

# Organisation und Funktion neuronaler Netzwerke für die Bewegungskontrolle

Silvia Arber


Biozentrum, Universität Basel, und Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel

Das Induzieren von Bewegungen ist eine der wichtigsten und augenscheinlichsten Aufgaben des Nervensystems. Es gibt praktisch keine Aktivität des Nervensystems, die nicht als Endresultat eine Bewegung hervorruft, sei dies das Gehen beim Grünschalten der Ampel, das Zum-Mund-Führen, Kauen und Schlucken von Nahrung oder das Atmen. Auch das Lesen dieses Artikels benötigt die präzise Kontrolle der Augenmuskulatur. Der enormen Bedeutung der Bewegungskontrolle wird man sich auch bewusst, wenn man sich vor Augen führt, dass viele Krankheiten oder Verletzungen in Rückenmark oder Gehirn starke Einschränkungen im Bewegungsablauf zur Folge haben.

Trotz der ausserordentlich wichtigen Rolle der Motorik im täglichen Leben weiss man noch erstaunlich wenig über die Verknüpfungen neuronaler Netzwerke, die Bewegungsabläufe auslösen, durchführen und anpassen. Dank der evolutionären Konservierung vieler Kontrollelemente ist es heute möglich, Grundlagen des Aufbaus, der Verknüpfung und der Funktion von neuronalen Netzwerken in experimentell zugänglichen Modellsystemen zu untersuchen. Nagetiere und insbesondere Mäuse spielen dabei in der biomedizinischen Forschung eine sehr bedeutende Rolle, dank ihrer Zugänglichkeit über genetische Veränderungen in Kombination mit Zelltypidentifizierung und hochmodernen viralen Methoden. Solche Forschung hat auch im Verständnis der motorischen Netzwerke zu einem grossen Erkenntnisgewinn geführt [1]. Dieser kurze Artikel fasst Arbeiten meiner eigenen Forschungsgruppe der letzten Jahre zusammen und stellt die gewonnenen Erkenntnisse in den breiteren Kontext der Forschung über Bewegungskontrolle.


## Rückenmark als Ausführer von gegensätzlichen Bewegungen

Das Ausführen von Bewegungen ist abhängig vom ultimativen Befehl zur Muskelkontraktion. Dieser Befehl wird über die axonalen Fortsätze von Motoneuronen im Rückenmark zum Muskel geleitet. Damit Motoneuronen jedoch das «Go»-Signal an die Muskulatur leiten, benötigen sie Befehle, die sie unter anderem von den Motoneuronen vorgeschalteten Interneuronen im Rückenmark erhalten. So kommt es beim Gehen zur gut beschriebenen abwechselnden Kontraktion von Beuger- und Strecker-Muskeln. Dies sorgt dafür, dass die Füsse sich während dieses Vorgangs im richtigen Rhythmus heben und senken. Bis anhin war allerdings nicht geklärt, wie Interneuronen diese Aufgabe im komplexen Netzwerk des Rückenmarks koordinieren.

In einer kürzlich erschienenen Studie wurde nun gezeigt, dass unterschiedliche Gruppierungen von Interneuronen dafür verantwortlich sind [2]. Mittels neuartiger viraler Methoden zur Sichtbarmachung von synaptischen Verbindungen in neuronalen Netzwerken ist es gelungen, Beuger- und Strecker-Interneuronen im dreidimensionalen Raum des Rückenmarks zu lokalisieren. Interessanterweise zeigte sich dabei, dass die beiden funktionell verschiedenen Gruppen von Interneuronen eine markant unterschiedliche Verteilung aufweisen (Abb. 1A ). Die Ursache für diese Unterschiede liegt in der Entwicklung. Die Studie zeigte, dass Interneuronen mit Beuger- oder Strecker-Funktion zu verschiedenen Entwicklungszeiten reifen [2]. Entwicklungszeit und räumliche Anordnung dieser Nervenzellen sind somit wichtig für deren spätere Funktionen im Bewegungsablauf.

