervenzellaktivität aus.



BRYAN CHRISTIE DESIGN

lulärer biochemischer Signalstoffe, etwa Kalziumionen, und beeinflussen so die verschiedensten Aktivitäten der Zelle.

Raag Airan und einige andere in meinem Labor hängten nun den lichtempfindlichen Teil eines Rhodopsinmoleküls an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor. Auf diese Weise entwickelten sie Rezeptoren, die auf grünes Licht reagieren – genannt »optoXRs«. Wenn wir optoXR-Gene in das Gehirn von Nagetieren einschleusen, können wir dort mit Hilfe von Licht biochemische Vorgänge in bestimmten Zelltypen beeinflussen, während sich die Tiere ganz normal im Käfig bewegen. Damit ist der Weg frei für eine optogenetische Kontrolle sämtlicher Zellen und Gewebe, auch außerhalb des Nervensystems.

### Molekulare Postleitzahl

Viele der natürlichen Opsingene, die in der letzten Zeit in den Genomen verschiedener Mikroorganismen entdeckt wurden, kodieren für Proteine, die Säugerzellen nicht effektiv produzieren können. Viviana Gradinaru aus meiner Arbeitsgruppe hat daher eine Reihe Techniken entwickelt, um den Transfer und die Herstellung der Opsingene zu optimieren. Sie baut bestimmte DNA-Fragmente in die Genkonstrukte mit ein, die als eine Art Adressaufkleber fungieren. Diese Etiketten dirigieren die eingebrachte Erbinformation an die richtigen Orte innerhalb der Zelle und sorgen dafür, dass funktionsfähige Lichtrezeptoren entstehen.

Mit speziellen Glasfaserapparaturen können wir seit 2006 das Licht zwecks optogenetischer Steuerung in beliebige tiefe oder oberflächliche Hirnareale frei umherlaufender Tiere führen. Um gleichzeitig die dadurch hervorgerufenen Signale aufzuzeichnen, haben wir auf Millisekunden genau arbeitende Instrumente entwickelt, die Glasfaseroptik und Elektroden in sich vereinen (wir nennen sie »Optroden«). Da sich Lichtstimulation und elektrische Ableitung hierbei gegenseitig nicht

stören, können wir nun beispielsweise die elektrischen Reaktionen der für Bewegungskontrolle zuständigen neuronalen Schaltkreise erfassen, während wir die beteiligten Zellen über die Opsine steuern. Je komplexer die eingespeisten Signale und die registrierten Reaktionen werden, desto mehr lernen wir über die Funktion neuronaler Netzwerke aus der Art, wie sie unsere Signale verarbeiten. Damit können wir genau untersuchen, was hier bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen falschläuft. Dieses Wissen wird hoffentlich dazu beitragen, Therapieformen zu entwickeln, welche die normale Funktion solcher Schaltkreise wiederherstellen.

Die Bedeutung der Optogenetik als Forschungsmethode wächst rasant – insbesondere in Kombination mit anderen Technologien. In den letzten Jahren hatten wir viele Fortschritte in den Neurowissenschaften der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) zu verdanken. Dieses bildgebende Verfahren gilt gemeinhin als Methode, mit der sich neuronale Aktivität im Gehirn, die durch externe Reize hervorgerufen wird, exakt lokalisieren lässt. Im Grunde registriert die fMRT jedoch nur die Veränderungen im Sauerstoffgehalt des Bluts in verschiedenen Hirnregionen – eine sehr grobe Annäherung an die eigentliche Nervenzellfunktion.

Daher bestand stets ein gewisser Zweifel, ob sich die komplexen fMRT-Signale tatsächlich direkt auf neuronale Aktivität zurückführen lassen. Im Mai 2010 gelang uns jedoch der Beweis: Mit einer Kombination von Optogenetik und fMRT (»ofMRT«) zeigten wir, dass das Feuern erregender Neurone für sich allein ausreicht, um im fMRT-Scanner Signale hervorzurufen. Zudem lassen sich neuronale Schaltkreise mit dieser Methodenkombination exakter und vollständiger lokalisieren, als es zuvor mit Elektroden und chemischen Wirkstoffen möglich war.

