



Blick in die Wissenschaft 38

Forschungsmagazin der Universität Regensburg

STRESS · ANGST DEPRESSION

Graduiertenkolleg erforscht Neurobiologie emotionaler Dysfunktionen:

Vom Molekül zum Verhalten

Mitochondrien – Kleine Kraftwerke

Astrozyten – Leuchtende Sterne im Gehirn

Wir blicken in **Heideggers Schwarze Hefte**, erklären, was es mit **Strategic Litigation** an deutschen Gerichten auf sich hat und fragen nach der **Bundslade** und den Jägern dieses „verlorenen Schatzes“

Außerdem in dieser Ausgabe:

Digitales Papier

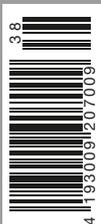
Feinmotorik und kognitive Entwicklung von Kindern

Wie wir chemische Reaktionen verstehen und beschreiben

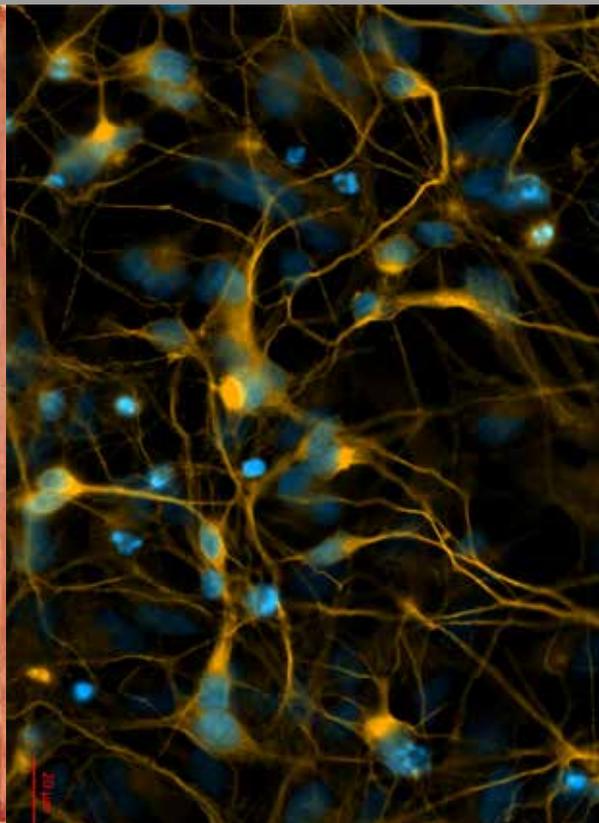
Spotlight zu

Wildpflanzen – Die **Echte Arnika**

Heft 38 | 27. Jahrgang 2018 | € 7,00 | ISSN 0942-928-X



Edvard Munch: The Scream © Borre Høstland, Nasjonalmuseet, Norway



Neurone © UR / Arbeitsgruppe Wetzel

**Blick in die Wissenschaft
Forschungsmagazin
der Universität Regensburg**

ISSN 0942-928-X

Heft 38

27. Jahrgang

Herausgeber

Prof. Dr. Udo Hebel

Präsident der Universität Regensburg

Redaktionsleitung

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

Redaktionsbeirat

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer

Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers

Prof. Dr. rer. nat. Bernd Ammann

Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee

Prof. Dr. theol. Andreas Merkt

Prof. Dr. phil. Omar W. Nasim

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter

Prof. Dr. rer. pol. Daniel Rösch

Prof. Dr. med. Ernst Tamm

Prof. Dr. paed. Oliver Tepner

Prof. Dr. phil. Isabella von Treskow

Editorial Office

Dr. phil. Tanja Wagensohn

Universität Regensburg

93040 Regensburg

Telefon (09 41) 9 43-23 00

Telefax (09 41) 9 43-33 10

Verlag

Universitätsverlag Regensburg GmbH

Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg

Telefon (09 41) 7 87 85-0

Telefax (09 41) 7 87 85-16

info@univerlag-regensburg.de

www.univerlag-regensburg.de

Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

Abonnementservice

Oliver Hundsrucker

o.hundsrucker@univerlag-regensburg.de

Anzeigenleitung

Larissa Nevecny

MME-Marquardt

info@mme-marquardt.de

Herstellung

Universitätsverlag Regensburg GmbH

info@univerlag-regensburg.de

Einzelpreis € 7,00

Jahresabonnement

bei zwei Ausgaben pro Jahr

€ 10,00 / ermäßigt € 9,00

für Schüler, Studierende und Akademiker/innen im Vorbereitungsdienst (inkl. 7 % MwSt) zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je Ausgabe. Bestellung beim Verlag.

Für Mitglieder des **Vereins der Ehemaligen Studierenden der Universität Regensburg e.V.** und des **Vereins der Freunde der Universität Regensburg e.V.** ist der Bezug des Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Mit dem World Mental Health Day rückt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gemeinsam mit der World Federation for Mental Health (WFMH) jedes Jahr ein ausgewähltes Thema aus dem Umfeld psychischer Erkrankungen in den gesundheitspolitischen und gesellschaftlichen Fokus. Am 10. Oktober dieses Jahres endete eine anlässlich des World Mental Health Days' 2017 ausgerufene Kampagne der WHO, die vor allem einen adäquaten Umgang von Betroffenen, Arbeitgebern und Öffentlichkeit mit dem Thema Depressionen und Angststörungen zum Ziel hatte. Mehr als 300 Millionen Menschen weltweit leiden an Depression, 260 Millionen Menschen an Angststörungen – gemeinsam die häufigste Ursache für gesundheitliche Beeinträchtigung und Erwerbsunfähigkeit. Die Tendenz ist steigend. Neben dem Leid für die Betroffenen schätzt die WHO einer aktuellen Studie zufolge die durch Depression und Angststörungen bedingten globalen Produktivitätsverluste auf eine Billion US-Dollar.

Weltweit wird mit erheblichem, auch finanziellem Aufwand, daran geforscht, die Funktionsweisen und molekularen Abläufe unseres Gehirns besser zu verstehen, nicht zuletzt um daraus Therapieansätze zur Behandlung von psychischen Störungen abzuleiten.

