
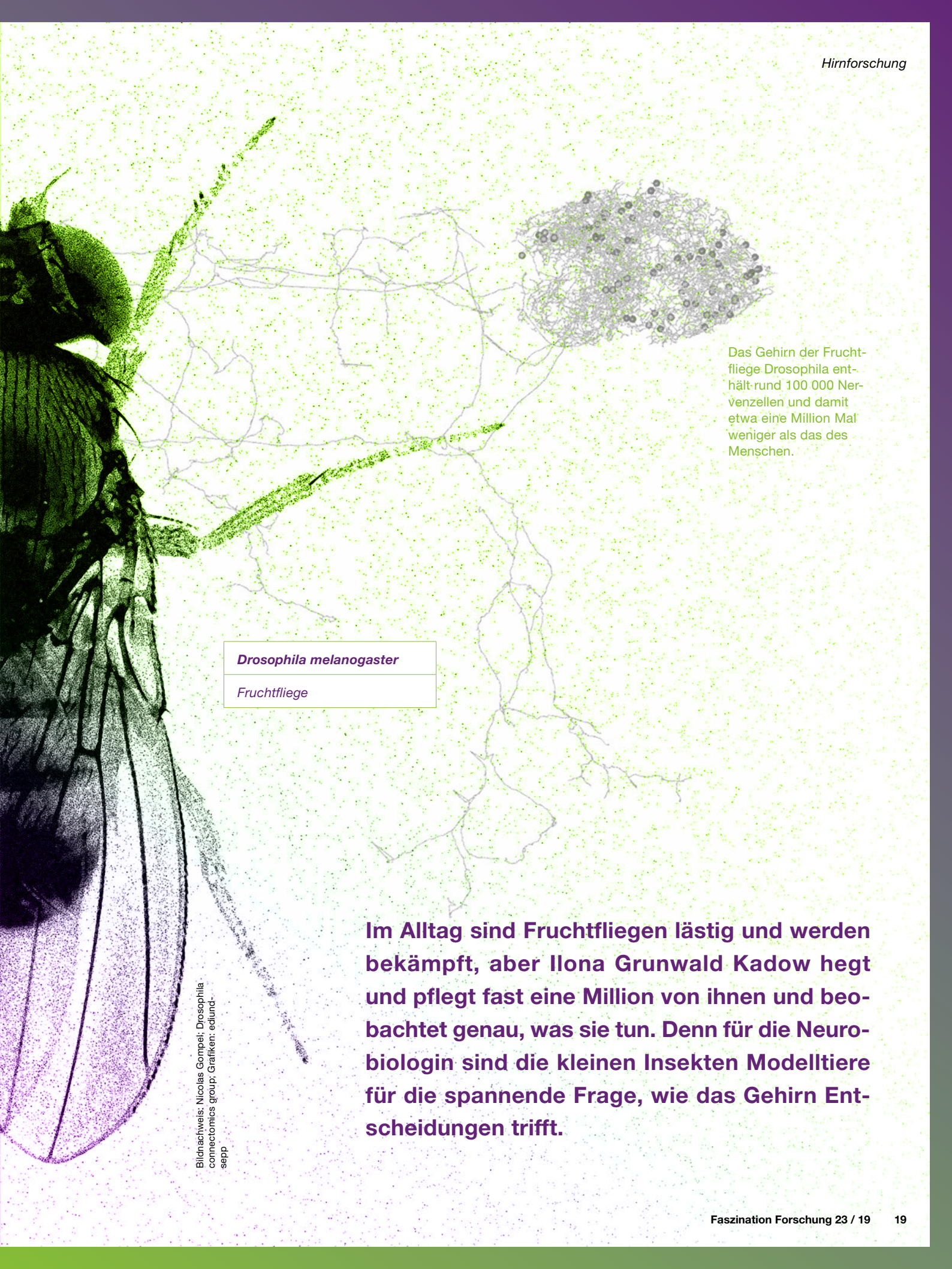


Links

neuro.wzw.tum.de | cns.wzw.tum.de

Aufgeben oder weiter- machen?





Das Gehirn der Fruchtfliege *Drosophila* enthält rund 100 000 Nervenzellen und damit etwa eine Million Mal weniger als das des Menschen.

Drosophila melanogaster

Fruchtfliege

Im Alltag sind Fruchtfliegen lästig und werden bekämpft, aber Ilona Grunwald Kadow hegt und pflegt fast eine Million von ihnen und beobachtet genau, was sie tun. Denn für die Neurobiologin sind die kleinen Insekten Modelltiere für die spannende Frage, wie das Gehirn Entscheidungen trifft.