Die Optogenetik hilft heute bereits, manche Fragen zu menschlichen Erkrankungen zu beantworten. Mit ihr kann-

ten wir etwa in Tierexperimenten die Funktion der so genannten Hypocretinzellen im Thalamus beeinflussen. Diese Neurone werden mit Narkolepsie in Zusammenhang gebracht – einer Krankheit mit plötzlich auftretendem, überwältigendem Schlafzwang. Wie wir herausfanden, lösen spezifische Muster der elektrischen Aktivität in diesen Neuronen das Erwachen aus. Sollte es gelingen, solche Neuronenaktivität beim Menschen gezielt hervorzurufen, könnte sich daraus eine neue Therapie für die Narkolepsie ergeben. Wichtig ist auch schon die Erkenntnis, dass das Feuern definierter Neuronengruppen komplexe Verhaltensweisen bewirken kann.

Die Optogenetik hilft auch zu klären, wie Neurone, die Dopamin als Signalsubstanz nutzen, Freude und ein Gefühl der Belohnung auslösen. Mein Team rief bei frei laufenden Mäusen unterschiedlich getaktete Aktivitätsschübe in bestimmten dopaminergen Neuronen hervor. Dabei identifizierten wir Stimulationsmuster, die den Tieren anscheinend ein Belohnungsempfinden vermittelten: Ohne jegliche andere Anreize hielten sich die Mäuse bevorzugt an jenen Stellen des Käfigs auf, an denen ihre dopaminergen Zellen auf eine spezielle Weise getriggert worden waren. Auf diesem Weg lassen sich neuronale Aktivitätsmuster identifizieren, die sowohl den normalen Funktionen des Belohnungssystems als auch seinem Versagen bei Depression und Drogenmissbrauch zu Grunde liegen.

Optogenetische Untersuchungen erlauben uns auch, die Parkinsonkrankheit besser zu verstehen. Bei dieser sind Neuronenschaltkreise gestört, die für Bewegungen zuständig sind. Seit den 1990er Jahren setzen Ärzte bei diesen Patienten mit beachtlichem Erfolg die so genannte Tiefenhirnstimulation ein. Hierbei vermittelt eine tief im Gehirn implantierte Elektrode ähnlich einem Herzschrittmacher zeitlich präzise elektrische Reize, etwa im subthalamischen Kerngebiet.

### Zwei Signalwege der Bewegungssteuerung

Doch das Potenzial dieser Therapieform bei Morbus Parkinson und anderen Erkrankungen ist begrenzt, denn die Elektroden stimulieren ungewollt auch benachbarte Hirnareale. Zudem ist die Frage keineswegs geklärt, welche Art von Impulsen die beste Wirkung zeigt. In letzter Zeit haben wir jedoch an Tiermodellen der Parkinsonkrankheit mit optogenetischen Methoden grundlegende Erkenntnisse über die erkrankten Neuronennetze und die Wirkmechanismen von Therapien gewonnen.

Zum Beispiel wirkt die Tiefenhirnstimulation dann am besten, wenn sie nicht auf die Zellkörper der Neurone einwirkt, sondern auf die Fortsätze der Zellen, die Signale weiterleiten. So verändert sie den Informationsfluss zwischen verschiedenen Hirnregionen. Zusammen mit Anatol Kreitzer von der University of California in San Francisco gelang uns

## Die Werkzeugkiste der Optogenetiker

Forscher erweitern die Möglichkeiten der Optogenetik, indem sie nach Genen weiterer lichtempfindlicher Proteine suchen und die Erbinformation bereits bekannter Opsine modifizieren. Die Tabelle nennt einige der nützlichsten Opsine und ihre Einsatzgebiete.