Auch an der Universität Regensburg forschen interdisziplinäre Teams mit Mitgliedern aus der Psychologie, Humanmedizin und Neurobiologie zu den Grundlagen psychischer Dysfunktionen. Flankiert von dem durch das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als Teil des Forschungsnetzes „Psychische Erkrankungen“ geförderten Verbundes „Depression“ (koordiniert von Rainer Rupprecht) und auf der Grundlage eines ersten Elite-Masterstudienganges *Clinical Neurosciences* nahm 2017 das von Inga D. Neumann vertretene Graduiertenkolleg *Neurobiology of Emotion Dysfunctions* an der Universität Regensburg seine Arbeit auf. Dabei werden Nachwuchswissenschaftler/innen im Rahmen ihrer Promotion geschult, mit modernsten molekular- und zellbiologischen Verfahren die biochemischen Grundlagen für die klinischen Manifestationen von Depression und Angsterkrankungen zu erarbeiten. Diese Ausgabe stellt drei faszinierende Projekte des Kollegs vor: Die Beiträge „Vom Molekül zum Verhalten“, „Mitochondrien - kleine Kraftwerke für gesunden Geist und Körper“ und „Astrozyten: Leuchtende Sterne im Gehirn“



© UR/Editorial Office

ergründen die jeweils unterschiedlichen psychopathologischen Phänomene von Depression und Angsterkrankungen.

Das Gehirn aus anderer Perspektive untersuchen Heidrun Stöger und Sebastian Suggate: In ihrem Beitrag „Nimble hands, nimble minds“ beschreiben sie eindrucksvoll die Bedeutung der Feinmotorik für die kognitive Entwicklung von Kindern, beispielsweise die Ausprägung von Intelligenz, mathematischen Kompetenzen und lexikalischen Entwicklungen. Schließlich blicken wir in dieser Ausgabe gemäß unserer Intention auch in andere Fakultäten und Forschungsgebiete unserer Universität: So finden Sie unter anderem eine kritische Auseinandersetzung von Judith Werner mit Heideggers *Schwarzen Heften* sowie einen Beitrag der Rechtswissenschaftler Christian Helmrich und Alexander Graser zur US-amerikanischen Praxis der „strategic public interest litigation“, bei der das Gericht zur „internationalen Protestbühne“ wird. Weitere spannende Beiträge kommen aus Katholischer Theologie, Biologie, Chemie und Medienwissenschaft.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine anregende und ertragreiche Lektüre.

Prof. Dr. Ralf Wagner
(Redaktionsleitung)

Mitochondrien: Kleine Kraftwerke für gesunden Körper und Geist

Wie Mitochondrien uns gesund und am Leben erhalten – und uns ihre Fehlfunktion in Schwierigkeiten bringt

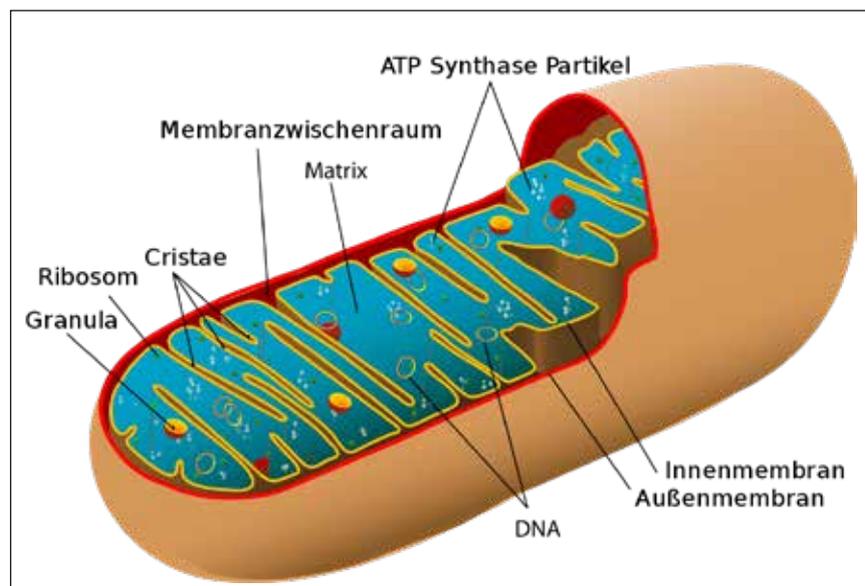
Kerstin Kuffner, Christian Wetzel

Mitochondrien sind die Kraftwerke unserer Zellen und ermöglichen den Ablauf aller Vorgänge des Lebens, indem sie die Zellen unseres Körpers mit Energie versorgen. Diesen Grundsatz lernen wir bereits in der Schule. Die Energie stammt natürlich aus der Nahrung, welche wir zu uns nehmen. Unsere Verdauung liefert uns daraus energiereiche Bausteine (Glukose und Fettsäuren), welche in den Mitochondrien unserer Zellen durch komplizierte biochemische Vorgänge in Energie (in Form von Adenosintriphosphat, ATP) umgewandelt werden. Diese Energie treibt alle Lebensvorgänge an – im Kleinen wie im Großen: Die Synthese neuer Bausteine, die Zellteilung, Signalwege innerhalb, aber auch die Kommunikation zwischen den Zellen, die Bewegung unserer Muskeln, bis hin zur Funktion unseres Nervensystems, unseres Denkens, Verstehens und Erinnerns. Diese Energie ist so universell und wichtig, dass wir an einem Tag in etwa unser eigenes Körpergewicht an ATP produzieren und auch wieder verbrauchen. Tritt nun eine Störung in der Funktion der Mitochondrien auf (eine mitochondriale Dysfunktion durch angeborene Defekte, Entzündungen und/oder die Einwirkung von starkem Stress), kommt es zur Beeinträchtigung der notwendigen Energie-/ATP-Bereitstellung, oft gepaart mit der Produktion gefährlicher (zytotoxischer) Substanzen, wie den reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Eine Folge hieraus kann die Schädigung der Erbsubstanz

