

NEUROWISSENSCHAFT

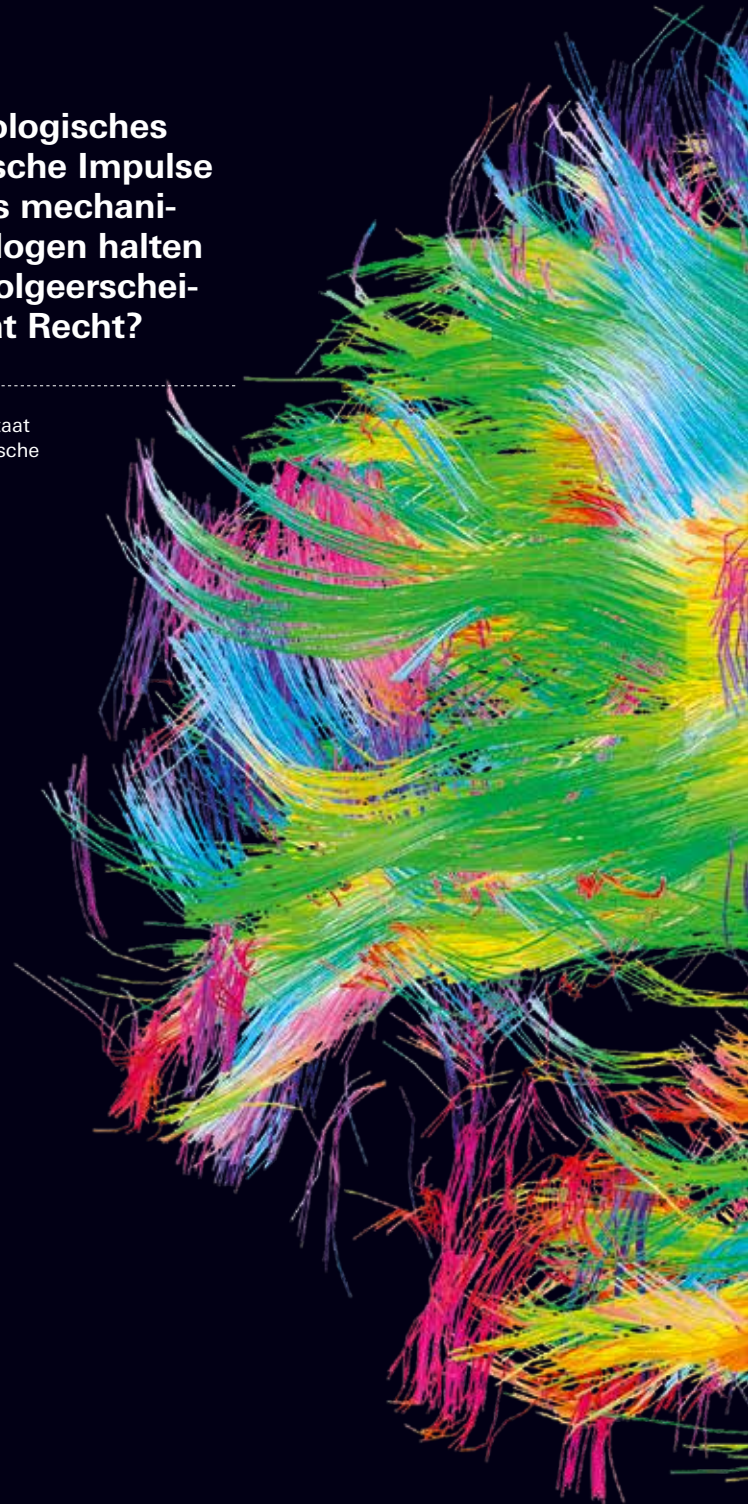
DAS MECHANISCHE GEHIRN

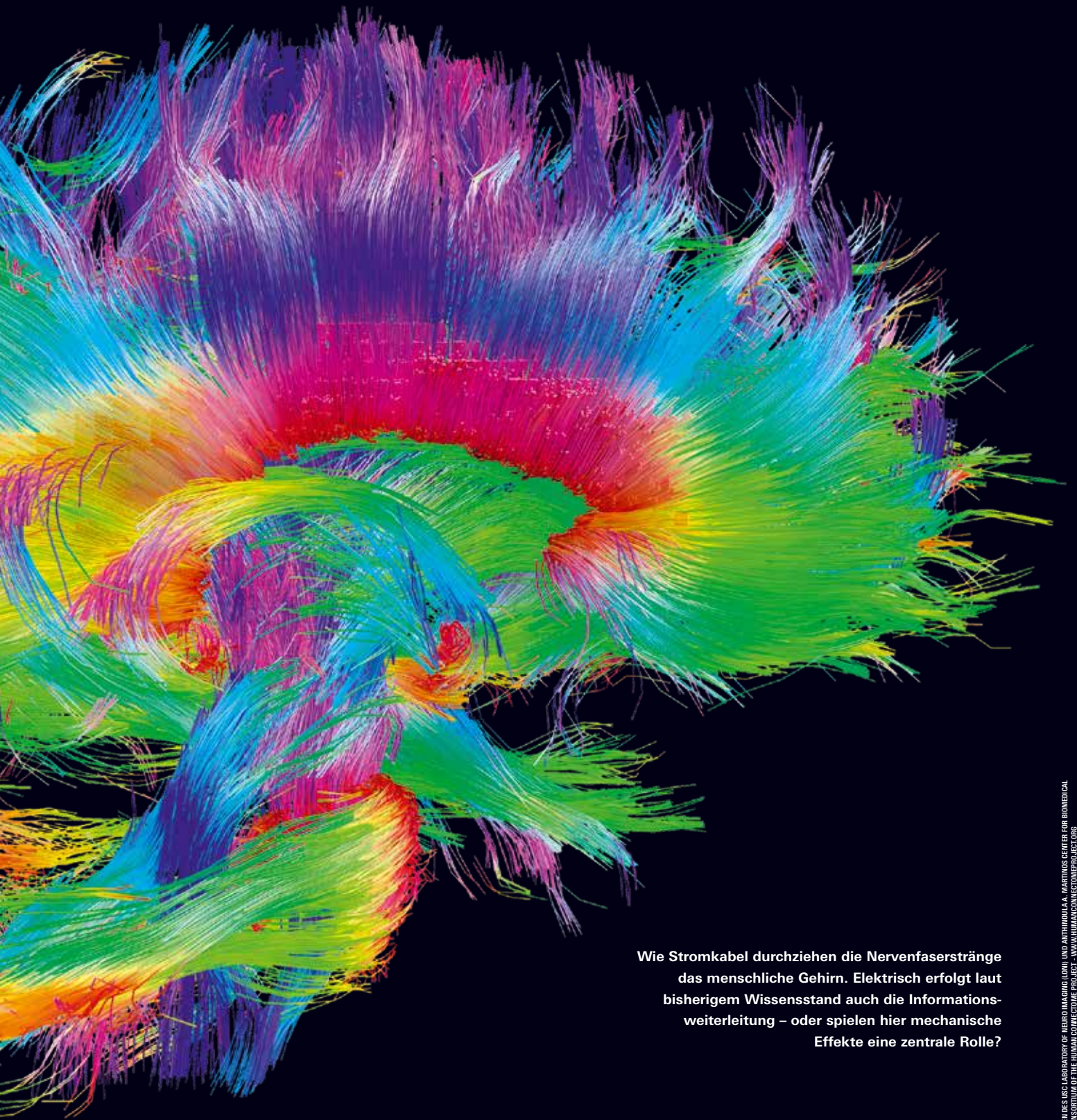
Ein Physiker schickt sich an, ein neurobiologisches Dogma zu erschüttern: Statt über elektrische Impulse sollen Nervenzellen Informationen mittels mechanischer Druckwellen übertragen. Neurobiologen halten seine Beobachtungen hingegen nur für Folgeerscheinungen der elektrischen Impulse. Wer hat Recht?



