

Link

[www.misgeld-lab.me.tum.de](http://www.misgeld-lab.me.tum.de)

# Wie Muskeln denken

Wir lernen nicht nur mit dem Kopf – auch die Nerven, die unsere Muskeln steuern, entwickeln sich, während wir als Kinder lernen, komplizierte Bewegungen durchzuführen. Der Mediziner Thomas Misgeld versucht, das Rätsel zu ergründen, wie unser Körper klüger wird

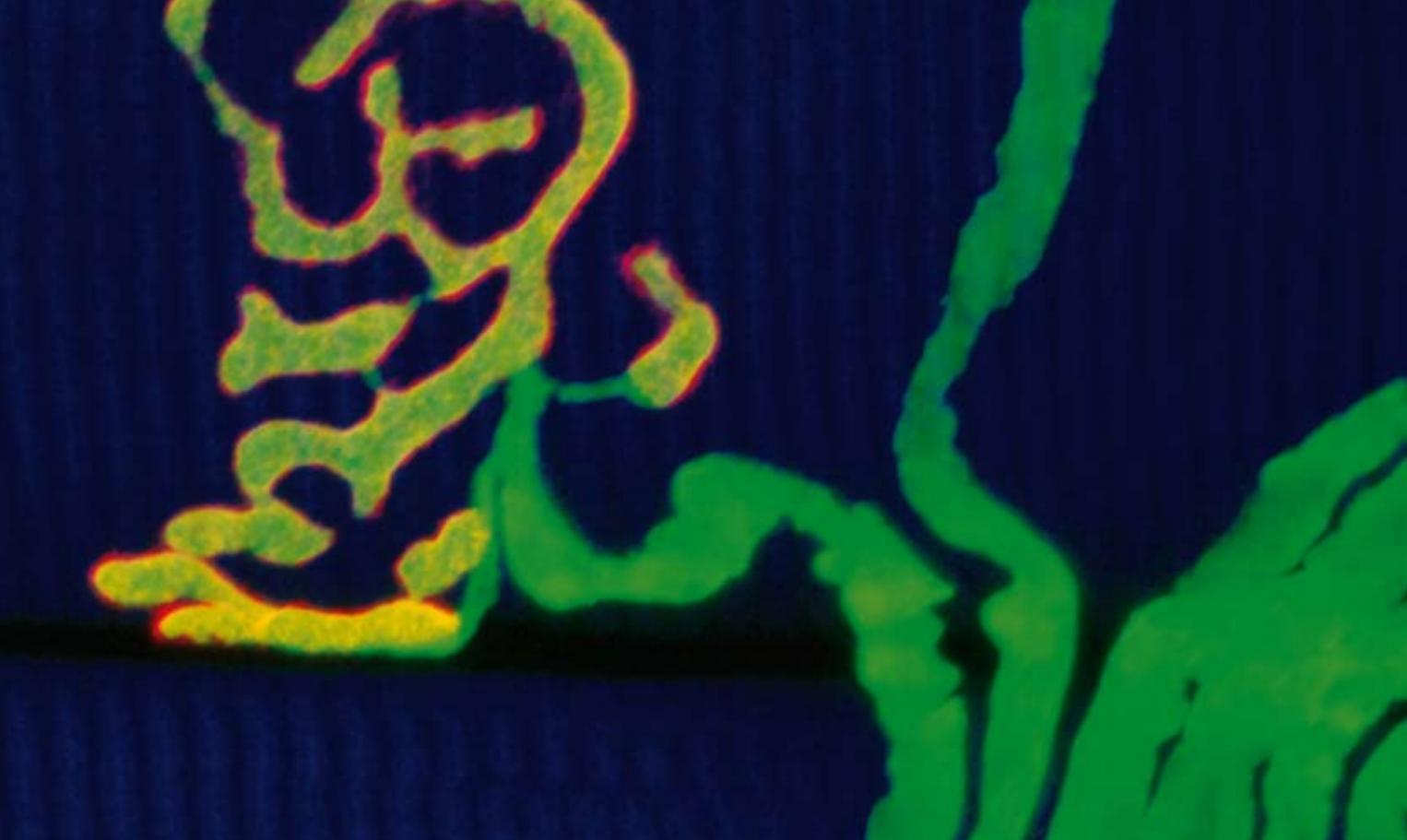
Foto: Dr. Thomas Misgeld

Kopf eines Zebrafisches mit fluoreszent markierten gelben Nervenfasern. Mitochondrien in den Nervenfasern sind zusätzlich blau markiert, während die Augen des Fisches und einige Hauptzellen spontan rot leuchten



Fotos: Steger

**Präparation von fluoreszent markierten Muskeln.** Miriam Reuter, TUM-Medizinstudentin und Doktorandin in Misgelds Labor, präpariert einen Muskel zur mikroskopischen Analyse



**Grün fluoreszente Nervenzellfortsätze (Axonäste)** im Muskel einer erwachsenen Maus. Die Synapse ist rot markiert, die zylindrische Muskelfaser ist blau gestreift – wie man leicht erkennen kann, wird die Synapse von genau einem Axonast kontaktiert

**E**in bunter Ring! Der kleine Conrad guckt interessiert auf das Spielzeug, das sein Vater ihm vor das Gesicht hält. Mit beiden gestreckten Armen patscht der Säugling dagegen, doch mit dem Greifen klappt es noch nicht so richtig: Conrad hält die Finger gestreckt, dann klappen sie zur Faust – daneben. Ein neuer Versuch, und wieder einer. Endlich: Die Hände des Winzlings schließen sich um den Ring, und der wird sofort eingehend mit dem Mund untersucht. Diese Entwicklung macht jedes Baby durch: Bewegungen wie Greifen oder Laufen muss der kleine Mensch üben, wieder und wieder, bis sie nicht mehr eckig und ungelent, sondern