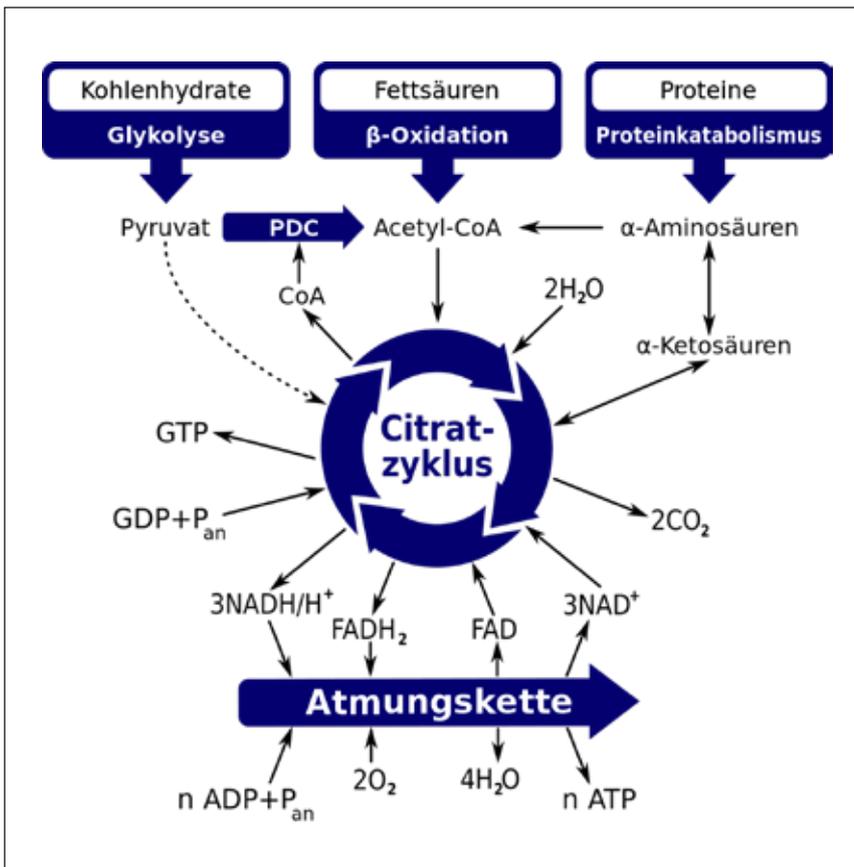
(DNS) und wichtiger Proteine sein, was unter anderem zur Einleitung des programmierten Zelltods (Apoptose) führen kann. Solche Vorgänge können bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer- und Parkinson-Erkrankung eine Rolle spielen, aber auch an der Entstehung psychischer Störungen und Erkrankungen wie Depression, Autismus, Schizophrenie oder Angsterkrankungen beteiligt sein.

Mitochondrium – klein, aber oho

Mitochondrien mit ihrer Größe von 0,5 bis 10 μm sind besondere Zellorganelle mit vielen wichtigen Eigenschaften: Sie besitzen eine Doppelmembran **[1]** und eine eigene Erbsubstanz (eine zirkuläre mitochondriale Desoxyribonukleinsäure, mtDNS; englisch *mtDNA*, *desoxyribonucleic acid*), was vermutlich daran liegt, dass Mitochondrien einst eigenständige bakterienähnli-



1 Das Mitochondrium, bestehend aus zwei Membranen und deren Einstülpungen, dem Membranzwischenraum, der mitochondrialen DNS (*engl. DNA*) und den in der Matrix befindlichen Ribosomen, Granula und ATP-Synthase-Partikeln. Foto: Mariana Ruiz Villareal / LadyofHats, translated by Tirkfl. Mitochondrion. German version of Animal mitochondrion diagram en.svg. (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Animal_mitochondrion_diagram_en.svg#/media/File:Animal_mitochondrion_diagram_de.svg) Lizenz: Public Domain, via Wikimedia Commons (<https://creativecommons.org/share-your-work/public-domain/pdm/>)



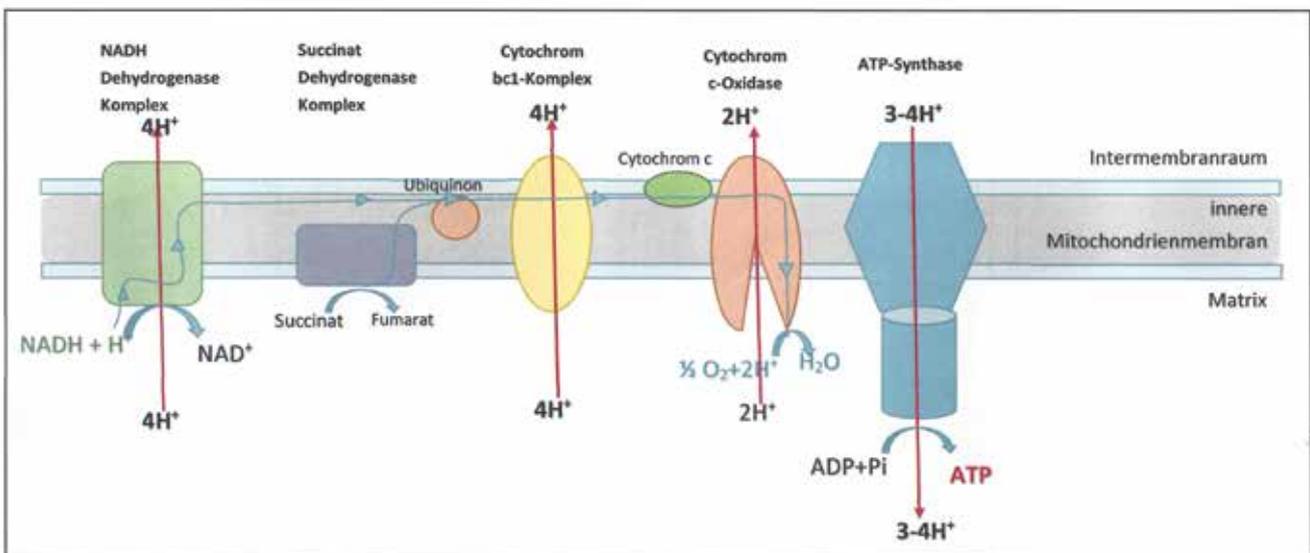
2 Übersicht zu den Stoffwechselwegen in der Zelle. Glykolyse, β-Oxidation und Proteinkatabolismus sind über den gemeinsamen Metabolit Acetyl-CoA miteinander verknüpft. Acetyl-CoA wird im Citratzyklus verstoffwechselt, in welchem wiederum Moleküle wie NADH/H⁺ und FADH₂ für die Atmungskette bereitgestellt werden. Im letzten Schritt wird durch die Atmungskette im Mitochondrium Energie in Form von ATP erzeugt. Foto: Peter krimbacher (Selfmade with Inkscape) (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Citratcyclus-Ueberblick.svg>) Lizenz: Public domain, via Wikimedia Commons (<https://creativecommons.org/share-your-work/public-domain/pdm/>)

che Lebensformen waren, die während der Evolution als sogenannte Endosymbionten in die ersten Vorläufer der heutigen Zellen eingewandert sind.