Douglas Fox ist Wissenschaftsjournalist im US-Bundesstaat Kalifornien und schreibt hauptsächlich über neurobiologische und ökologische Themen.

» spektrum.de/artikel/1580866





Wie Stromkabel durchziehen die Nervenfasersstränge das menschliche Gehirn. Elektrisch erfolgt laut bisherigem Wissensstand auch die Informationsweiterleitung – oder spielen hier mechanische Effekte eine zentrale Rolle?

► Eine junge Frau mit braunen Locken und rot lackierten Fingernägeln liegt in einem Untersuchungszimmer eines Kopenhagener Krankenhauses. Ihr ausgestreckter linker Arm ist mit Elektroden verkabelt. Alle paar Sekunden ertönt ein knackendes Geräusch: ein elektrischer Impuls. Dabei zucken jedes Mal ihre Finger. Hunderte solcher Stromschläge wird die Frau im Lauf des Tages noch erhalten.

Um die Probandin, die für ihre Mitwirkung 1000 dänische Kronen (etwa 135 Euro) bekommt, scharen sich mehrere Ärzte in weißen Kitteln. Thomas Heimburg, Physiker mit dem Schwerpunkt Biophysik, sitzt mit etwas Abstand auf einem Stuhl und hält auf seinem Tablet die Details des harschen Experiments fest, von dem er sich weit reichende Erkenntnisse erhofft.

Zu Beginn haben die Ärzte der Frau das Betäubungsmittel Lidocain in den Arm injiziert – so hoch dosiert, dass es für eine schmerzfreie Operation ausgereicht hätte. Anfangs reagieren die Nerven im Arm der Probandin daher auch nicht auf die elektrischen Reize. Dann jedoch erhöhen die Forscher die Stromstärke stufenweise auf das Zehnfache, bis zu 40 Milliampere; so viel fließt durch eine 10-Watt-Glühbirne.

Knack – ein weiterer Stromschlag. Die Hand der Frau windet sich. Heimburg schenkt ihr keine Beachtung; er blickt auf einen Computermonitor an der Wand. Eine Welle, die das elektrische Signal in Armmuskel und Nerv wiedergibt, zeigt einen großen Ausschlag – die zunehmende Stromstärke hat jetzt den Effekt des Betäubungsmittels überwunden. Der Nerv feuert nun genauso stark wie ohne Betäubung. Heimburg freut sich: »Was in den Lehrbüchern steht, ist hiermit nicht vereinbar.«

Heimburg arbeitet am Niels-Bohr-Institut in Kopenhagen, das für seine physikalische Forschung berühmt ist. Er will nichts weniger als einige zentrale Lehrbuchinhalte widerlegen. Das Experiment, bei dem ich im Dezember 2011 zuschauen durfte, soll helfen, ein lange ungeklärtes medizinisches Rätsel zu lösen.

Schon seit 170 Jahren verwenden Ärzte Narkosemittel, um Operationen schmerzfrei durchführen zu können. Inzwischen sind Dutzende anästhetisch wirksamer Verbindungen bekannt, die alle bei steigender Dosierung die Funktionen des Nervensystems in gleicher Reihenfolge inaktivieren. Zuerst geht die Gedächtnisbildung verloren, dann die Schmerzempfindung, als Nächstes erlischt das Bewusstsein, und schließlich kann es zum Atemstillstand kommen. Diese Abfolge ist bei allen Tieren – von der Fliege bis zum Menschen – stets identisch.

Trotz millionenfacher Anwendung ist aber immer noch unklar, auf welche Weise Anästhetika eigentlich wirken. Die Substanzen wie Lachgas, Äther, Sevofluran oder Xenon unterscheiden sich molekular so deutlich, dass es unwahrscheinlich klingt, ihr Effekt beruhe nur auf der Bindung an entsprechende Zellproteine, wie das viele andere Medikamente tun.

Sind die elektrischen Impulse nur Nebeneffekte einer mechanischen Druckwelle?

Heimburg glaubt vielmehr an einen ganz anderen Wirkmechanismus: die Veränderung der mechanischen Eigenschaften der Nervenfasern. Seiner Hypothese zufolge dringen Anästhetika in die fettsäurehaltigen Lipidmembranen ein, welche die Neurone umhüllen. Die Membranen weichen auf und können keine Druckwellen mehr übertragen, ähnlich einer entspannten Gitarrensaite, die nicht schwingen kann.

Nach Heimburgs These wären die Nervenzellen im Gehirn und im übrigen Körper mechanische und nicht etwa elektrische Signalüberträger, wovon Wissenschaftler seit Jahrzehnten ausgehen. Heimburg hält die elektrischen Impulse nur für Nebeneffekte einer physikalischen Druckwelle, die den Nerv wie eine Schallwelle durchläuft.