Bildnachweis: Nicolas Gompel; *Drosophila* connectomics group; Grafiken: edlund-sepp

Keep going or give up?

E

Perceptions and decisions are based on sensory impressions but also on past experiences and the internal state of an animal or person. A hungry animal, for instance, perceives the scent and taste of food much more positively than a full one does. At the same time, it grows more willing to take risks and expose itself to potential dangers to find food. Where in the brain is this decision made? Which nerve cells are involved and how do they determine our behavior? Two professors – neurobiologist Ilona Grunwald Kadow and mathematician Julijana Gjorgjieva – are looking for answers to these questions at the TUM School of Life Sciences in Weihenstephan, using fruit flies of the *Drosophila* genus as a model. With the aid of experiments and computer modeling, the researchers have identified a neural circuit in the fly's brain that controls motivation and perseverance in the quest for food.

Julijana Gjorgjieva and her team developed a mathematical model capable of simulating this behavior. Using

high-resolution electron microscopy, Ilona Grunwald Kadow was then able to work with colleagues in the US and UK to identify the anatomical structures in the fly brain that are involved in executing the proposed circuit. Finally, experiments with genetically modified flies allowed the team to selectively switch the participating nerve cells on and off and thus explore the underlying functionality.

This circuit is located in the fly brain's learning and memory center and is powered and interrupted by two messenger substances – dopamine and octopamine – which are opposite in effect. Dopamine is also found in the human brain, while our equivalent of octopamine is noradrenaline. Since behavioral programs for finding food evolved millions of years ago, researchers suspect that they are subject to a similar neural control process in humans and in *Drosophila* flies. Looking ahead, the new findings could improve our understanding of eating disorders. □



Ilona Grunwald Kadow braucht für ihre aufwändigen Experimente eine Vielzahl an transgenen Fliegenstämmen mit unterschiedlichen Eigenschaften. Um sie auseinanderzuhalten, werden die Fliegen bei kontrollierter Temperatur und Luftfeuchte in sorgfältig beschrifteten Röhrchen mit Nährmedium gehalten.



Die Fliege ist an einer Haltestange fixiert und tritt auf der Stelle. Wie Sisyphus müht sie sich ab, um zur Duftquelle zu kommen, ohne ihr Ziel je zu erreichen.