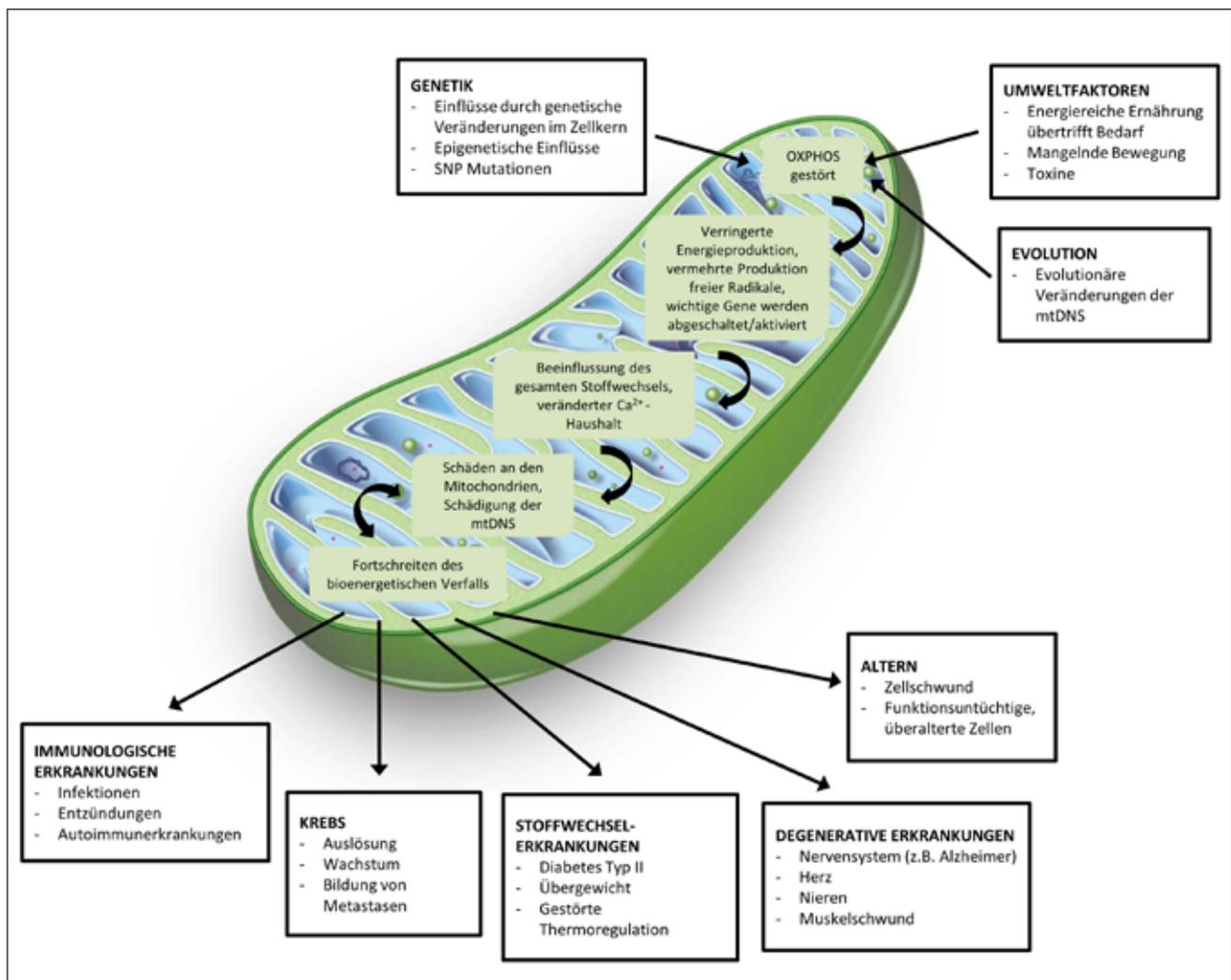
Die bis zu 1 000 Mitochondrien pro Zelle haben die Aufgabe, Proteine, Fette und Kohlenhydrate wie Glukose in eine für den Körper verwertbare Energieform

umzuwandeln. Diese universelle Energiegewährung liegt in Form von Adenosin-triphosphat (ATP) vor. Die Gewinnung von ATP aus energiereichen Bausteinen erfolgt hauptsächlich in drei miteinander verknüpften Stoffwechselprozessen, an welchen das Mitochondrium maßgebend beteiligt ist: dem Abbau von Zucker/Fettsäuren/Proteinen, dem Citratzyklus und der Atmungskette [2].

Der zentrale und energiegewinnende Prozess ist hierbei die oxidative Phosphorylierung (OXPHOS), die in der sogenannten Atmungskette stattfindet [3]. Diese besteht aus fünf Proteinsuperkomplexen, an welchen Elektronentransportvorgänge als sogenannte RedOx-Prozesse ablaufen. NADH/H⁺ und FADH₂ als energiereiche Substrate aus dem Citratzyklus liefern die Elektronen, welche über die kettenförmig verbundenen Komplexe sukzessive übertragen und somit transportiert werden (Elektronenaufnahme = Reduktion, Elektronenabgabe = Oxidation). Mit dem Transport der Elektronen findet gleichzeitig eine Ladungstrennung statt und die einzelnen Komplexe „pumpen“ positiv geladene Protonen aus dem Inneren des Mitochondriums in den Membranzwischenraum. Dadurch kommt es zu einer Ungleichverteilung der positiv geladenen Protonen, einem sogenannten elektrochemischen Protonengradienten über die innere Mitochondrienmembran, und es entsteht ein negatives Potential von etwa -180 mV (Matrix gegenüber Zytoplasma). Angetrieben durch das elektrochemische Ungleichgewicht „wollen“ die Protonen zurück in den Innenraum. Das geschieht am fünften und letzten Komplex der Atmungs-