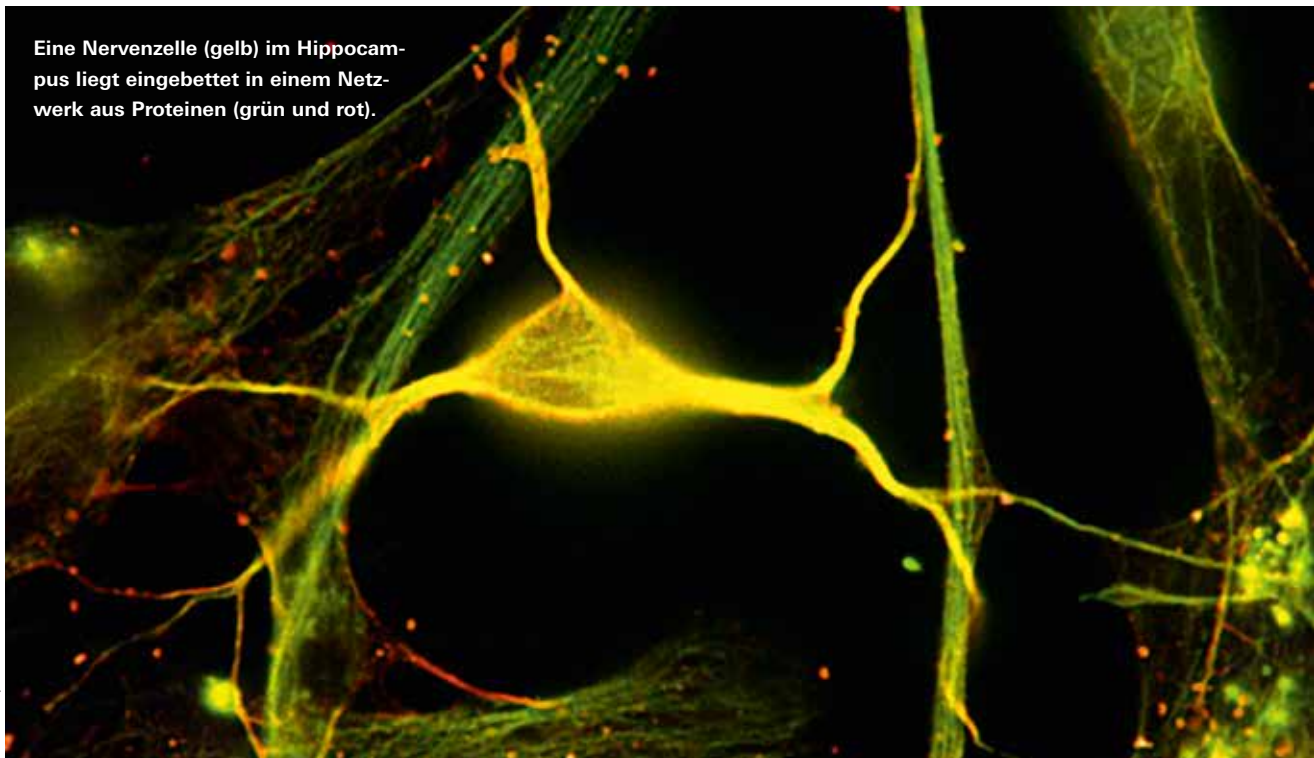
Als ich Heimburgs Experiment beiwohnte, war ich kurz davor, ihn für verrückt zu erklären. Doch in den vergangenen sieben Jahren trugen er und seine Kollegen zahlreiche Belege für ihre Hypothese zusammen. Hochempfindliche Messungen zeigen, wie mechanische Wellen sich entlang einer Nervenzelle ausbreiten und wie sich dabei die Membranen rasch ausdehnen und wieder zusammenziehen. Und sie demonstrieren ebenfalls, wie Anästhetika diese Eigenschaften verändern.

Aus Heimburgs Studien wird deutlich, dass die Signalweiterleitung in den Nervenzellfortsätzen, den Axonen, komplexer abläuft als allgemein angenommen. Sie könnten unser Verständnis von Nerven, Gehirn und Intelligenz grundlegend ändern. Mit seiner Theorie könnte Heimburg die Neurobiologie revolutionieren – oder er ist komplett auf dem Holzweg.

Die Axone der Nervenzellen sind dünner als ein Haar und ähneln feinen Röhren, die von einer lipidhaltigen Zellmembran umhüllt werden. Elektrisch geladene Natrium- und Kaliumionen schwimmen im Zellinneren wie auch außerhalb der Membranhülle umher. Mitte des 20. Jahrhunderts hatten Forscher gelernt, mit feinen Elektroden das Membranpotenzial, also die Spannungsdifferenz zwischen dem Inneren eines Neurons und seiner Umgebung zu messen. Sobald ein elektrischer Impuls die Ner-

AUF EINEN BLICK DRUCK STATT STROM

- 1 Der Physiker Thomas Heimburg postuliert, Nervenzellen feuern nicht elektrisch, sondern mechanisch. Die Signalübertragung erfolge durch Druckwellen, die entlang der Nervenzellmembran laufen.
- 2 Heimburg beruft sich auf vergessene, jahrzehntealte Experimente, die eine kurzfristige Dehnung der Nervenzellen während eines durchlaufenden Aktionspotenzials nachwiesen.
- 3 Viele Neurobiologen gestehen zwar zu, dass mechanische Wellen während der Nervenzellreizung auftreten könnten. Welche Rolle dies für die Signalübertragung spielt, ist aber noch offen.



Eine Nervenzelle (gelb) im Hippocampus liegt eingebettet in einem Netzwerk aus Proteinen (grün und rot).

venzellmembran entlangläuft und die Elektrode passiert, schnell die Spannung für einige Tausendstelsekunden in die Höhe. 1952 beobachteten die britischen Wissenschaftler Alan Hodgkin (1914–1998) und Andrew Huxley (1917–2012), dass solche Spannungsspitzen, Aktionspotenziale genannt, dann auftreten, wenn Natriumionen von außen durch die Membran ins Zellinnere strömen. Daraufhin fließen im Gegenzug Kaliumionen heraus, und das Membranpotenzial kehrt zum Ruhezustand zurück. Dieses Hodgkin-Huxley-Modell begründete die moderne Neurophysiologie (siehe »Wie übertragen Nervenzellen Signale?«, S. 17).

Zusammen mit John Eccles erhielten die beiden Forscher hierfür 1963 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin. Doch immer wieder stießen Wissenschaftler auf Befunde, die das Modell in Frage stellten. Den Beobachtungen dieser Forscher geht Heimburg nach, obwohl einige von ihnen lange als irregeleitet missachtet wurden.

Einer von ihnen war der japanisch-amerikanische Biophysiker Ichiji Tasaki (1910–2009), der etliche Jahre in den USA an den National Institutes of Health (NIH) in Bethesda forschte. 1979 führte er ein ungewöhnliches Experiment durch. Unter dem Mikroskop setzte er vorsichtig ein kleines Platinpättchen auf ein freigelegtes Nervenfaserbündel einer Krabbe und bestrahlte es mit einem Laser. Über das reflektierte Laserlicht konnte er messen, ob sich das Nervenbündel weitete oder verengte, wenn ein elektrischer Impuls hindurchlief. Zusammen mit seinem Postdoc Kunihiko Iwasa führte er hunderte solcher Messungen durch. Nach einer Woche war klar: Jedes Mal, wenn ein Impuls die Nervenfasern passierte, erweiterten sie sich kurz, um sich dann binnen weniger Tausendstelsekunden wieder zusammenzuziehen.

Die mechanische Welle war winzig. Die Membranoberfläche hob sich nur um etwa sieben Milliardstel Meter (sieben Nanometer). Doch der Effekt stimmte zeitlich exakt mit dem durchlaufenden elektrischen Impuls überein. Für Tasaki bestätigte dies seinen lang gehegten Verdacht: Hodgkin und Huxley lagen falsch.

Bereits in den 1940er Jahren war es Forschern aufgefallen, dass sich eine zuvor durchsichtige Nervenfasern kurzzeitig milchig eintrübt, sobald ein elektrischer Impuls sie durchläuft. 1968 hatten Tasaki und ein anderes Forscherteam Hinweise gefunden, wonach sich Moleküle in der Zellmembran neu ausrichten, wenn das Aktionspotenzial eintrifft, um nach dessen Passage in die ursprüngliche Anordnung zurückzukehren.