OPSIN	HERKUNFT	LICHTEMPFLINDLICHKEIT	EINSATZGEBIET
<b>Ultraschnelle Mutanten des Channelrhodopsins ChR2</b>	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> (Alge)	470 Nanometer (nm) für maximale Aktivierung	Kurzzeitige Aktivierung von Neuronen in Millisekundenpräzision; bis zu 200 Impulse pro Sekunde
<b>Ultralangsame Mutanten des Channelrhodopsins ChR2 («Step function opsins»)</b>	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> (Alge)	470 nm zum Einschalten, 546 nm zum Abschalten einiger Mutanten; reversibles Versetzen von Zellen in einen erregbaren Zustand	Wegen ihrer Lichtempfindlichkeit sind diese Opsine nützlich, wenn das Licht dickere Gewebeschichten durchdringen muss (etwa in den Gehirnen von Säugern).
<b>Channelrhodopsin VChR1</b>	<i>Volvox carteri</i> (Alge)	535 und 589 nm	Auslösen neuronaler Aktionspotenziale. Da VChR1 auf gelbes Licht reagiert und ChR2 auf blaues, lässt sich so gleichzeitig und unabhängig die Aktivität verschiedener Neuronentypen steuern.
<b>OptoXRs</b>	Künstliches Hybrid aus Rhodopsin und G-Proteingekoppelten Rezeptoren	500 nm	Schnelle und zelltypspezifische Steuerung biochemischer Signalwege; eignen sich für Experimente mit frei umherlaufenden Tieren



## Ethische Fragen zur Optogenetik

Mit Hilfe der Optogenetik lassen sich – zumindest prinzipiell – Gehirnfunktionen manipulieren. Daher werfen sie ähnliche ethische und philosophische Fragestellungen auf wie psychoaktive Medikamente und hirnchirurgische Eingriffe. Im Gegensatz zu diesen Methoden erscheint jedoch ein Missbrauch der Optogenetik beim Menschen unwahrscheinlich. Schließlich sind die neuen, hochkomplexen Techniken kaum ohne das Wissen und Einverständnis des Patienten anwendbar.

Dagegen wirft die Präzision der optogenetischen Technologie subtilere Fragen auf, denn letztlich entstehen Persönlichkeit, Vorlieben, Fähigkeiten, Gefühle und Erinnerungen des Menschen aus zeitlich-räumlichen Mustern von elektrischen und biochemischen Signalen neuronaler Schaltkreise. Diese wesentlichen Merkmale des menschlichen Geistes manipulieren zu können, würde grundlegende philosophische Probleme aufwerfen – etwa die Frage, wann es angezeigt oder gerechtfertigt ist, solche Veränderungen vorzunehmen. Zudem werden wir vor

allgemeinere philosophische Überlegungen zur Natur und Formbarkeit des Selbst und des menschlichen Willens gestellt.

Bislang waren Eingriffe am Gehirn so unpräzise, dass diese wichtigen Fragen eher theoretischer Natur blieben und von Ethikern oder Rechtswissenschaftlern nur ansatzweise erörtert wurden. Psychiatern allerdings sind diese Probleme nicht fremd – sie stellen sich schon beim heutigen Stand der Methoden zur Beeinflussung menschlicher Emotionen und Wahrnehmungen.

Binnen weniger Jahre entwickelte sich die Optogenetik mit unglaublicher Geschwindigkeit. Ebenso wie andere technologische Neuerungen erfordert auch die zunehmende zeitliche und räumliche Präzision optogenetischer Methoden einen fortlaufenden öffentlichen Diskurs. Neurowissenschaftler müssen bereit sein, interessierten Laien zu erklären, was ihre Forschungsergebnisse für das Verständnis und die Therapie psychiatrischer Erkrankungen bedeuten – und was nicht.

eine funktionelle Kartierung von zwei Signalwegen der motorischen Steuerung im Gehirn: einen, der Bewegungen verlangsamt, und einen, der sie beschleunigt und damit den Symptomen der Parkinsonkrankheit entgegenwirkt.