3 Die fünf Komplexe der Elektronentransportkette, lokalisiert an der inneren Mitochondrienmembran. Dort wird unter Verbrauch von NADH/H⁺ aus dem Citratzyklus und O₂ energiereiches ATP generiert. Abbildung/Grafik: Vitalogic Dr. Spona Vertriebsges.m.b.H, Praterstr. 45/12, A-1020 Wien



4 Verschiedene Faktoren haben Einfluss auf die OXPHOS. Schädigungen der Mitochondrien und somit des Stoffwechsels führen zu Krankheitsbildern, die den ganzen Körper betreffen können. *Quelle/Abbildung:* Kerstin Kuffner

kette: Beim Zurückströmen in die Matrix treiben die Protonen die sogenannte ATP-Synthase an, welche Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat in energiereiches ATP umwandelt.

Die ATP-Produktion wird unter anderem durch die Konzentration von Kalziumionen (Ca^{2+}) in den Mitochondrien reguliert. Der Ca^{2+} -Einstrom wird durch Transporter in der inneren Mitochondrienmembran erleichtert. Zudem tauschen Mitochondrien Ca^{2+} mit dem endoplasmatischen Retikulum, einem membranumschlossenen Hohlraumsystem im Inneren der Zelle, das als Ca^{2+} -Speicher dient, aus. Das negative mitochondriale Membranpotential begünstigt die Aufnahme und das Zurückhalten der positiv geladenen Ca^{2+} -Ionen und puffert auf diese Weise zytosolisches Ca^{2+} , also Ca^{2+} innerhalb der Zelle, aber außerhalb der Zellorganellen. Mitochondrien spielen somit eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Ca^{2+} -Haushaltes der

gesamten Zelle. Dies ist besonders wichtig, da Ca^{2+} als zentraler sekundärer Botenstoff vielfältige intra- und extrazelluläre Prozesse reguliert. So sind Mitochondrien zum Beispiel mitverantwortlich für den programmierten Zelltod, die sogenannte Apoptose, ein natürlicher und notwendiger Vorgang um in der Entwicklung Platz für neue Zellen zu schaffen, aber auch, um Krebszellen zu bekämpfen.

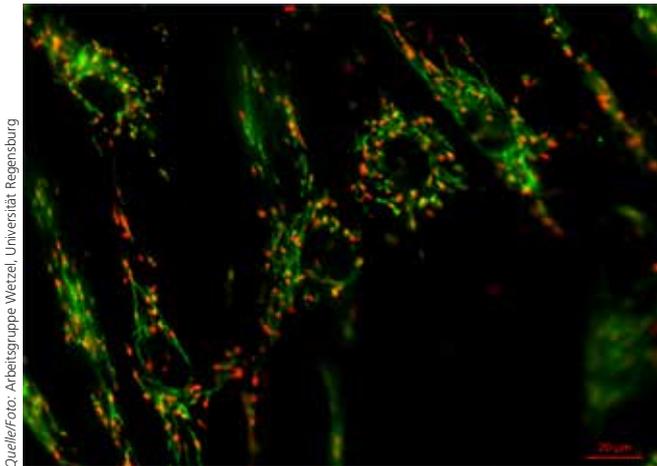
Eine übermäßige Ansammlung von Ca^{2+} -Ionen in den Mitochondrien, aber auch oxidativer Stress leiten diesen Vorgang ein. Oxidativer Stress kommt zustande, wenn in den Zellen übermäßig viele reaktive Sauerstoffspezies (englisch *reactive oxygen species, ROS*) – ein Nebenprodukt der Atmungskette – entstehen. Eine Überproduktion von ROS, zu denen beispielsweise das Superoxid $O_2^{\cdot-}$ zählt, hat auch eine direkt schädigende Wirkung auf die DNS sowie die Enzyme und führt ebenfalls zur Apoptose.

Die Funktion der Atmungskette und somit auch die Energieproduktion sowie der Ca^{2+} -Haushalt, werden durch verschiedene Faktoren von außen reguliert [4]. Genetische Aspekte, Umwelteinflüsse, aber auch evolutionäre Veränderungen können eine gestörte OXPHOS zur Folge haben und

Mitochondriopathien

MELAS steht für „mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden“ und ist eine Erkrankung des Gehirns. Patienten leiden aufgrund mitochondrialer Dysfunktion an Krampfanfällen, Demenz und Schlaganfällen.

CPEO ist die Abkürzung für „chronisch progressive externe Ophthalmologie“. Betroffene zeigen eine Lähmung der äußeren Augenmuskeln.



Quelle/Foto: Arbeitsgruppe Wetzel, Universität Regensburg

5 Humane Fibroblasten, gefärbt mit dem kationischen Farbstoff JC-1. Rot leuchtende Aggregate des Farbstoffes indizieren negativere Ladung und Monomere des Farbstoffes zeigen in grün Bereiche mit positiverer Ladung.

unserem Gehirn für das Wohlbefinden, die Regulation von Schlaf, Konzentration und Wachsamkeit sowie Belohnung zuständig. In einem gesunden Menschen herrscht ein Gleichgewicht dieser Botenstoffe. Bei einem depressiven Patienten wird vermutet, dass es zu einer Verringerung der Monoamine im synaptischen Spalt kommt und somit zu einer verschlechterten Signalweiterleitung zwischen den Nervenzellen. Um das auszugleichen, wirken Antidepressiva auf diese Neurotransmittersysteme und versuchen, den „Normalzustand“ wiederherzustellen. Die lindernde Wirkung einer Pharmakotherapie setzt jedoch meist mit einer Verzögerung von mehreren Wochen ein, und 40 % der Betroffenen sprechen gar nicht auf eine solche Therapie an – sogenannte *Non-Responder*. Das lässt vermuten, dass die simple Erklärung des Fehlens dieser Monoamine nicht ausreichend ist. Neuere Theorien zur Entstehung einer Depression ziehen andere Hormone, Faktoren und Mechanismen in Erwägung. Der Fokus wird auch auf Botenstoffe wie Glutamat und GABA (englisch *gamma-Aminobutyric acid*) gelenkt. Zudem spielt anscheinend ein Wachstumsfaktor – BDNF (englisch *brain-derived neurotrophic factor*) –, welcher maßgeblich an der Reifung und dem Wachstum von Nervenzellen beteiligt ist, eine Rolle. Des Weiteren ist bekannt, dass bei einer Depression vermehrt Entzündungsmarker im Blut festgestellt werden können. Möglicherweise ist eine Depression also auch als eine „Inflammation des Gehirns“ zu bewerten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass MDD-Patienten eine veränderte zelluläre Stressantwort aufweisen. Bei gesunden Personen wird durch eine negative Rückkopplung die Stressantwort auf hormoneller Ebene reguliert und auch wieder beendet. Depressive Personen zeigen eine verminderte Regulation und Fähigkeit zur Abschaltung der Stressantwort.