## Modulare Organisation im Hirnstamm: Beispiel Greifzentrum

Netzwerke im Rückenmark können Bewegungen nicht eigenständig ausführen. Diese Tatsache ist bei Patienten mit Durchtrennung des Rückenmarks ganz klar ersichtlich. Obwohl die Rückenmarknetzwerke noch intakt sind, ist der Bewegungsapparat unterhalb der Läsion gelähmt. Der Grund für diese Lähmung ist die Durchtrennung der Verbindungen zwischen Hirnstamm und den Netzwerken im Rückenmark. Diese Erkenntnis zeigt, wie wichtig es ist, die absteigenden Bahnen und deren Verbindungsmuster mit den lokalen Netzwerken im Rückenmark zu verstehen. Obwohl diese grundlegende Tatsache seit langem bekannt ist, weiss man heute noch sehr wenig über die genauen Verbindungen zwischen Hirnstammkernen und Rückenmark sowie deren Funktionen.

Kürzlich wurde nun gezeigt, dass der Hirnstamm der Maus in viele Bereiche unterteilt werden kann, die via hochspezialisierte Verbindungen im Rückenmark Bewegungen steuern (Abb. 1B ) [3]. In dieser Studie wurde mit ähnlichen Methoden wie die bereits beschriebenen das dreidimensionale Verbindungsraaster zwischen Hirnstamm und Motoneuronen im Rückenmark aufgedeckt. Auffallend dabei war, dass Nervenzellen im Hirnstamm, die über das Rückenmark mit den Motoneuronen der Vorderbeine (entsprechen beim Menschen den Armen) verbunden sind, in einigen Fällen in anderen Regionen des Hirnstamms lokalisiert sind als diejenigen der Hinterbeine. In einer Region des Hirnstamms mit der Abkürzung MdV war die Ansteuerung der vorderen Extremitäten besonders augenfällig (Abb. 1B).

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Um die Bedeutung dieses Verbindungsrauers für den Bewegungsablauf zu testen, wurden die Neuronen im MdV vertieft analysiert [3]. Als Erstes wurde festgestellt, dass MdV-Neuronen feinmotorische, nicht aber grobmotorische Bewegungen steuern. Bei der Unterteilung der Bewegung in Einzelbewegungen des feinmotorischen Bewegungsablaufs (Zum-Mund-Führen eines Futterpellets) konnte gezeigt werden, dass MdV-Neuronen nur das effektive Zugreifen des Futterpellets steuern, nicht aber das Ausstrecken der Pfote zum Pellet und auch nicht das abschliessende Zurückziehen zum Mund.

Es kann somit spekuliert werden, dass der Hirnstamm über sein Verbindungsrauer zu einer Vielzahl von funktionell unterschiedlichen Netzwerken im Rückenmark verschiedenste Bewegungsabläufe koordinieren kann. Dabei haben die Hirnstammkerne unterschiedliche Rollen, und so wird zum Beispiel der Hirnstammkern MdV spezifisch beim Zugreifen benötigt.

## Kommunikationswege zwischen Rückenmark und Gehirn

Fast genauso wichtig wie der Informationsfluss vom Gehirn zum Rückenmark ist auch die konstante Information des Gehirns über zukünftige und ausgeführte Bewegungen aus dem Rückenmark. Damit können allfällige Anpassungen im Bewegungsablauf vorgenommen werden. Im Mausmodell wurde nun gezeigt, dass viele Interneuronen im Rückenmark die Befehle nicht nur via Motoneuronen an den jeweiligen Muskel, sondern zeitgleich auch noch eine Kopie dieser Information zurück ins Gehirn schicken (Abb. 1C) [4]. Der Befehl zur Muskelbewegung wird somit in zwei Richtungen verschickt. In die eine Richtung, um im Muskel die ge-

wünschte Kontraktion auszulösen. In die andere Richtung, um das Gehirn zu informieren, dass der Befehl auch tatsächlich Richtung Muskulatur geschickt wird. In Analogie mit einer verschickten E-Mail wird also die Information nicht nur dem Empfänger, sondern auch dem Auftraggeber zugestellt.

Was geschieht nun mit der Information der Interneuronen aus dem Rückenmark im Gehirnstamm? Informationen über die Ausführung der Bewegung werden auf Motoneuronen zusammengeführt, aber im Gehirnstammkern LRN nach Funktion aufgeteilt (Abb. 1C). Dabei fließen die Informationen funktionell unterschiedlicher Typen von Interneuronen in verschiedene Areale dieses Kerns, und es kommt somit zu einer funktionellen Trennung im Gehirn. Interessanterweise wurde diese Art des Informationsflusses ins Gehirn nur für die Steuerung der Arme, nicht aber der Beine gefunden. Diese Erkenntnis deutet darauf hin, dass dieser Informationsweg aller Wahrscheinlichkeit nach speziell für die Feinmotorik eine Rolle spielt.