In einem weiteren Projekt brachten wir Parvalbumin-Neurone in der Großhirnrinde dazu, die so genannten Gammawellen zu beeinflussen: mit einer Frequenz von 40 Hertz rhythmisch schwankende Hirnaktivität. Seit einiger Zeit ist schon bekannt, dass Schizophreniepatienten veränderte Parvalbumin-Zellen besitzen sowie – genauso wie Patienten aus dem Autismuspektrum – abnorme Gammawellen aufweisen. Doch ob es hier einen ursächlichen Zusammenhang gibt, war noch nicht geklärt. Mit Hilfe der Optogenetik konnten wir zeigen, dass Parvalbumin-Zellen Gammawellen verstärken und dass diese Wellen wiederum den Informationsfluss in neuronalen Schaltkreisen der Großhirnrinde verbessern.

### Gestörte Informationsverarbeitung bei Schizophrenie

Typisch für Schizophrenie ist, dass die Betroffenen banale Ereignisse als Teil größerer Vorkommnisse fehlinterpretieren und ihnen eine zu hohe Bedeutung zuweisen, was zu Verfolgungswahn und anderen wahnhaften Vorstellungen führt. Dies lässt sich als Störung der Informationsverarbeitung auffassen. Oft sind die Patienten auch unfähig zu erkennen, dass sie ihre eigenen Gedanken selbst erzeugen – wohl ein weiterer Defekt der Informationsverarbeitung, auf Grund dessen vermutlich Schizophrene beängstigende Stimmen hören.

Bei Autisten hingegen liegt quasi der umgekehrte Fall vor: Eine stark eingeengte Form der Informationsverarbeitung hindert die Patienten daran, das große Ganze zu sehen. Die Betroffenen fokussieren ihre Wahrnehmung auf Teilaspekte von Objekten, Personen und Gesprächen. Störungen der Kommunikation und des Sozialverhaltens sind die Folge. Ein

genauerer Verständnis der Gammawellen mit Hilfe optogenetischer Techniken könnte zu neuen Einsichten in diese komplexen Erkrankungen führen. Insgesamt verändert die Optogenetik derzeit fundamental unser Verständnis von der Rolle elektrisch erregbarer Gewebe im gesunden und im kranken Organismus. Ein bemerkenswerter Fortschritt, wenn man bedenkt, dass er mit der Entdeckung lichtempfindlicher Proteine bei Bakterien begonnen hat. ~

### DER AUTOR



**Karl Deisseroth** ist Professor für Psychiatrie und Biotechnik an der Stanford University (Kalifornien). Im Jahr 2010 erhielt er den internationalen Nakazone-Preis für seine Arbeiten zu bakteriellen Opsinen und die Entwicklung der Optogenetik.

### QUELLEN

**Airan, R. D. et al.:** Temporally Precise in Vivo Control of Intracellular Signaling. In: Nature 458, S. 1025–1029, 2009

**Boyden, E. S. et al.:** Millisecond-Timescale, Genetically Targeted Optical Control of Neural Activity. In: Nature Neuroscience 8, S. 1263–1268, 2005

**Gradinaru, V. et al.:** Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. In: Science 324, S. 354–359, 2009

**Zhang, F. et al.:** Optogenetic Interrogation of Neural Circuits: Technology for Probing Mammalian Brain Structures. In: Nature Protocols 5, S. 439–456, 2010

### WEBLINK

[www.nature.com/nmeth/focus/moy2010/index.html](http://www.nature.com/nmeth/focus/moy2010/index.html)  
Englische Überblickseite der Fachzeitschrift »Nature Methods« mit mehreren Beiträgen über die Optogenetik als Methode des Jahres 2010