Hinzu kam die Wärmeentwicklung. Ein elektrischer Membranimpuls müsste auch Wärme freisetzen, was gemeinhin passiert, wenn Strom fließt. Gleich mehrere Arbeitsgruppen bemerkten etwas Auffälliges: Die Temperatur der untersuchten Nervenfasern stieg zwar kurzzeitig um einige Millionstel Grad an, wenn der Stromimpuls eintraf. Sie fiel allerdings ebenso rasch wieder ab, nachdem die Spannungsspitze durchgelaufen war. Die Wärme war dabei nicht etwa in die Umgebung abgeflossen, sondern die Nervenfasern hatten sie binnen weniger Tausendstelsekunden zum größten Teil wieder aufgenommen.

Tasaki zog aus der vorübergehenden Aufweitung der Nervenfasern, der Umlagerung der Moleküle in der Membran sowie der Temperaturschwankung einen verblüffenden Schluss: Das Nervensignal war nicht allein ein elektrischer Impuls, sondern mindestens genauso sehr ein mechanischer. Wissenschaftlern, die Nervenzellen nur mittels Elektroden beobachteten, entginge demnach ein wesentlicher Teil der tatsächlichen Vorgänge.

Den Rest seines Lebens verbrachte Tasaki damit, diese Effekte näher zu untersuchen. Er folgerte, dass sie nicht von der Zellmembran selbst ausgehen, sondern von den Proteinschichten und Kohlenhydratfasern direkt darunter. Seine These: Sobald der Impuls eintrifft, absorbieren die Fasern Kaliumionen und Wasser, wodurch sie anschwellen und sich erwärmen. Wenn der Impuls weitergelaufen ist, kehrt sich der Vorgang rasch um.

Indem Tasaki diese Ideen weiterverfolgte, entfernte er sich immer mehr von den Vorstellungen seiner Kollegen. Hinzu kamen andere Faktoren, die ihm die Anerkennung erschwerten. Aufgewachsen in Japan sprach er ein recht ungelinktes Englisch. »Man brauchte schon ein gewisses Vorwissen, um ein wirklich gehaltvolles Gespräch mit ihm zu führen«, erzählt der Neurowissenschaftler Peter Basser von den NIH, der Tasaki mehr als 20 Jahre kannte. »Ich glaube, viele Leute hielten ihn nicht für so tiefgründig und scharfsinnig, wie er es tatsächlich war.« Und obwohl Tasaki Gastwissenschaftler betreute, gelang es ihm nicht, Studenten zu gewinnen, die seine Forschungsansätze weiter vorantrieben.

Sinnbildlich für die Spaltung des Forschungsgebiets stand die zunehmende ideologische Rivalität zwischen Tasaki und Kenneth Cole (1900–1984), einem prominenten Neurowissenschaftler der NIH, der die gemeinhin akzeptierten Lehrmeinung zur Neuronenfunktion verteidigte. Obwohl beide Männer von den 1950er bis in die 1970er Jahre im selben Laborgebäude arbeiteten, redeten sie 15 Jahre lang kaum miteinander – außer bei öffentlichen

»Viele Leute hielten Ichiji Tasaki nicht für so tiefgründig und scharfsinnig, wie er es tatsächlich war«

Peter Basser, National Institutes of Health, Bethesda

Vorträgen, wenn einer den anderen mit kritischen Fragen provozierte.

1997 gab Tasaki sein altes Labor auf und zog in kleinere Räume. Dort forschte er noch bis über sein 90. Lebensjahr hinaus weiter sieben Tage in der Woche. Ende Dezember 2008 stürzte er bei einem Spaziergang in der Nähe seines Hauses und verletzte sich am Kopf. Eine Woche später starb er im Alter von 98 Jahren.

Inzwischen waren Tasakis Forschungsarbeiten aus dem Fokus des Interesses verschwunden. »Ich glaube nicht, dass irgendjemand die Existenz dieser Phänomene anzweifelte, schließlich war er im Labor durchaus angesehen«, erzählt der Biophysiker Adrian Parsegian von der University of Massachusetts in Amherst, der von 1967 bis 2009 an den NIH arbeitete. Eher galten Tasakis Beobachtungen als nebensächliche Randeffekte des elektrischen Impulses während der neuronalen Signalübertragung. Die zu Grunde liegenden wissenschaftlichen Fragen blieben unbeantwortet, sagt Parsegian. »Die eine Auffassung kam in die Lehrbücher, die andere nicht.«

Thomas Heimburg stolperte Mitte der 1980er Jahre über Tasakis Veröffentlichungen, als er am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen promovierte. Stundenlang verschwand er in der Bibliothek, wo er über den alten Arbeiten brütete. Schließlich interpretierte er die Gesamtheit der verfügbaren Beobachtungen anders als Tasaki. Er vermutete, dass die an den Nervenfasern beobachteten nichtelektrischen Phänomene wie mechanische Druckwelle, optische Veränderungen und Wärmeentwicklung in den lipidhaltigen Zellmembranen selbst ablaufen statt in den darunterliegenden Proteinmolekülen und Kohlenhydratfasern.

In den späten 1990er Jahren experimentierte Heimburg mit künstlichen Zellmembranen, um herauszufinden, wie diese auf mechanische Druckwellen reagieren. Aus dieser Arbeit entsprang eine wesentliche Erkenntnis: Die Lipidmoleküle der Membranen befinden sich normalerweise in flüssigem Zustand, sind also zufällig angeordnet. Dabei stehen sie jedoch physikochemisch stets kurz vor einem so genannten Phasenübergang. Wird die Membran nur leicht komprimiert, verdichten sich die Lipide zu einem hochgradig gerichteten Flüssigkristall.

Wie gefrierendes Wasser setzt der Phasenübergang der Lipidmoleküle Wärmeenergie frei

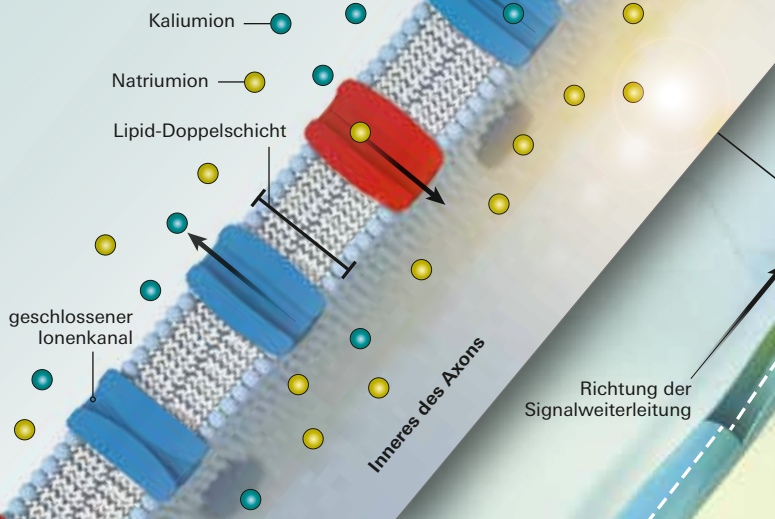
Heimburg schloss daraus: Die neuronale Signalweiterleitung müsse auf einer mechanischen Druckwelle entlang der Nervenzellmembran beruhen. Während ihrer Ausbreitung komprimiere sie die Lipidmoleküle und überführe sie in die Flüssigkristallphase. Dieser Phasenübergang setze eine geringe Menge Wärmeenergie frei, genau wie gefrierendes Wasser. Einige Tausendstelsekunden später – wenn die Druckwelle vorüber ist – kehre die Membran in ihren fluiden Zustand zurück und absorbiere dabei die zuvor freigesetzte Wärmeenergie. Dieser rasche Übergang in den Flüssigkristallzustand dehne die Membran kurzfristig aus – genau wie Tasaki und Iwasa es beobachtet hatten, als sie mit ihrem Laser auf das Platinplättchen zielten.