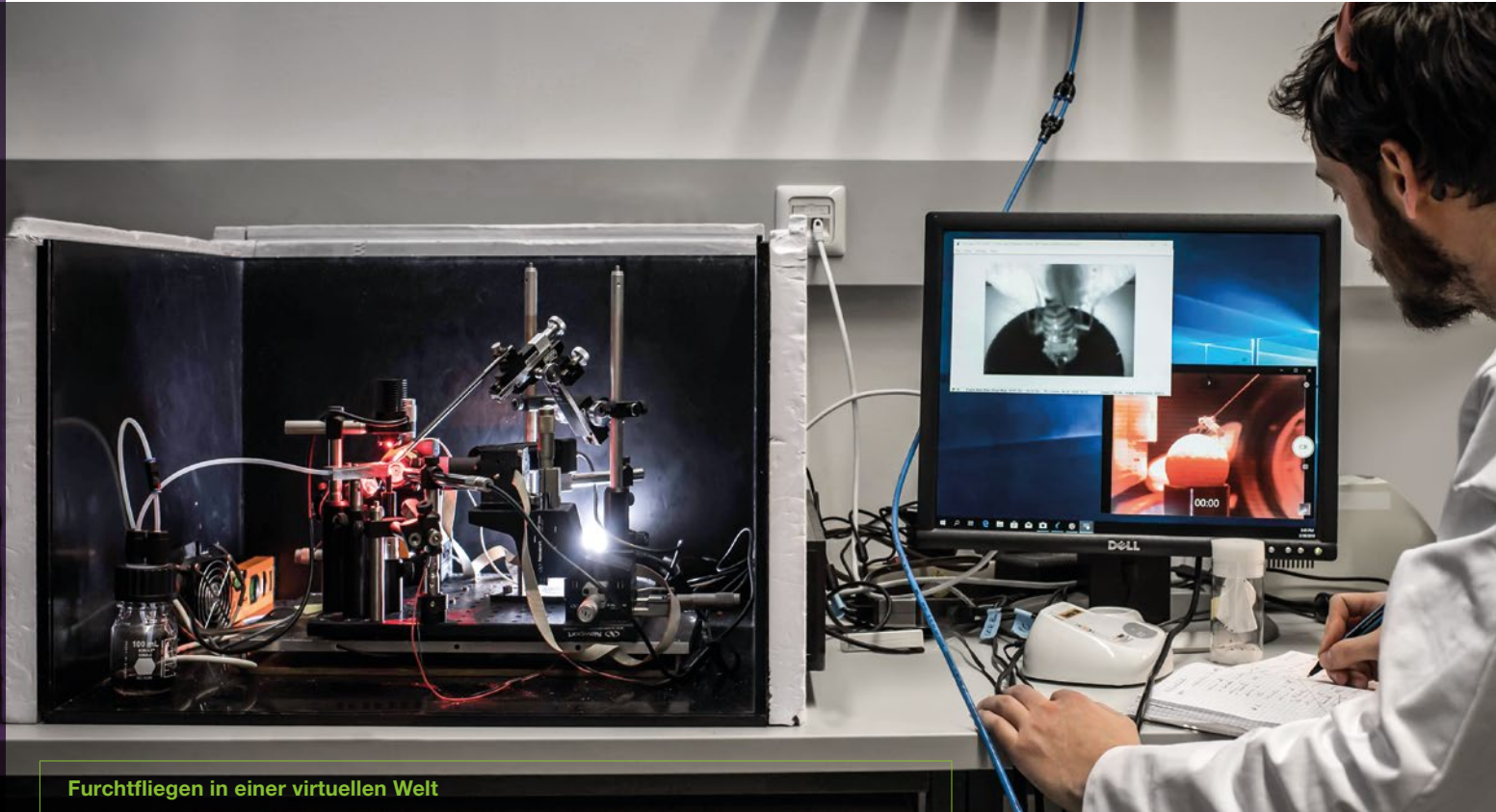
KADOW STOCK # 1453 - 1508 ©



Bildnachweis: Astrid Eckert/TUM; Sercan Sayin

Wenn es auf die Mittagszeit zugeht, sind sich alle einig: Jetzt wäre was zu essen recht. Man geht in die Kantine, die Arbeit kann warten, denn Hunger hat Priorität. „In dieser Beziehung sind sich Menschen und Fliegen ziemlich ähnlich“, sagt Professor Ilona Grunwald Kadow. Die Neurobiologin weiß, wovon sie spricht, denn in ihrem Labor an der TUM School of Life Sciences in Weihenstephan leben, grob geschätzt, eine Million Fliegen der Gattung *Drosophila*. In wohltemperierter Umgebung gehalten und mit reichlich Futter versorgt, macht

jede Fliege, worauf sie gerade Lust hat: fliegen oder fressen, krabbeln oder kämpfen, sich putzen oder paaren. „Die einzelnen Tiere verhalten sich sehr unterschiedlich, wenn sie kein gemeinsames Ziel haben“, erklärt die Professorin: „Das ändert sich, wenn alle hungrig sind. Dann haben sie plötzlich eine gemeinsame Motivation und verfolgen das gleiche Ziel: an Nahrung zu kommen.“ Nicht nur Motivationen wie Hunger oder Durst leiten das Verhalten von Fliegen und Menschen, sondern auch Sinnesindrücke, Emotionen, Erfahrungen oder der Gesundheitszustand. Wo im Gehirn fließen diese Informationen zusammen? Welche Nervenzellen (Neuronen) sind daran beteiligt und wie bestimmen sie das Verhalten? Ilona Grunwald Kadow sucht bei den Fruchtfliegen nach Antworten. „Das Fliegenhirn hat ungefähr eine Million Mal weniger Nervenzellen als unser eigenes. Daher lässt sich leichter herausfinden, was ein einzelnes Neuron tut“, so die Biologin. Und auch sonst eignen sich die kleinen Insekten gut für Experimente. Ähnlich wie wir Menschen lässt eine hungrige Fliege alles andere außen vor und sucht nach etwas Essbarem. Sobald sie Futterduft riecht, nimmt sie Kurs auf die Quelle. Am Ziel angekommen, stoppt sie und frisst. ▶