fließend und zielgerichtet wie von selbst ablaufen. Ein spannender Prozess, findet der Neurowissenschaftler Thomas Misgeld. Denn wie er an der Entwicklung von Mäusen sieht, findet Lernen nicht nur im Gehirn statt – offenbar „lernt“ auch das Nervennetz, welches das Rückenmark mit den Muskeln verbindet. Während Mäuse laufen üben, verändert sich dieses Netz dramatisch und in überraschender Weise: Es wird simpler – obwohl die Bewegungsabläufe komplexer werden. Thomas Misgeld ist Mediziner, „ein TUM-Gewächs“, wie er sagt. Nach mehreren Jahren im Ausland ist er

zurück an seine Universität gekommen, doch ein bisschen wirkt er immer noch wie ein Student: Jeans und schwarzer Pullover, schlank, gestutzter Vollbart: Mit jugendlichem Lächeln begrüßt er den Besucher am Eingang des Instituts. Hinter der altherwürdigen Wohnhausfassade des Hauses herrschen grauweiße Nüchternheit und makelloes Linoleum.

#### Teure Mikroskope für feinste Nervenäste

Misgelds Labor ist im zweiten Stock, auf dem geräumigen Flur stehen halb ausgepackte, große Holzkisten mit dem Aufdruck einer Mikroskop-Firma. „Vom Nachbarlabor“, erklärt Misgeld. Die Gruppe des Nobelpreisträgers Bert Sakmann bekommt ein Hightech-Gerät. „Unser Institut hat eine der höchsten Dichten hochentwickelter Lichtmikroskope der Welt“, sagt Misgeld stolz und führt den Besucher in sein Labor. Dort teilen blauschwarze Vorhänge den Raum, die heruntergelassenen Rollos lassen den strahlenden Wintertag draußen nur ahnen. Doch im Halbdunkel geben die überall stehenden Mikroskope den Blick auf feinste Nervenverästelungen preis, die Misgeld mit seinen Mitarbeitern untersucht. Einer der an die Mikroskope angeschlossenen Bildschirme zeigt gefärbte Nervenfasern,