Heimburgs Experimente gingen noch einen Schritt weiter. Sie zeigten, wie die Druckwelle und der Phasenübergang mit der Spannungsspitze zusammenhängen könnten, die bei der Signalübertragung auftritt. Wie er beobachtete, geht die Membran bereits durch das Anlegen einer elektrischen Spannung in den Flüssigkristallzustand über. »Seit über 70 Jahren messen Elektrophysiologen in Membranen elektrische Spannung, ohne auf die Flüssigkristallstruktur zu achten«, meint er.

Lehrbuchabbildungen zeigen Zellmembranen als dünne, passive Isolierschicht, die eine röhrenartige Nervenzelle umgibt. Doch wie Physiker jetzt aufdecken, verfügen Biomembranen über bisher kaum beachtete Eigenschaften. Sie gehören zu den so genannten piezoelektrischen Materialien, die mechanische Energie in elektrische umwandeln können und umgekehrt. Auf diesem Prinzip beruhen beispielsweise Quarzuhren. Wenn also ein elektrischer Impuls eine Membran entlangwandert, bewegt sich eine mechanische Welle mit. Umgekehrt wiederum verursacht die Druckwelle während ihrer Ausbreitung ein elektrisches Signal.

Das klassische Modell: Elektrischer Impuls

Der konventionellen Vorstellung zufolge pflanzt sich ein Nervensignal als bewegliche Spannungsspitze entlang der Axonmembran fort. In der aus einer doppelten Lipidschicht bestehenden Membran liegen Ionenkanäle, die sich bei einer Spannungsänderung kurzzeitig öffnen und lokal elektrisch geladene Teilchen durchlassen: Natriumionen fließen in die Zelle hinein, kurz darauf strömen Kaliumionen heraus. Diese Ionenströme schieben sich als Front entlang des Axons voran, und es entsteht ein rasch wandernder elektrischer Impuls.

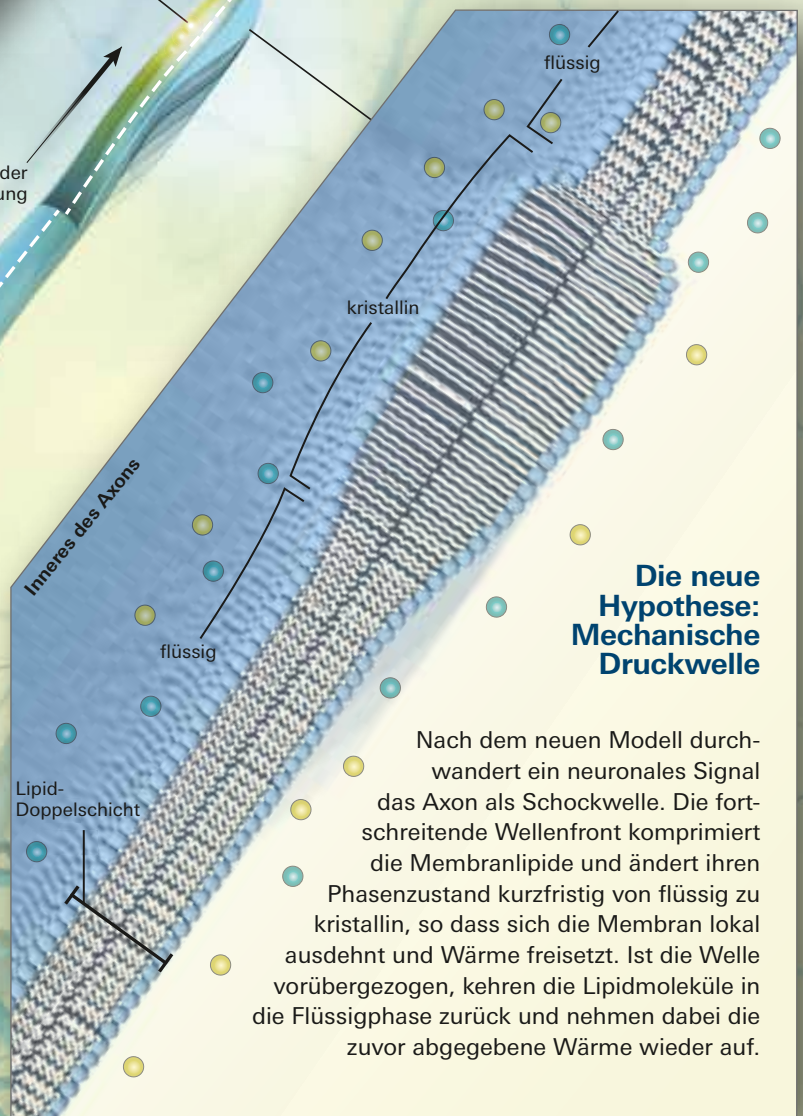


Wie übertragen Nervenzellen Signale?

Jahrzehntelang hatten die Wissenschaftler eine klare Vorstellung davon, wie Nervenzellen (Neurone) im Gehirn und im übrigen Körper Informationen übertragen: Demnach läuft jedes Signal als elektrischer Impuls entlang der lang gestreckten Nervenfasern, des Axons, um an dessen Ende auf die nächste Nervenzelle übermitteln zu werden.

Nun postuliert eine Gruppe von Physikern, dass es sich dabei in Wirklichkeit um einen mechanischen Impuls handelt. Dieser durchläuft das Axon, ähnlich einer akustischen oder seismischen Welle. Andere Forscher vertreten jedoch die Auffassung, die mechanische Druckwelle sei lediglich eine Folge des elektrischen Impulses.

Richtung der Signalweiterleitung



Die neue Hypothese: Mechanische Druckwelle

Nach dem neuen Modell durchwandert ein neuronales Signal das Axon als Schockwelle. Die fortschreitende Wellenfront komprimiert die Membranlipide und ändert ihren Phasenstatus kurzfristig von flüssig zu kristallin, so dass sich die Membran lokal ausdehnt und Wärme freisetzt. Ist die Welle vorbeigezogen, kehren die Lipidmoleküle in die Flüssigphase zurück und nehmen dabei die zuvor abgegebene Wärme wieder auf.