Furchtfliegen in einer virtuellen Welt

Der Versuchsaufbau, links im Original und rechts schematisch dargestellt: Um zu entschlüsseln, wie das Gehirn die Motivation einer Fruchtfliege steuert, werden die Tiere in einem abgedunkelten Kasten in eine Art 'virtual reality' versetzt. Dazu lässt man sie auf einer beweglichen Kugel laufen (hier im Zentrum, rot beleuchtet) und bläst ihnen einen appetitlichen Duft vor die Nase. So wähnen sie sich auf dem Weg zum Futter. Tatsächlich sind sie aber an einer Halterung am Rücken festgeklebt und treten auf der Stelle. Dieser Trick erlaubt es dem Experimentator, von seinem Arbeitsplatz rechts einzelne Fliegen bei voller Aktion am Monitor oder unter dem Mikroskop zu beobachten.



Dabei zeigt sie Durchhaltevermögen, auch wenn sie nicht sofort etwas findet.

„Am Beispiel dieses Verhaltens versuchen wir, grundlegende Abläufe im Gehirn zu verstehen. Wir fragen uns: Wie schafft es das Nervensystem, dass die Fliege an ihrem Tun festhält, auch wenn es zunächst nicht zum Ziel führt? Und wie kann es dies plötzlich beenden und ein neues, gegensätzliches Verhalten ausführen, sobald Futter da ist – obwohl doch die Duftsignale fortbestehen?“, sagt Ilona Grunwald Kadow. Dazu braucht es einen flexiblen und dennoch verlässlichen neuronalen Mechanismus, der in jeder Situation das passende Verhalten auslöst und ein anderes unterdrückt. Es gibt also eine Art Hierarchie im Nervensystem – und wer gewinnt, hängt von der Situation, dem Ziel und der inneren Motivation ab.

Um zu entschlüsseln, wie das funktioniert, werden die Fliegen in Weihenstephan in eine Art ‚virtual reality‘ versetzt. Dazu bläst man ihnen einen appetitlichen Duft vor die Nase und lässt sie auf einer beweglichen Kugel laufen. So wähnen sie sich auf dem Weg zum Futter. Tatsächlich sind sie am Rücken festgeklebt und treten auf der Stelle. Dieser Trick erlaubt es dem Experimentator, einzelne Fliegen bei voller Aktion am Monitor oder unter dem Mikroskop zu beobachten. „Dabei zeigt sich, dass hungrige Tiere nach einem Futterduftsignal länger, schneller und zielgerichteter laufen als satte“, erklärt Versuchsleiterin Grunwald Kadow. ▶

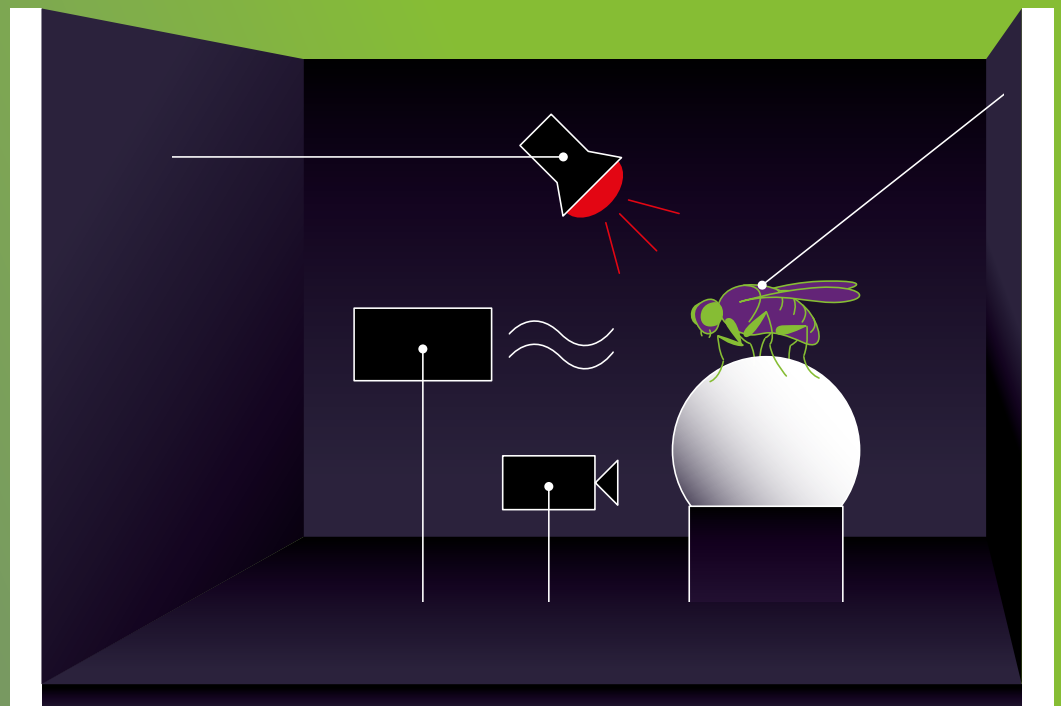


„Wir vermuten, dass Menschen und Fliegen einer ähnlichen neuronalen Kontrolle unterliegen.“