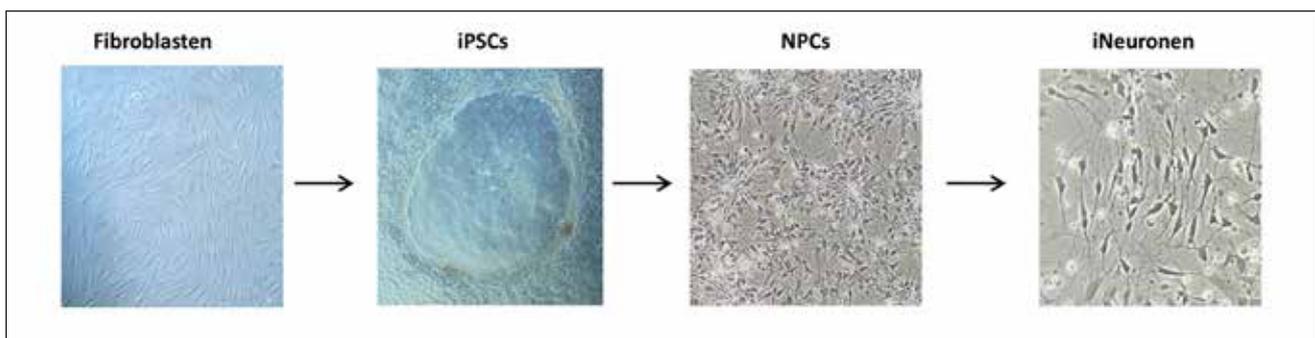
somit den gesamten Stoffwechsel beeinträchtigen. Schädigungen der mtDNA und der Mitochondrien können vielfältige Auswirkungen haben. Davon kann das Immunsystem betroffen sein, es kann zur Entstehung von Krebs führen oder Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Typ II mit sich ziehen. Zudem sind Mitochondrien am Alterungsprozess unserer Zellen beteiligt. Durch Veränderungen in der bioenergetischen Versorgung kann es zur Degenerationen von Muskeln, der Nieren, des Herzens, aber auch unseres Nervensystems kommen. Neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson-Erkrankungen sowie psychische Störungen und Erkrankungen wie Schizophrenie, Angststörungen oder Depression entstehen vermutlich unter anderem auch aufgrund einer mitochondrialen Fehlfunktion.

einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vorliegen. Der Betroffene leidet unter mindestens einem der Hauptsymptome – anhaltende Traurigkeit, Antriebs- oder Lustlosigkeit – und mindestens fünf weiteren Symptomen. Zu diesen zählen Veränderungen im Ess- oder Schlafverhalten, Apathie, Rastlosigkeit oder extreme Verlangsamung („Gelähmtsein“), Müdigkeit, das Gefühl von Wertlosigkeit und Schuld, verringertes Denkvermögen, Unentschlossenheit oder wiederkehrende Gedanken an den Tod. Es gibt milde, mittlere und schwerere Formen der Depression, abhängig davon, wie viele der oben genannten Symptome und in welcher Ausprägung sie bei den Betroffenen auftreten. Weltweit leidet eine beachtliche Anzahl an Menschen unter Depression: Es gibt etwa 300 Millionen Betroffene. Das Risiko, einmal im Leben an einer Depression zu erkranken, liegt bei 15 bis 20 %.

Depression – mehr als bloß traurig

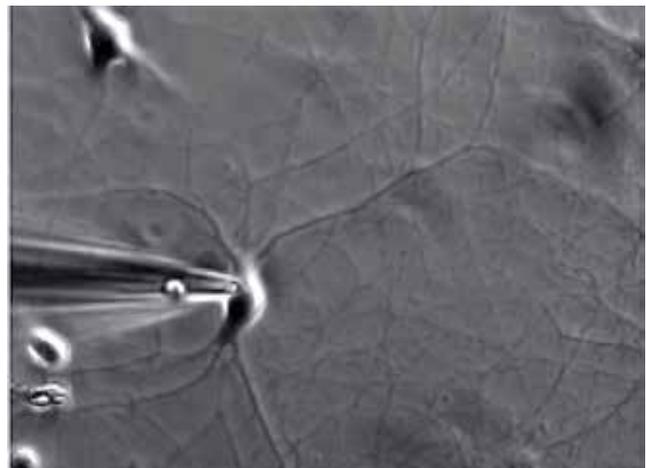
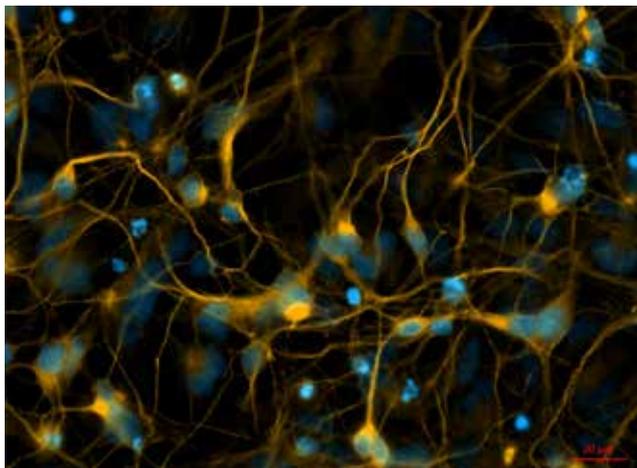
Wann hört normale Traurigkeit auf und wird zu einer klinischen Form der Depression? Eine Depression (englisch *major depressive disorder, MDD*) manifestiert sich durch verschiedene Symptome, die über

Die wohl älteste und bekannteste Theorie zur Entstehung einer Depression ist die Monoaminmangel-Hypothese. Zu den Monoaminen zählen Botenstoffe (Transmitter), mit denen Nervenzellen Signale übertragen, wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin. Diese sind in



© UR, Arbeitsgruppe Wetzel

6 Die Reprogrammierung der Fibroblasten zu Stammzellen (iPSCs) und deren Differenzierung zu Vorläuferzellen (NPCs) und induzierten Neuronen (iNeuronen).