Bis zu dem Zeitpunkt, als Heimbürg und sein Kollege Andrew Jackson 2005 erstmalig ihre Hypothese veröffentlichten, hatten sie noch keine solche elektromechanische Signalwelle in Aktion beobachten können. Ein ehemaliger Student Heimbürgs füllte diese Lücke: Der Biophysiker Matthias Schneider, der inzwischen an der Technischen Universität Dortmund forscht, und seine Kollegen berichteten 2009, sie hätten mit einer elektrischen Spannungsspitze eine mechanische Druckwelle an einer künstlichen Membran auslösen können. Die Stärke der Druckwelle ähnelte der in einer Nervenzelle und breitete sich mit ungefähr 50 Meter pro Sekunde aus, was in etwa der Geschwindigkeit entspricht, mit der ein Schmerzreiz vom Fuß zum Rückenmark jagt. 2012 bestätigte Schneiders Arbeitsgruppe, dass Druck- und Spannungswelle simultan über die Membran wandern.

2014 machte Schneider seine wichtigste Entdeckung. Ein Hauptmerkmal der neuronalen Signalübertragung stellt das »Alles-oder-nichts-Prinzip« dar. Ist die Intensität eines am Neuron ankommenden Signals zu schwach, reagiert es nicht. Erst wenn der Impuls stark genug ist, feuert die Zelle. »Es gibt eine Schwelle«, erläutert Schneider. Wie er herausfand, folgten die elektromechanischen Wellen an seinen künstlichen Membranen ebenfalls dieser Gesetzmäßigkeit. Entscheidend war offenbar, ob die Druckschwankung hoch genug war, um den Übergang in die Flüssigkristallphase auszulösen. »Nur dann kommt es zum Nervenimpuls«, erklärt er.

Aber wie war Heimbürg überhaupt auf seine Vorstellung zur Funktion von Nerven gekommen? Um das herauszufinden, besuchte ich ihn 2011 in seinem Büro im Niels-Bohr-Institut, wo ich sein Neurostimulationsexperiment beobachten konnte.

Heimbürgs Bücherregale sind die eines Physikers, nicht eines Biologen – vollgestopft mit Werken bereits ver-

gängen. Diese Erkenntnisse bilden die Basis von Heimbürgs Theorie zur Funktionsweise der Nerven – der Idee eines Physikers, der sich in ein anderes Fachgebiet vorwagt. »Die Thermodynamik ist die tiefendendste Wissenschaft«, sagt er. »Wer sie beherrscht, ist weise.«

Beruhet die betäubende Wirkung von Anästhetika allein auf der Bindung an Ionenkanäle?

Schnell stieß er auf Schwachstellen der allgemein akzeptierten Erklärungsmodelle zur Wirkweise von Betäubungsmitteln. Biologen vermuten, Anästhetika schalteten Neurone aus, indem sie sich an Ionenkanäle binden und diese blockieren. Solche Kanäle fungieren als kleine Ventile in der Nervenzellmembran, die sich öffnen können, um Natrium- oder Kaliumionen hindurchströmen zu lassen. Der biologischen Erklärung zufolge treiben Ionenströme die elektrischen Signale entlang der Nervenfaser voran. Da die verschiedenen Anästhetika jedoch sehr unterschiedliche Molekülstrukturen aufweisen, kann Heimbürg nicht glauben, dass sie alle an Ionenkanäle binden. Die Erklärung sei »komplett lächerlich«, empört er sich, als müsse er auf etwas so Offensichtliches eigentlich nicht extra hinweisen. Etwas »Grundlegenderes« müsse hier am Werk sein.

Heimbürgs Ideen wurden unter anderem durch die Lektüre eines alten Buchs mit dem Titel »Studien über die Narkose« geprägt, das 1901 der englische Biologe Ernest Overton (1865–1933) auf Deutsch veröffentlicht hatte. Ein darin geschildertes Experiment weckte Heimbürgs Interesse: Overton hatte Dutzende verschiedene Anästhetika in Fläschchen mit Wasser und einer darauf schwimmenden Olivenölschicht gegeben, jedes geschüttelt und dann gewartet, bis sich Wasser und Öl wieder trennten. Danach bestimmte er, welcher Anteil des jeweiligen Anästhetikums sich in der Ölphase sowie im Wasser gelöst hatte. Je stärker ein Betäubungsmittel im Tierexperiment wirkte, desto mehr der Substanz fand sich in der Ölphase wieder – ein eindrucksvolles Ergebnis, das sich später auch bei heutigen Anästhetika bestätigte. Olivenöl und Zellmembranen bestehen aus ähnlichen Lipidmolekülen. Heimbürg vermutet daher, die Medikamentenwirkung beruhe darauf, dass sich die Wirkstoffe in die Zellmembran einlagern und deren physikalische Eigenschaften verändern.

Experimente mit künstlichen Membranen stützten diese These: Behandelte Heimbürg eine Membran mit einem Anästhetikum, konnte sie nicht mehr in die Flüssigkristallphase übergehen, denn die Mittel senken die Temperatur und erhöhen den Druck, bei der Lipide vom flüssigen in den kristallinen Zustand übergehen – ähnlich wie Salz oder Zucker den Gefrierpunkt von Wasser erniedrigen.

Heimbürg stellte die Hypothese auf, der mechanische Impuls könne ohne den Phasenübergang der Membran nicht entlang der Nervenfaser wandern, was die Blockade Wirkung von Betäubungsmitteln erkläre. Und diese Hemmung müsse auch wieder überwindbar sein. Um den für den Phasenübergang der Membran unter Anästhetika benötigten höheren Druck zu erzeugen, sollte es genügen, die Stromstärke des auslösenden elektrischen Reizes zu erhöhen. Genau dies taten die Ärzte im Kopenhagener Krankenhaus, als sie die Armnerven der Versuchsperson



FOTOLIA / GIORDANO AITA

Mehr Wissen auf Spektrum.de

Unser Online-Dossier zum Thema finden Sie unter spektrum.de/t/hirnforschung

storbener deutscher Physiker. Darunter befindet sich eine Reihe gebundener Ausgaben von Hermann von Helmholtz (1821–1894), der Mitte des 19. Jahrhunderts den Energieerhaltungssatz formulierte. Nach diesem zentralen Gesetz der Thermodynamik kann Energie ihre Form verändern, jedoch weder aus dem Nichts entstehen noch vernichtet werden. Interessanterweise hatte Helmholtz auch die Nervenleitgeschwindigkeit gemessen. »Ich halte es für unumgänglich, diese historischen Werke zu lesen«, betont Heimbürg. Sie dokumentieren die schrittweise Entdeckung grundlegender Zusammenhänge zwischen Energie, Temperatur, Druck, elektrischer Spannung und Phasenüber-

elektrisch stimulierten. Tatsächlich überwandene stärkere Stromstöße die Hemmwirkung des Anästhetikums, was unwahrscheinlich wäre, wenn die Substanz ausschließlich an Ionenkanälen ansetzt. Und wenn sich die Effekte von Betäubungsmitteln mit höherer elektrischer Signalintensität kompensieren lassen, dann sollte dies ebenfalls mit höherem mechanischem Druck gelingen.