Ilona Grunwald Kadow

Der schematische Versuchsaufbau: Eine Fruchtfliege, festgeklebt an einer Halterung, läuft auf einer beweglichen Kugel. Von links strömt ihr Futterduft entgegen, gleichzeitig wird sie mit rotem Licht beleuchtet, so dass ihre Futterneuronen aktiviert werden. Eine Kamera überträgt ihr Verhalten zum Monitor.

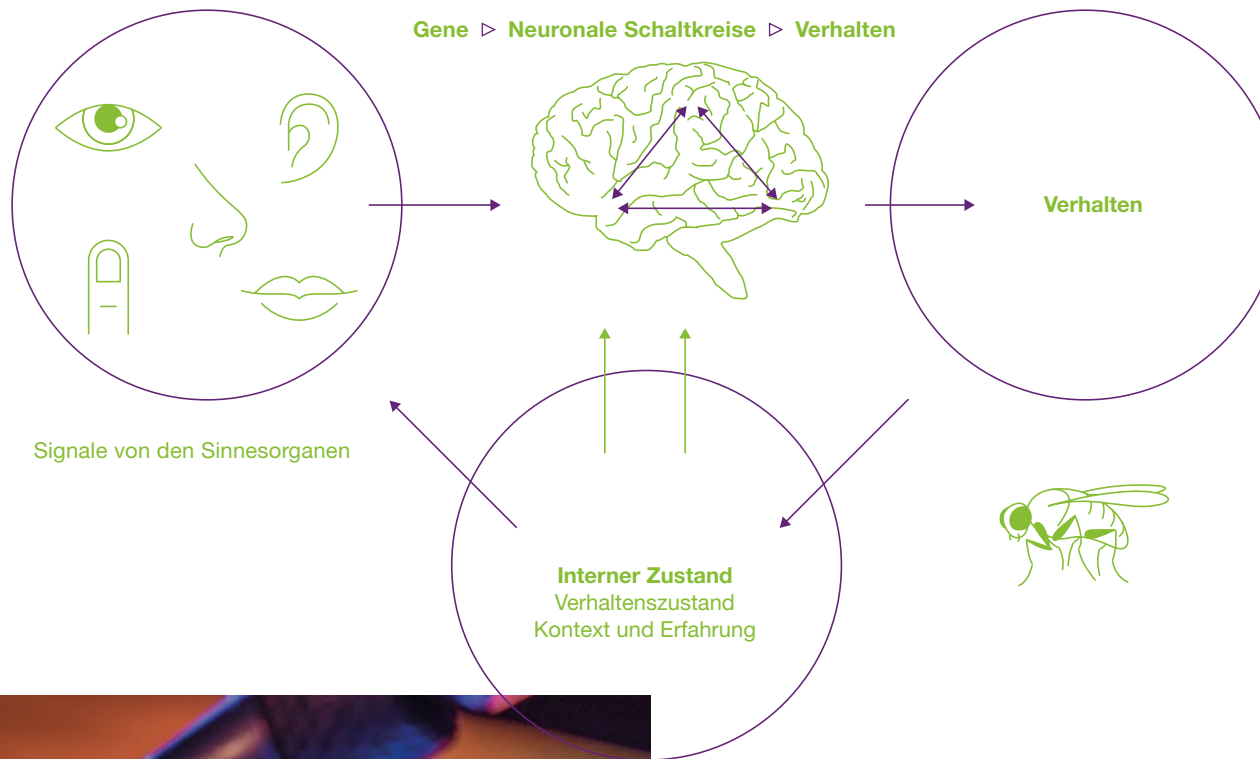


Das war zu erwarten. Für Überraschung sorgte jedoch der Befund, dass die hungrigen Fliegen selbst nach zehn erfolglosen Versuchen nicht aufgeben. Während satte Tiere schnell nachlassen, strengen sich die hungrigen von Mal zu Mal mehr an. Offenbar schaukelt sich aufgrund ihrer inneren Motivation das Programm ‚Laufen und Suchen‘ mit jeder Wiederholung weiter auf.