Quelle/Fotos: Arbeitsgruppe Wetzfel, Universität Regensburg

7a Induzierte Neurone, gefärbt mit neuronalem Marker (gelb) und Zellkernmarker (blau). **b.** Neuron, das mittels einer Elektrode abgeleitet und auf seine elektrische Aktivität untersucht wird.

Die Entstehung von Depression lässt sich nicht auf ein Hormon oder ein Ereignis im Körper reduzieren. Depression ist eine multifaktorielle Krankheit, zu deren Entstehung nicht nur einzelne, molekulare Ereignisse beitragen. Die Persönlichkeit eines Menschen stellt zudem einen (Risiko-) Faktor dar. Eine frühkindliche überbehütete, ängstlich-fürsorgliche Erziehung führt zu erlernter Hilflosigkeit und verminderter Fähigkeit, mit Stress umzugehen, was wiederum das Risiko der Entstehung einer Depression erhöht. Traumatische Erfahrungen wie Kriegserlebnisse, aber auch Verlust eines nahen Verwandten, Partners oder Freundes und der dadurch ausgelöste psychosoziale Stress können eine Depression hervorrufen. Zudem kann eine genetische Prädisposition eine Rolle spielen. Sind bereits Vater/Mutter oder einer deren Geschwister an einer Depression erkrankt, so steigt das Risiko für die Folgegeneration. Ähnlich ist es bei eineiigen Zwillingen: Ist bereits ein Zwilling erkrankt, liegt die Wahrscheinlichkeit für den zweiten, eine depressive Phase zu erleiden, bei 50 %. Genetische Faktoren sollten also nicht unberücksichtigt bleiben. Jedoch auch rein physische Erkrankungen, wie zum Beispiel chronische Schmerzen, Krebs, Herz-Kreislauf- und Demenz-Erkrankungen steigern das Risiko, depressiv zu werden.

Mitochondriale Erkrankungen und MDD

Eine klinisch diagnostizierte mitochondriale Dysfunktion, eine sogenannte Mitochondriopathie [siehe Kasten], ist eine vererbte oder durch Umwelteinflüsse erworbene Fehlfunktion oder Schädigung der Mitochondrien.

Dabei ist die Atmungskette der Mitochondrien beeinträchtigt und produziert weniger ATP. Funktionsstörungen der Mitochondrien betreffen insbesondere Zellen, die einen hohen Energiebedarf haben, etwa die Muskel- und Nervenzellen. Die Erkrankten erfahren extreme Schwäche und Müdigkeit. Hinzu kommt, dass sie oftmals kleinwüchsig sind, Augenmuskellähmungen haben oder auch Krampfanfälle (epileptische Anfälle) erleiden. 70 % der Patienten mit Mitochondriopathie haben zusätzlich eine psychische Erkrankung. Beispielsweise geht das MELAS-Syndrom mit Depressionen, einer Bipolaren Störung oder Angststörungen einher. Auch 32 % der Patienten, bei welchen primär das CPEO-Syndrom diagnostiziert wurde, leiden zusätzlich an einer Depression.

Viele Hinweise untermauern die Hypothese, dass Mitochondriopathien psychische Erkrankungen verursachen können. Eine Fehlfunktion der Atmungskette trägt zur Entstehung einer Bipolaren Störung oder einer Schizophrenie bei. Basierend auf diesem Hintergrund haben wir die Hypothese aufgestellt, dass eine Dysfunktion der Mitochondrien und ein daraus resultierendes bioenergetisches Ungleichgewicht auch an der Pathophysiologie der Depression beteiligt sind.

Von der Haut zum Gehirn

Um die molekularen Ursachen und die Funktion von Mitochondrien bei Depression erforschen zu können, ist ein passendes Modell notwendig. Wie bereits zuvor auch andere Arbeitsgruppen gezeigt haben, eignen sich periphere Zellen – also Hautzellen (Garbett et al., 2014), Blutzellen

(Karabatsiakos et al., 2014), Muskelzellen (Gardner et al., 2003) oder auch Blutplättchen (Hroudova et al., 2013) – zur Untersuchung psychischer Erkrankungen. Für unsere Studie haben wir deshalb Biopsien bei MDD-Patienten und bei Gesunden Kontrollen durchgeführt. Die entnommenen Hautstücke werden in die Zellkultur gebracht, wo das Auswachsen von Fibroblasten (Bindegewebszellen) ermöglicht wird, welche dann auf ihre metabolischen Eigenschaften hin untersucht werden. Diese Zellen werden sowohl unter Normalbedingungen als auch unter Stressbedingungen vermessen. Metabolischer Stress kann durch Glukose-Entzug erzeugt werden, während hormoneller Stress durch Zugabe eines synthetischen Stresshormons (Dexamethason) hervorgerufen wird.

In den Fibroblasten werden das mitochondriale Membranpotential, die Funktion der Atmungskette und die ATP-Produktion untersucht. Daraus können wir Rückschlüsse auf die (Fehl-)Funktion der Mitochondrien ziehen. Die Messung des mitochondrialen Membranpotentials erfolgt dabei mit einem fluoreszierenden Farbstoff, der entsprechend der Negativität des Membranpotentials entweder grün oder rot leuchtet [5]. Ein hoch energetischer Zustand, also eine negativere Ladung der Mitochondrien, resultiert in einem roten Signal, weniger energetische Bereiche leuchten grün. Wir konnten bereits zeigen, dass Mitochondrien in Patientenzellen unter „ungestressten“ Bedingungen ein geringeres Membranpotential aufweisen. Diese Beobachtung deutet auf eine geringere Aktivität oder Effizienz der Elektronentransportkette bei depressiven Patienten hin.