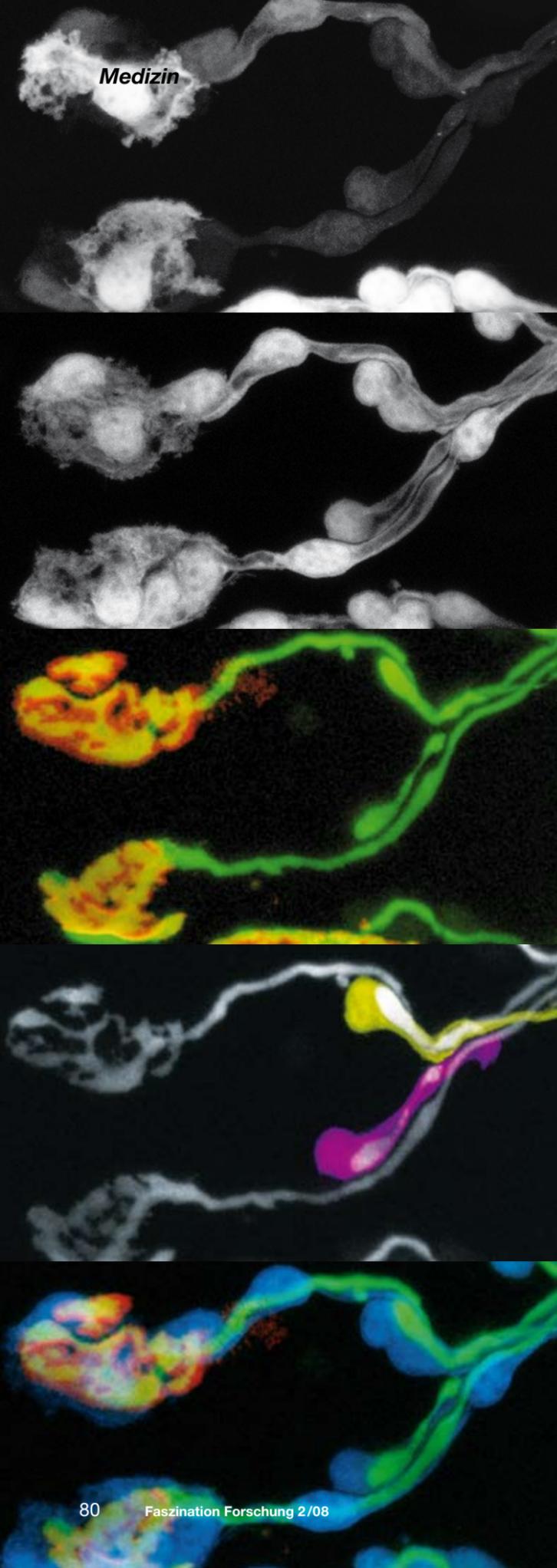
so genannte Axone, und Kontaktstellen zu Muskelfasern: Aus einem grünen Schilfbündel zweigen einzelne Halme in Richtung der blau-schwarz gestreiften Muskelbänder ab, wo die Halme in einer Art Blüte als gelbrote Schleife enden – die Synapse. An einer solchen Synapse gibt das Axon sein Signal an den Muskel weiter: Kontrahiere dich!

„Jede Muskelfaser wird von genau einem Axon innerviert“, erläutert Misgeld, „jedenfalls im ausgewachsenen Tier.“ Er spricht schnell, die Leidenschaft für das Thema ist ihm anzumerken. Mit einem Mausklick holt er ein anderes Foto auf den Computerschirm. Dort findet sich eine Schleifenblüte mit zwei Halmen: „Jüngere Mäuse besitzen mehrere Axonäste pro Synapse, kurz nach der Geburt können es bis zu zehn sein. Und jeder dieser Axonäste stammt von einer anderen Nervenzelle.“ Im Laufe der Entwicklung verringert sich also die Zahl der Axonäste, die die Synapsen eines Muskels innervieren – in derselben Zeit, in der die Maus laufen lernt.