„Das lässt sich am einfachsten durch eine Art Rückkopplungsschleife im Gehirn erklären. Also haben wir nach entsprechenden Strukturen im Fliegenhirn gesucht“, sagt die Neurobiologin. Im Lern- und Erinnerungszentrum, das seiner Form wegen Pilzkörper genannt wird, wurde das TUM-Team fündig: „Elektronenmikroskopische Aufnahmen unserer Kollegen in USA und England zeigen uns, welches Neuron mit welchem spricht. So fanden wir eine wechselseitige Verbindung zwischen Neuronen, die sich

mithilfe von Dopamin – einem chemischen Botenstoff, der auch beim Menschen vorkommt – verständigen“, berichtet die Wissenschaftlerin. Diese ‚Dopaminzellen‘ unterhalten sich nicht nur mit ihresgleichen, sondern auch mit Input- und Output-Zellen, die auf eintreffende Duftsignale ansprechen und die Fliegen zum Laufen veranlassen. Eine wichtige Rolle spielen zudem auf Zucker und andere Geschmacksreize empfindliche Zellen: Diese ‚Futterneuronen‘ kommunizieren mit den Output-Zellen über den Botenstoff Octopamin, welcher in seiner Funktion dem menschlichen Noradrenalin nahe kommt.

An diesem Punkt kommt Professor Julijana Gjorgjieva ins Spiel. Die Expertin für Computational Neuroscience entwickelte ein Rechenmodell, mit dem sich das Verhalten der Fliegen anhand von Interaktionen der drei Neuronentypen nachvollziehen lässt.



Die Fliegen werden mit Kälte oder CO₂ anästhesiert und dann mit Pinzetten und Mikromanipulatoren unter dem Mikroskop bewegt. Festgeklebt werden sie mit UVgehärtetem Dentalkleber, der extrem schnell härtet.



„Wir fanden einen Schaltkreis von Neuronen, die sich mithilfe von Dopamin verständigen.“

Ilona Grunwald Kadow

Durch den Kontakt mit rotem Licht lassen sich bestimmte Neuronen der gentechnisch veränderten Fliegen an- und abschalten. Damit dies nur im Experiment passiert, werden diese Fliegen in blauem Licht gehalten.

Es kann simulieren, wie hungrige Tiere sich nach jedem erfolglosen Versuch mehr ins Zeug legen, um an Futter zu gelangen. Und es erklärt, wie Geschmacksreize die Fliegen dazu bringen, von ‚Laufen und Futtersuchen‘ auf ‚Stoppen und Fressen‘ umzuschalten. Eine entscheidende Rolle spielen dabei die beiden Botenstoffe. Sie üben eine gegensätzliche Wirkung auf die Output-Zellen aus: Dopamin befeuert die Rückkopplung, Octopamin hemmt sie. „Mathematische Modelle helfen uns, die Komplexität neuronaler Schaltkreise zu entschlüsseln. Letztendlich müssen sie aber der Realität standhalten“, betont Julijana Gjorgjieva.

Der Reality Check gelingt mit gentechnisch veränderten Fliegen, die gezielt und ausschließlich in bestimmten

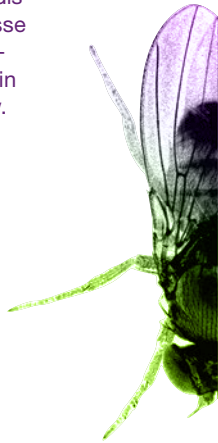
Typen von Nervenzellen manipuliert sind. Dazu werden in ihr Erbgut genetische Elemente eingeschleust, die auf Temperaturerhöhungen oder Lichtreize ansprechen und die betreffenden Neuronen wahlweise ausschalten oder anregen. „Manche dieser transgenen Drosophila-Stämme züchten wir selbst, andere beziehen wir von Kollegen“, sagt Ilona Grunwald Kadow. Ihr Team nutzt die maßgeschneiderten Fliegen, um Schritt für Schritt alle Elemente des postulierten neuronalen Schaltkreises ein- und auszuschalten – beim lebenden Tier. Bei einigen Fliegen blockieren die Forscher die vermutete Rückkopplung innerhalb der Dopamin- oder Output-Zellen. Sie brauchen dazu nur die Raumtemperatur um wenige Grad Celsius zu erhöhen. Denn die transgenen Fliegen sind mit einem ▶