Zusätzlich wurde bei den Fibroblasten die Respiration untersucht. Mit Hilfe eines Gerätes, das den Sauerstoffverbrauch und die Protonensekretion misst, können verschiedene respirationsbezogene Parameter erhoben werden. Durch sequenzielle Zugabe von Stoffen, welche die Atmungskette manipulieren, lässt sich Schritt für Schritt die Funktion der Mitochondrien bestimmen. Auf diese Weise werden die basale sowie die maximal mögliche Atmung und die Kapazitätsreserven gemessen. Auch hier zeigt sich, dass unter Normalbedingungen Unterschiede zwischen Patientenzellen und Kontrollzellen bestehen. Die Mitochondrien zeigen eine geringere maximale Atmung und somit auch verringerte Kapazitätsreserven.

Da Zellen der Peripherie jedoch einen etwas anderen Stoffwechsel besitzen bzw. Nervenzellen einen erhöhten Energieverbrauch aufweisen, ist zu vermuten, dass eine mitochondriale Fehlfunktion in Neuronen weitaus schwerwiegendere Konsequenzen hat als in Hautzellen. Sämtliche wichtigen Prozesse im Gehirn sind energie-

abhängig: der Transport, die Ausschüttung und das Recycling von Transmittern im synaptischen Spalt zwischen Nervenzellen; die intrazelluläre Signalgebung wie auch die Genregulation und Gentranskription.

Depression ist, wie alle psychischen Erkrankungen, eine Störung, die primär das Gehirn betrifft. Somit ist es sinnvoll wie auch notwendig, detaillierte Untersuchungen an Zellen des Gehirns, also Nervenzellen, durchzuführen. Da es jedoch nicht möglich ist, Gehirnzellen aus Patienten zu entnehmen – abgesehen von Post-mortem-Untersuchungen – versuchen wir, Nervenzellen in Zellkultur zu erzeugen. Möglich geworden ist dies durch die erfolgreiche Arbeit einer japanischen Forschergruppe (Takahashi und Yamanaka, Universität Kyoto). Mithilfe verschiedener Transkriptionsfaktoren, welche die Genexpression regulieren, können Hautzellen wieder zu Stammzellen reprogrammiert werden. Durch die Behandlung der Zellen mit diesen Faktoren wird die Information über das Zellschicksal „gelöscht“. Auf diese

Weise erhält man induzierte Stammzellen, die sich in jeden beliebigen Zelltyp differenzieren können, also pluripotent sind. Durch die Zugabe weiterer Faktoren entwickeln sich diese induzierten pluripotenten Stammzellen (englisch *induced pluripotent stem cells, iPSCs*) über eine zelluläre Zwischenstufe, die neuronalen Vorläuferzellen (englisch *neuronal progenitor cells, NPCs*), zu induzierten Neuronen (iNeuronen). [6]

Erste Untersuchungen der Stoffwechselfunktion der NPCs ergaben ähnliche Ergebnisse wie die Vermessung der Fibroblasten: In den NPCs ist eine Tendenz zu einem niedrigeren mitochondrialen Membranpotential in Patientenzellen zu beobachten. Zudem wurde mithilfe eines weiteren Fluoreszenzfarbstoffes der Ca^{2+} -Haushalt untersucht. Auch hier gelang es uns, Veränderungen in den Patientenzellen festzustellen. All diese Beobachtungen – in Fibroblasten wie auch in den neuronalen Vorläuferzellen – geben deutliche Hinweise darauf, dass eine veränderte Funktion in den Zellen der Patienten vorliegt und tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Depression und mitochondrialer Fehlfunktion besteht.

In weiteren Experimenten untersuchen wir die induzierten Neurone, welche aus neuronalen Vorläuferzellen differenziert wurden, auf ihre elektrischen Eigenschaften [7]. Neurone kommunizieren über elektrochemische Signale, welche gemessen werden können. Mittels einer Elektrode, die an die Zellmembran gebracht wird, können Ionenströme und intrazelluläre Spannungsveränderungen gemessen werden. Da, wie bereits erwähnt, sämtliche molekulare Vorgänge energieabhängig und eng an die Funktion der Mitochondrien gekoppelt sind, ist es verständlich, dass eine Fehlfunktion der Mitochondrien veränderte Eigenschaften in der Konnektivität, der Kommunikation und somit der Signalweiterleitung in den Nervenzellen zufolge hat.

Die Veränderungen in der Funktion der Mitochondrien in den unterschiedlichen Zellarten, welche mithilfe der verschiedenen Methoden aufgedeckt werden können, gewähren uns Einblicke in den mitochondrialen Metabolismus von gesunden Personen und MDD-Patienten. Gefundene Unterschiede erlauben uns die Beschreibung neuer Pathomechanismen neben den bisher bekannten Theorien. Diese so gewonnenen zusätzlichen Informationen über alternative Ursachen zur Entstehung von Depression eröffnen neue Therapiemöglichkeiten für Betroffene bis hin zur personalisierten Diagnostik und Therapie.



© privat

Kerstin Kuffner, M.Sc., geboren 1990 in Viechtach (Niederbayern). Studium der Biologie 2010–2013 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Masterstudium mit Schwerpunkt unter anderem im Fach Neurobiologie mit Abschluss 2016. Beginn der Promotion 2017 mit dem Thema „Molekulare Mechanismen der Depression“ in der Arbeitsgruppe Molekulare Neurowissenschaften am Lehrstuhl Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Regensburg, Betreuung durch Prof. Dr. Christian Wetzel.



© UKR / Klaus Völcker

Prof. Dr. **Christian Wetzel**, geboren 1966 in Augsburg. Studium der Biologie an der Universität Ulm/Donau. 1991–1996 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. 1996 Promotion an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1996–2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistent am Lehrstuhl für Zellphysiologie der Ruhr-Universität Bochum. 2002 Habilitation zum Thema „Zelluläre und molekulare Mechanismen des Riechens“. 2002–2012 Projektgruppenleiter und Dozent am Lehrstuhl Zellphysiologie der Ruhr-Universität Bochum. 2012 Berufung zum W2-Professor für Molekulare Neurowissenschaften an die Universität Regensburg.