#### Synapsen: Nicht Masse, sondern Klasse zählt

Bei Menschenbabys laufen ähnliche Prozesse ab: Die Zahl der Nervenzellen bleibt unverändert, doch das System wird simpler. Ein Prozess, der gar nicht in die

gängige Vorstellung von Entwicklung passt. „Wir glauben immer: Viele Synapsen sind grundsätzlich besser, wir hätten beispielsweise ein größeres Gehirn und wären schlauer“, lächelt Misgeld. Entscheidend ist vielmehr die Art der Verschaltung, die Mäuse wie Menschen im Laufe ihrer Entwicklung zu immer koordinierteren Bewegungen befähigt. Beide Säuger sind kurz nach der Geburt ungelent, Mäusebabys haben zudem noch ein ständiges Zittern. Der Grund: Jede Nervenzelle, die ein Signal weitergibt, aktiviert immer 70 bis 80 Prozent der Muskelfasern eines Muskelteils. Muskeln können sich daher nicht nach und nach anspannen, um etwa nach dem Aufsetzen eines Fußes langsam Kraft zu entwickeln und schließlich das Körpergewicht zu tragen. Wird jede Muskelfaser nur von einer Nervenzelle innerviert, lassen sich die Bewegungen dagegen graduell steuern: In älteren Mäusen gibt es wie im Menschen dann Nervenzellen, die zum Beispiel nur fünf Muskelfasern in einem Bereich aktivieren, andere verzweigen sich wie Bäume in viele Axonäste und steuern 50 oder 100. Werden die Nervenzellen nacheinander angesprochen, lässt sich die Muskelkraft genau dosieren und langsam steigern. Erst durch diese feine Dosierung gelingen die Bewegungen fließend, etwa vom ziel- ▶



Medizin

genauen Tasten bis zum kräftigen Zugreifen. Bis es soweit ist, müssen sich im Laufe der Entwicklung die meisten Axonäste zurückziehen – Verlierer in der Konkurrenz um Muskelfasern. Misgeld startet einen kurzen Trickfilm mit Knetgummifiguren à la Wallace und Gromit, den amerikanische Kollegen für einen Studentenkurs gemacht haben.

Die Protagonisten: Zwei Axonäste aus grünem und blauem Plastilin. Die schieben und schubsen sich auf einer roten Synapse zunächst hin und her. „Genau das sehen wir auch bei lebenden Nervenzellen“, kommentiert Misgeld. Dann feuert der grüne Axonast zwei kleine gelbe Bomben ab, und der blaue Ast zieht sich zurück. Für diesen Verlierer interessieren sich Misgeld und seine Arbeitsgruppe, denn er ist offenbar für das erfolgreiche Lernen mitverantwortlich. „Zweifellos sind Hirnrinde und Rückenmark beteiligt, dort beobachtet man ähnliche Prozesse“, meint Misgeld. Insgesamt ist er überzeugt: „Bestimmte Bewegungsabläufe wie zum Beispiel Geige spielen können wir viel besser lernen, wenn wir jung sind.“

#### Der Verlierer ist interessanter als der Sieger

Das große Rätsel ist das Ereignis, das der Trickfilm durch die kleinen gelben Bomben symbolisiert. „Warum der Gewinner gewinnt und der Verlierer verliert, wissen wir heute noch nicht“, sagt Misgeld. „Wir wissen eigentlich noch nicht einmal, wer Gewinner und wer Verlierer ist, denn es könnte ja auch sein, dass der blaue Axonast gewinnt, weil es ihm gelingt, sich aus der Verantwortung zu stellen.“