Genau das hatten Biologen bereits 1942 gezeigt. Sie narkotisierten Kaulquappen mit Ethanol und Urethan, bis diese aufhörten zu schwimmen. Dann setzten sie die Tiere in einer Überdruckkammer dem 136-Fachen des normalen Luftdrucks aus. Die Wirkung der Betäubungsmittel schwand; die Kaulquappen bewegten sich wieder. Bei Druckminderung setzte die Wirkung der Narkotika erneut ein. »Das ist doch wirklich erstaunlich«, schmunzelt Heimburg. »Wie kamen sie nur auf die Idee, betrunken Kaulquappen in eine Druckkammer zu setzen?«

»Wie kam man nur auf die Idee, betrunken Kaulquappen in eine Druckkammer zu setzen?«

Thomas Heimburg, Niels-Bohr-Institut, Kopenhagen

Nach wie vor ist Heimburg jedoch frustriert von der ablehnenden Reaktion der Biologen auf seine »Soliton-Theorie« (ein Soliton ist ein Wellenpaket, das sich ohne Veränderung der Form fortpflanzt). So trage laut der emeritierten Neurobiologin Catherine Morris vom Ottawa Hospital Research Institute Heimburgs gesamte Arbeit den Beigeschmack der Anmaßung eines Physikers, der glaube, er könne einfach in ein fremdes Fachgebiet eindringen und den Forschern dort die Köpfe zurechtrücken. Spöttisch bemerkt sie: »Der Ansatz ist typisch für Physiker, die ihre Arbeit ja in der Regel etwa so angehen: »Betrachten wir diese Kuh hier näherungsweise als Massenpunkt.«

Morris' Reaktion ist in gewissem Maß verständlich. Es ginge noch an zu postulieren, dass Neurone ihre Signale sowohl mittels mechanischer als auch elektrischer Mechanismen weiterleiten. Doch etwas ganz Anderes ist es, zu behaupten, Ionenkanäle spielten bei diesem Prozess gar keine Rolle, was Heimburg und Schneider tun und sich damit von dem gängigen neurobiologischen Konzept verabschieden. Sie lassen dabei völlig außer Acht, dass Wissenschaftler Hunderte von Ionenkanalproteinen entdeckt haben, dass sich Ionenströme gezielt mit Medikamenten modulieren lassen und dass mutierte Kanalproteine die Reizweiterleitung beeinflussen. »Sie ignorieren schlicht und einfach große Bereiche der neurobiologischen Forschung«, betont Morris, die 30 Jahre lang Ionenkanäle untersuchte.

Heimburg und Schneider gestehen zu, dass diese Proteine Funktionen haben müssen. Sie verweisen jedoch auf Experimente, nach denen Ionen künstliche Membranen auch ohne Kanalproteine durchströmen können. Sie schreiben diesen Ionenfluss transienten Öffnungen der

Membran zu, die bei Phasenübergängen auftreten. Nach ihrer Überzeugung geschehe das ebenfalls in den Nervenzellen von Gehirn und Rückenmark.

Hier spiegelt sich eine generelle Tendenz in der Physik wieder, wonach alle Prozesse thermodynamisch erklärbar sein sollten. Biologen hätten diesen Aspekt vernachlässigt und sich einseitig auf Proteine als Funktionsträger festgelegt. Eine solche Sichtweise könnte zur Ablehnung von Tasakis Theorie mit beigetragen haben. »Er mochte den Begriff »Ionenkanal« nicht«, erzählt sein ehemaliger Postdoc Iwasa. Als Querdenker habe Tasaki möglicherweise Dinge gesehen, die anderen verborgen blieben, vermutet Iwasa, »aber später dürfte ihm diese Haltung eher geschadet haben«.

Brian Salzberg stimmt dem zu. Der Neurophysiker von der University of Pennsylvania begann 1971 seine Karriere, wobei sich seine Wege gelegentlich mit denen von Tasaki kreuzten. »Er war ein sehr versierter Experimentator, und ich zweifle nicht daran, dass er tatsächliche Veränderungen der Nervenfaserdicke gemessen hat«, betont Salzberg. »Er interpretierte sie jedoch falsch.« Laut Salzberg schwellen Nervenfasern bei einem Spannungspuls kurzzeitig an, weil Wassermoleküle durch die Membran hinein- und dann wieder herausfließen. Dabei benutzen sie dieselben Ionenkanäle, die auch Natriumionen ein- und Kaliumionen ausströmen lassen. Hätte Tasaki das Konzept der Ionenkanäle akzeptiert, dann hätte er das Phänomen der Druckwelle möglicherweise anders gedeutet.

Die verfügbare Messtechnik bestimmt, was Forscher entdecken können

Vielleicht sorgte aber auch ein anderer Aspekt dafür, dass Tasakis Arbeit unbeachtet blieb. Dass die nichtelektrischen Phänomene ausgeblendet wurden, könnte zum Teil auf historischen Gründen beruhen.

Tasaki war ein talentierter Instrumentenbauer, der seine ersten wissenschaftlichen Sporen während des Zweiten Weltkriegs in Tokio verdiente. Angesichts eines eklatanten Mangels an technischer Ausrüstung suchte er sich die Komponenten für seine Messgeräte aus herumliegenden elektrischen Bauteilen zusammen. Jahre später nutzte er in den USA seine Fertigkeiten, um hochempfindliche Instrumente zu konstruieren, mit denen er die Wärmeentwicklung von Nervenzellen messen konnte.

Weder seine Gerätschaften noch seine speziellen Kenntnisse wurden von anderen Wissenschaftlern beachtet. Stattdessen konzentrierten sie sich auf die einfachere Messung von elektrischen Signalen: Die Forscher bauten feine Elektroden, die sich durch die Membran ins Zellinnere schieben lassen, um Spannungsänderungen zu erfassen. Mit der Verbreitung dieser Techniken von Labor zu Labor gewann die elektrophysiologische Theorie der Signalübertragung an Popularität. Die verfügbare Messtechnik bestimmte also, was die Forscher entdecken konnten – und damit auch, welche Ideen sich in der Wissenschaft durchsetzten. »Es handelt sich da um eine Art Wahrnehmungsverzerrung«, räumt Adrian Parsegian ein. »Der Blick auf die Realität hängt davon ab, welches Werkzeug die Forscher zu verstehen glauben und daher ver-

wenden. Instrumente, die sie nicht verstehen, benutzen sie erst gar nicht. Dies könnte so manche Schiefelage des wissenschaftlichen Denkens erklären.«

Heute spielen Unterschiede in der technischen Ausrüstung kaum noch eine Rolle. Heimburg wiederholte ein altes Experiment nach dem anderen mit modernen Methoden, um all die überraschenden Phänomene näher zu untersuchen, die Tasaki und andere Jahrzehnte zuvor beobachtet hatten. 2014 ahmte seine Arbeitsgruppe das Experiment mit den betäubten Kaulquappen nach – allerdings mit synthetischen Membranen. Als der Druck auf 160 Bar anstieg, verschwand auch hier die Wirkung der Anästhetika, nur ließ sich jetzt der Effekt direkt auf den Phasenwechsel in der Membran zurückführen. Und 2016 gelang es mit einem modernen Mikroskop, die von Tasaki und Iwasa 1979 erstmals beobachtete mechanische Welle in einer einzelnen Nervenzelle hochpräzise zu vermessen.