hitzeempfindlichen Protein ausgestattet, das die Ausschüttung von Dopamin in den gewünschten Nervenzellen und folglich die Erregung der Empfängerneuronen verhindert – allerdings erst ab Temperaturen von 30 Grad. Fliegen, die dieses hitzeempfindliche Protein enthalten, fehlt nun die Dopamin-getriebene Rückkopplungsschleife und damit auch das Feedback über frühere erfolglose Versuche. Statt wie gewöhnliche Fliegen ihre Anstrengungen von Mal zu Mal zu steigern, laufen sie stets im selben Tempo und geben schneller auf. Andere Fliegen wurden gentechnisch so verändert, dass ihre Futterneuronen einen lichtempfindlichen Proteinkanal

tragen. Bei Kontakt mit rotem Licht, das von außen durch das Körpergewebe der Fliegen eindringt, öffnet sich der Kanal. So können Natrium- und Kaliumionen die Membran der Nervenzelle passieren und bewirken einen Erregungszustand, der zur Ausschüttung von Octopamin führt. Weil dieser Botenstoff die Output-Zellen hemmt, hören diese Tiere auf zu laufen – auch wenn sie Hunger haben und Futterduft riechen. „Die Fliegen machen also genau das, was unser Modell vorhersagt. Das ist ein sehr starker Hinweis für die Existenz dieses Schaltkreises“, sagt Julijana Gjorgjieva.



Juljana Gjorgjieva (auf dem Bildschirm) entwickelt mathematische Modelle, um die Komplexität neuronaler Schaltkreise zu entschlüsseln. Via Skype diskutiert sie die Ergebnisse ihrer Computersimulationen mit ihrer Kollegin Ilona Grunwald Kadow.



Prof. Ilona Grunwald Kadow

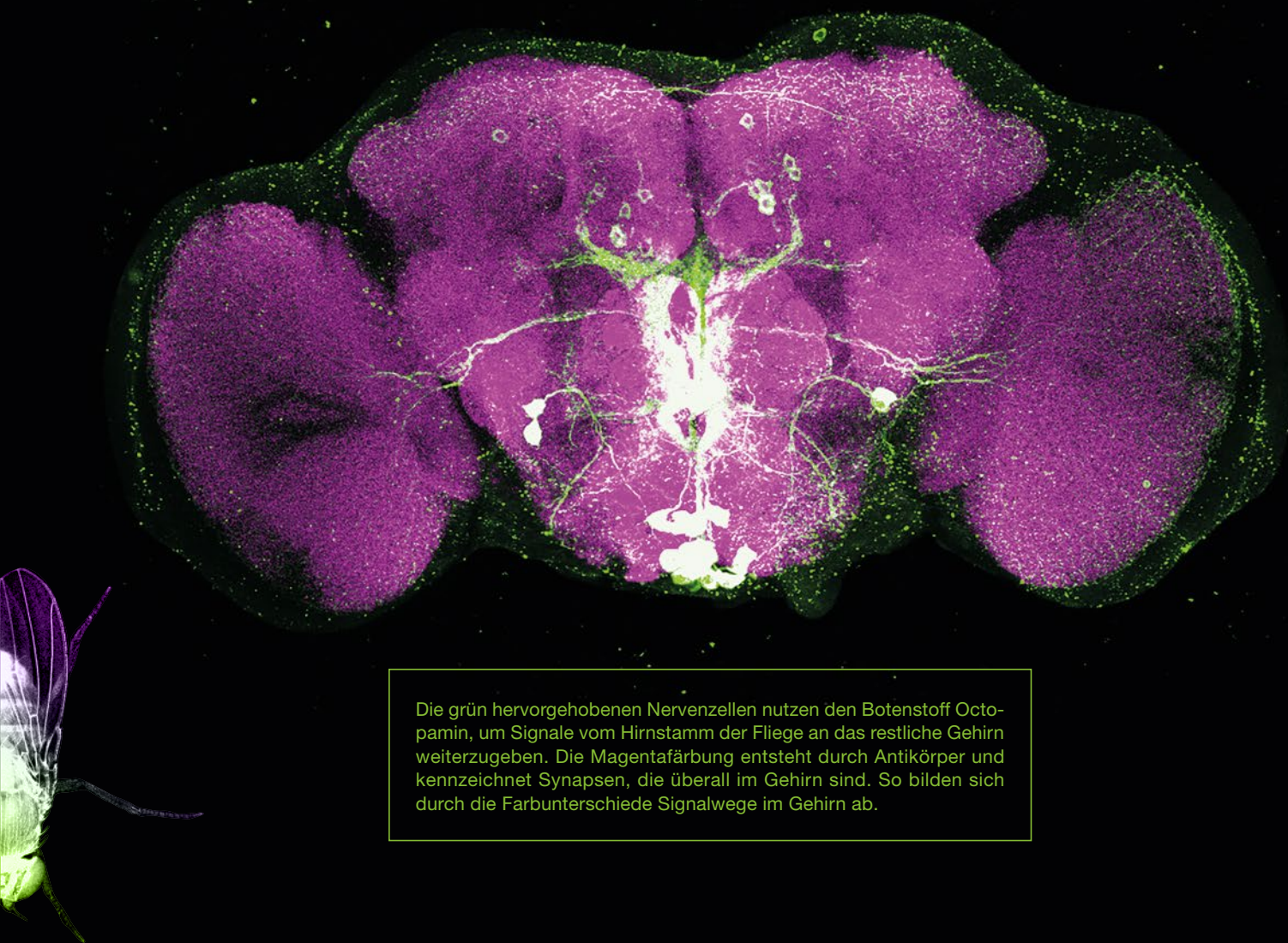
Genetikerin an vorderster Front der Hirnforschung