Doch die Wissenschaftler sind dem Verlierer-Axon auf der Fährte: Sie haben eine gentechnisch veränderte Maus gezüchtet, deren Nervenfasern grün oder blau fluoreszieren. Damit gelingt es den Forschern, den Rückzug von Axonästen unter dem Mikroskop zu beobachten und sogar in Filmen festzuhalten: Die Nervenfasern zerfällt nicht auf ihrer ganzen Länge gleichzeitig, wie das nach Verletzungen geschieht, wenn sich Axone in kurzer Zeit – Misgeld schnippt mit dem Finger –, auflösen. Vielmehr lösen sich von der Spitze nach und nach kleine Stücke, der Axonast schmilzt ab wie ein Eiszapfen. Axosomen-Shedding bezeichnen die Wissenschaftler diesen Vorgang – „Es ist immer schön, wenn man etwas benennen kann“, grinst Misgeld – und mittlerweile ist es ihnen in Kooperation mit einer US-amerikanischen Gruppe gelungen, hochauflösende Elektronenmikroskop-

**Der Tod eines Axons.** Zwei grüne Axon-Äste innervieren zwei rot markierte Synapsen (mittleres Bild). Zwei weitere Axon-Äste befinden sich auf dem Rückzug und enden blind in Schwellungen, die oft von kleinen Axonfragmenten umgeben sind

Bilder des Axosomen-Sheddings zu erhalten. Auf diese Weise wurde klar: Die abgelösten Axon-Teile sind von so genannten Gliazellen umschlossen, die die Nervenfasern elektrisch isolieren und offenbar auch im Axon-Shedding eine wichtige Rolle spielen.

#### Internet über die Wasserleitung

Neben den Gliazellen verfolgt Misgeld noch eine weitere Spur: Den Transport der Kraftwerke der Zellen, der Mitochondrien. Diese sind normalerweise unsichtbar, Misgeld gelang jedoch zusammen mit seinem Kooperationspartner, Martin Kerschensteiner von der Ludwig-Maximilians-Universität München, die Züchtung von Mäusen mit fluoreszierenden Mitochondrien.

Unter dem Mikroskop bot sich den Neurowissenschaftlern ein faszinierendes Bild: Wie auf einer Autobahn bei Nacht sausen die winzigen, ovalen Mitochondrien durch die Nervenfasern, an Verzweigungen biegen sie links oder rechts ab, 10 000 passieren eine solche Stelle pro Tag. „Dabei ist die primäre Aufgabe einer Nervenzelle ja eigentlich die elektrische Weiterleitung von Signalen, der Mitochondrien-Transport kommt noch dazu“, erläutert Misgeld. „Das ist ein bisschen so, als ob man seinen Internetanschluss über die Wasserleitung bezieht.“

Bei den Verlierer-Axonästen fiel den Wissenschaftlern auf: Hier kommt der Verkehr der Mitochondrien zum Erliegen. Ob das Ursache oder Folge für den Rückzug der Axonäste ist, wird zurzeit intensiv erforscht.

#### Schmelzende Nerven, sausende Mitochondrien

Dabei sollen Misgeld kleine blau gestreifte Fische helfen: Zebraquärlinge sind als Larven durchsichtig, und Fluoreszenzgene zur Markierung von Nervenzellen und Mitochondrien lassen sich verhältnismäßig leicht einpflanzen. Zur Untersuchung werden die Fische vorübergehend betäubt, dann lässt sich die ganze Nervenzelle mit allen Axonästen beobachten. Sogar einzelne Mitochondrien möchte Misgeld dann per Mikroskop verfolgen: „Irgendwann werden wir statt der Stellschrauben des Mikroskops einen Joystick brauchen“, lacht er. Noch wartet Thomas Misgeld auf die Genehmigung, die Zebraquärlinge halten zu dürfen. Aber bald werden die Bärblinge ebenso wie die Mäuse dabei helfen, die biologischen Mechanismen hinter abschmelzenden Nervenfasern und sausenden Mitochondrien zu verstehen. Und damit das Rätsel lösen, wie Conrad und andere Babys greifen und laufen lernen. *Dr. Markus Bernards*

Fotos: Dr. Thomas Misgeld

**Die Innervation eines Muskels.** Die Axone, die den Muskel innervieren, sind alle grün markiert; ein einzelnes leuchtet zudem in Blau. Die Synapsen des Muskels erscheinen als rot leuchtende Flecken