Unbeeinflusst von festgefahrenen Diskussionen interessieren sich Außenseiter für Heimburgs Idee

Der 58-jährige Heimburg beantragte nun Forschungsmittel für sein vielleicht wichtigstes Experiment: die Messung der Wärmeabgabe während der Signalweiterleitung. Tasaki hatte die Wärmeabgabe ganzer Nervenfaserbündel gemessen, Heimburg aber will den Wärmeimpuls an einer einzigen Nervenzelle mit einem Mikrochip erfassen. Dieses Experiment könnte eine zentrale Kritik an seiner Theorie ausräumen: Während des kurzen Phasenwechsels von flüssig zu kristallin sollte die Zellmembran mehr Wärme abstrahlen und wieder absorbieren, als Tasaki je beobachtet hatte. Wie Heimburg vermutet, hätten die alten Experimente die Wärmemenge wegen der gleichzeitigen Vermessung zahlreicher Neurone systematisch unterschätzt, da sich die Wiederaufnahme der Wärmeenergie früherer Impulse mit der Wärmeabgabe späterer überlagert hätten. »Die wahre Signalstärke ist wahrscheinlich viel höher«, sagte er mir Ende 2017. Wenn seine Messergebnisse diese Vermutung bestätigen, würde das seine Hypothese stützen, dass die Neuronenmembran eine mechanische Welle fortleitet.

Inzwischen wenden sich auch andere Wissenschaftler diesen Fragen zu – meist Außenseiter, die von den alten, festgefahrenen Diskussionen noch unbeeinflusst sind. Nongjian Tao, Ingenieur für Biosensoren an der Arizona State University, nutzt wie Tasaki und Iwasa Laserstrahlen, um mechanische Impulse in einzelnen Neuronen zu verfolgen. Allerdings richtet Tao den Laser ohne Platinspiegel direkt auf die Zelle, was genauere Messungen ermöglicht. Mit dieser Technik möchte er die Aktivität mehrerer hundert einzelner Nervenzellen in neuronalen Netzwerken gleichzeitig erfassen. »Dass diese mechanischen Effekte existieren, steht ja außer Zweifel«, betont der britische Neurowissenschaftler Simon Laughlin von der University of Cambridge. »Der entscheidende Punkt ist vielmehr: Benutzt sie die Nervenzelle zur Signalgebung?«

Laughlin, der zwar selbst nicht an mechanischen Druckwellen in Neuronen forscht, sich aber 45 Jahre lang mit Ionenkanälen beschäftigt hat, kann sich durchaus vorstellen, dass sich die Druckwellen auf die Kanalproteine aus-

wirken. Neueren Experimenten zufolge reagieren Ionenkanäle außerordentlich empfindlich auf mechanische Kräfte in der Membran. Wenn die Druckwellen tatsächlich dazu beitragen, Kanäle zu öffnen und zu schließen, dürfte das unsere Vorstellung von der Funktionsweise des Gehirns grundlegend verändern, vermitteln doch feuernde Neurone sämtliche Denkprozesse.

Die Aktivität von Ionenkanälen ist notorisch rauschbehaftet und unvorhersehbar. Selbst kleinste thermische Fluktuationen können einen Kanal zufällig öffnen oder schließen. Seit Jahrzehnten versuchen Informationstheoretiker zu erklären, wie das Gehirn verlässlich denken kann, wenn Ionenkanäle so unzuverlässig funktionieren. Mechanische Wellen könnten dagegen ein gezielteres Öffnen und Schließen der Kanäle gewährleisten. »Möglich wäre das durchaus«, glaubt Laughlin.

Und es gibt tatsächlich Hinweise darauf, scheinen doch einige Neurone im Säugerhirn sich nicht an das Hodgkin-Huxley-Modell zu halten. Sobald sie hochfrequent feuern, öffnen sich ihre Ionenkanäle gruppenweise viel schneller als erwartet. Möglicherweise reagieren die Kanäle zu mehreren auf plötzliche Veränderungen in der Membran – etwa die Ankunft einer Druckwelle, die sie mehr oder weniger gleichzeitig öffnet und das Neuron rascher feuern lässt. Damit könnten die Nervenzellen Informationen blitzschnell verarbeiten, was die Voraussetzung für komplexe Denkprozesse liefert. Demnach besäße ein neuronales Aktionspotenzial einen elektrischen sowie einen mechanischen Anteil.

Heimburg und Schneider befinden sich in ihrem Forschungszweig zurzeit in einer prekären Position. Vielleicht werden sie sich eines Tages den Nobelpreis teilen. Sie könnten aber auch in einer Sackgasse landen, eingesperrt von der gleichen Beharrlichkeit, die Tasaki über so viele Jahrzehnte im Griff hatte. Die Tatsache, dass sich andere Wissenschaftler wie Laughlin und Tao für die Theorie der mechanischen Signalausbreitung interessieren, eröffnet für die Physiker eine Chance, mit ihren Thesen akzeptiert zu werden. Als wir im Februar 2018 miteinander sprachen, beharrte Heimburg jedoch auf seiner kategorischen Position: »Viele Leute versuchen, das Hodgkin-Huxley-Modell zu retten, indem sie es mit unserer Perspektive kombinieren. Ich persönlich bin aber keinesfalls bereit, Kompromisse zwischen den beiden Modellen zu akzeptieren.« ◀

QUELLEN

Gonzalez-Perez, A. et al.: Solitary Electromechanical Pulses in Lobster Neurons. In: *Biophysical Chemistry* 2016, S. 51–59, 2016

Græsbøll, K. et al.: The Thermodynamics of General and Local Anesthesia. In: *Biophysical Journal* 106, S. 2143–2156, 2014

Heimburg, T., Jackson, A. D.: On Soliton Propagation in Biomembranes and Nerves. In: *PNAS* 102, S. 9790–9795, 2005

Shrivastava, S., Schneider, M. F.: Evidence for Two-Dimensional Solitary Sound Waves in a Lipid Controlled Interface and its Implications for Biological Signalling. In: *Journal of the Royal Society Interface* 11, 20140098, 2014

Wunderlich, B. et al.: Phase-State Dependent Current Fluctuations in Pure Lipid Membranes. In: *Biophysical Journal* 96, S. 4592–4597, 2009

Wenn ALLES weg ist: Was bleibt dann übrig?



P.M. Neugierig auf morgen.