Nach ihrem Biologiestudium in Göttingen und San Diego promovierte Ilona Grunwald Kadow am European Molecular Biology Laboratory und an der Universität Heidelberg im Bereich Neurowissenschaften. Nach einem Postdoc an der University of California in Los Angeles und am MPI für Neurobiologie in München/Martinsried leitete sie acht Jahre lang eine Emmy-Noether- und später eine Max-Planck-Forschungsgruppe am MPI für Neurobiologie in München/Martinsried. Anfang 2017 übernahm sie an der TUM School of Life Sciences in Weihenstephan die neu eingerichtete Professur für Neuronale Kontrolle des Metabolismus.

Prof. Julijana Gjorgjieva

Junge Spitzenforscherin mit interdisziplinärem Fokus

Die gebürtige Mazedonierin absolvierte ihren Master in Mathematik und ihre Promotion an der University of Cambridge. Zwei Sommersemester entfachten ihr Interesse an Systembiologie und Neurowissenschaften und führten sie als Postdoc zunächst ans Zentrum für Hirnforschung in Harvard und später an die Brandeis University, USA. Seit 2016 leitet sie eine Forschungsgruppe am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt und hat eine TUM-Professur für Computational Neurosciences an der School of Life Sciences in Weihenstephan inne.



Die grün hervorgehobenen Nervenzellen nutzen den Botenstoff Octopamin, um Signale vom Hirnstamm der Fliege an das restliche Gehirn weiterzugeben. Die Magentafärbung entsteht durch Antikörper und kennzeichnet Synapsen, die überall im Gehirn sind. So bilden sich durch die Farbunterschiede Signalwege im Gehirn ab.

Bildnachweis: Astrid Eckert, Nicolas Gompel, Anja Friedrich

Was können wir von *Drosophila* lernen? „Hunger ist eine große Gemeinsamkeit zwischen Menschen und Fliegen. Die zugehörigen Verhaltensprogramme haben sich vor vielen Jahrmillionen entwickelt. Deshalb vermuten wir, dass sie in beiden Lebewesen einer ähnlichen neuronalen Kontrolle unterliegen“, so Ilona Grunwald Kadow. Dass diese Kontrolle nicht immer funktioniert, zeigt sich bei Patienten mit Essstörungen: Manch einer kann nicht aufhören zu essen, obwohl er längst satt ist. Umgekehrt sind Magersüchtige nicht mehr in der Lage, ihrem Hunger-

signal zu folgen und hungern sich im Extremfall zu Tode. „Da ist etwas aus dem Ruder gelaufen. Ein Programm, das definitiv falsch ist, hat es geschafft, ein lebenswichtiges und eigentlich dominantes Programm zu unterdrücken. Wir wollen verstehen, wie das passiert und wie man eventuell eingreifen kann“, so die TUM-Forscherin. Indem sie weiß, wie der Schaltkreis im Fliegenhirn arbeitet, ist sie diesem Ziel einen kleinen Schritt nähergekommen. ■

Monika Offenberger