## Schlussfolgerungen und Ausblick

Studien in Modellorganismen konnten zentrale Einblicke in die Organisation der neuronalen Netzwerke zur Steuerung und Regulierung der Motorik hervorbringen [1]. Dank evolutionärer Konservierung vieler Mechanismen kann angenommen werden, dass ähnliche Prinzipien der Organisation und Funktion auch beim Menschen gelten. Studien dieser Art sind langfristig also nicht nur aus Sicht der Grundlagenforschung von Bedeutung, sondern können auch wichtige Hinweise darauf geben, welche Subpopulationen von Nervenzellen für welche Funktion verantwortlich sind, die bei Krankheiten oder Verletzungen kompromittiert sind.

### Verdankung

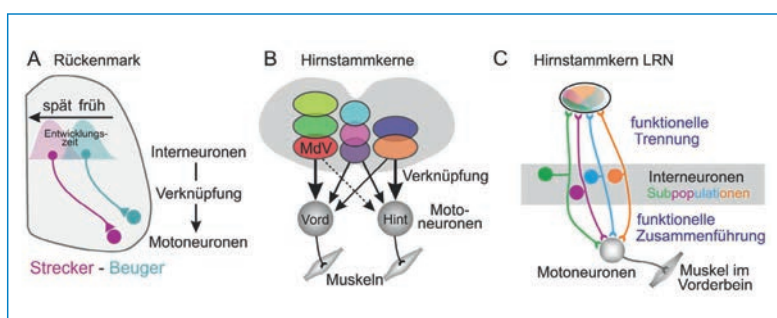
Ich danke dem Schweizerischen Nationalfonds, dem European Research Council Advanced Grant, dem Kanton Basel-Stadt und Novartis für grosszügige Unterstützung bei der Durchführung der hier beschriebenen Projekte über viele Jahre. Ausserdem danke ich Sandra Ziegler und Heike Sacher für ihre konstruktive Mitwirkung bei dem Verfassen dieses Artikels.

### Korrespondenz:

Prof. Silvia Arber  
Biozentrum, Universität Basel  
Klingelbergstrasse 70  
CH-4056 Basel  
[silvia.arber\[at\]unibas.ch](mailto:silvia.arber[at]unibas.ch)

### Literatur

- Arber S. Motor circuits in action: Specification, connectivity and function. *Neuron*. 2012;74:975–89.
- Tripodi M, Stepien AE, Arber S. Motor antagonism exposed by spatial segregation and timing of neurogenesis. *Nature*. 2011;479: 61–6.
- Esposito MS, Capelli P, Arber S. Brainstem nucleus MdV mediates skilled forelimb motor tasks. *Nature*. 2014; published online Feb 2, 2014. <http://dx.doi.org/10.1038/nature13023>.
- Pivetta C, Esposito MS, Sigrist M, Arber S. Motor-circuit communication matrix from spinal cord to brainstem neurons revealed by developmental origin. *Cell*. 2014;156:537–48.



**Abbildung 1**

- A** Interneuronen, die mit Strecker- oder Beuger-Motoneuronen verknüpft sind, sind an verschiedenen Orten im Rückenmark lokalisiert. Diese Verteilung hat ihren Ursprung in der zeitlich gestaffelten Entwicklung dieser beiden Populationen.
- B** Hirnstammkerne in der Maus (verschiedene Farben) zeigen ein unterschiedliches Verknüpfungsmuster mit Motoneuronen, welche Muskeln in Vorderbeinen (Vord) oder Hinterbeinen (Hint) ansteuern. Der MdV-Kern weist dabei eine besonders ausgeprägte Vorderbeinkontrolle auf.
- C** Interneuronen mit unterschiedlichen Funktionen im Rückenmark (verschiedene Farben) zeigen verzweigte Verbindungen. Ihre axonalen Fortsätze werden auf Motoneuronen zusammengeführt, aber im Hirnstammkern Lateral Reticular Nucleus (LRN) nach Funktion getrennt.