

Constance Scharff

Scharff



Die Vögel im Blick - Constance Scharff gehört zu der jungen Generation von Neuro-Vogelforschern, die in den USA schon Forschungsterrain erobert hat.

80 Prozent der verheirateten Akademikerinnen in Deutschland haben einen Akademiker als Ehemann. Das Problem der „coupled careers“ stellt sich also besonders für Frauen. Dass es gelingen kann, beide Berufsbiografien erfolgreich fortzuschreiben, zeigt das Beispiel von

CONSTANCE SCHARFF: Während sie als C3-Forschungsgruppenleiterin am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR MOLEKULARE GENETIK** arbeitet, ist ihr Ehemann, **ARTURO ZYCHLINSKY**, Direktor der Abteilung Zelluläre Mikrobiologie am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR INFektionsBIOLOGIE**.

Vögel sind Kosmopoliten und daher überall auf der Erde anzutreffen. Als Zugvögel, die den Sommer im Norden verbringen und im Winter in wärmere südliche Gefilde ziehen, sind sie auch „Wanderer zwischen den Welten“. Und so gesehen ist auch Constance Scharff ein Kosmopolit: In Norddeutschland geboren, geht sie 1979 zum Biologiestudium nach Marburg und drei Jahre später von Marburg nach Manhattan. Ein studentischer Austausch für ein Jahr sollte es werden, doch geblieben ist sie fast zehn Jahre. Für drei Jahre kehrt sie Anfang der neunziger Jahre nach Europa zurück – dieses Mal nach Paris –, um anschließend weitere sieben Jahre in Manhattan zu verbringen. Jetzt ist sie in Berlin gelandet – die Vögel im Gepäck; denn sie sind seit mehr als zehn Jahren ihr wissenschaftliches Untersuchungsobjekt.

Quartier bezogen haben die kleinen Zebrafinken in der ehemaligen Hausmeisterwohnung des Max-Planck-Instituts für molekulare Genetik in Berlin. Die acht Pärchen sind aber quasi nur die Vorhut, Mitte Mai erwartete Constance Scharff eine weitere Tierlieferung. Dann wird es hier am Institut eine richtige Vogelzucht geben. „Aber irgendwie mussten wir ja schon mal anfangen“, sagt sie. Seit September vergangenen Jahres ist sie als C3-Wissenschaftlerin am Institut und ihr SFB-Antrag schon längst bewilligt. Angeheuert hat sie Hans-Hilger Ropers, Direktor der Abteilung für Molekulare Humangenetik, im Rahmen des von der Max-Planck-Gesellschaft aufgelegten C3-Programms. Ropers zeigte sich offen für neue Konzepte und Modellsysteme. Die der neuen Arbeitsgruppe zugeordneten Laborräume waren allerdings bis vor wenigen Wochen noch besetzt.

So hing Constance Scharff mit ihren frisch angeworbenen Mitarbei-

tern quasi in der Warteschleife. Aus der Not eine Tugend machend, entschied sich das Team für „raumsparende“ Experimente: Man startete mit einigen molekulargenetischen Versuchen. Jeweils fünfzig Zentimeter von der Laborbank konnten die hilfreichen Kolleginnen und Kollegen aus den benachbarten Arbeitsgruppen für die notwendigen Pipettierarbeiten noch abgeben. Mittlerweile steht dem Team jedoch ein eigenes Labor zur Verfügung.

NEUE ZELLEN FÜR NEUE MELODIEN

Mäuse mit veränderten oder ausgeschalteten Genen, quasi „neu“ geschaffen, bestimmen derzeit die biomedizinische Forschung. Wieso widmet sich Constance Scharff gerade der Forschung an Vögeln? „Sicher, Mäuse, Fliegen oder Fadenwürmer lassen sich genetisch hervorragend handhaben und haben uns deshalb eine Vielzahl eleganter Methoden und wertvoller Erkenntnisse gebracht. Leider besitzt aber keiner dieser Organismen die Fähigkeit, akustische Kommunikationsformen zu erlernen. Dagegen gibt es eine ganze Reihe von Parallelen zwischen dem Gesangslernen bei Singvögeln und dem Erlernen des menschlichen Sprechens“, sagt Scharff. Bereits Charles Darwin bemerkte, dass die ersten rudimentären Versuche der Lautbildung bei jungen Singvögeln einiges gemein haben mit den Sprechversuchen von Kleinkindern. Und es wird immer deutlicher, dass gewisse Aspekte dieser Prozesse durch ähnliche neuronale Mechanismen kontrolliert werden.

Es ist vor allem das Verdienst von Fernando Nottebohm von der Rockefeller University, dem Doktorvater von Constance Scharff, mit seinen Vogelexperimenten die Vorstellungen über das Gehirn auf ein ganz

neues Fundament gestellt zu haben. In einer Reihe eleganter Experimente hat er mit seinem Team gezeigt, dass sich während des Gesangslernens bei Kanarienvögeln und Zebrafinken immer wieder neue Nervenzellen bilden, die in bestimmte Regionen einwandern und dort in die bestehenden neuronalen Schaltkreise integriert werden. Ein langjähriges Dogma der Neurobiologie, wonach die Zahl der Neurone im Wirbeltiergehirn mit dem Tag der Geburt unveränderlich festgelegt ist, wurde somit zu Fall gebracht. Heute weiß man, dass eine Produktion und erfolgreiche Integration von Nervenzellen nicht nur bei Singvögeln erfolgt, sondern gleichfalls bei Nagetieren, bei Affen und sogar bei Menschen.

Constance Scharff kommt 1984 in das Labor von Fernando Nottebohm. Zuvor war sie zwei Jahre an der Adelphi University in Garden City, New York. Das ziemlich verschulte und dadurch oft langweilige Grundstudium in Deutschland hatte sie ins Ausland flüchten lassen. „Meine sämtlichen Freunde hatten sich bei einer amerikanischen Organisation für einen Aufenthalt in den USA beworben. Auf diesen Zug bin ich, quasi in letzter Minute, dann auch noch aufgesprungen“, erzählt sie. Kurse mit einer Teilnehmerzahl von 10 bis 15 Studenten und in nahezu jedem Labor die Möglichkeit, an Projekten mitzuarbeiten – das lehrt nicht nur „how the business of science is really done“, wie sie sich ausdrückt, sondern weckt auch die Neugier darauf, eigene Versuche zu entwerfen und durchzuführen. Es ist Carol Diakow, Assistant Professor in Adelphi, die Constance Scharffs langjährige Begeisterung für die Verhaltensneurobiologie in experimentelle Bahnen lenkt. Also bleibt sie auf Long Island und kehrt nicht, wie ursprünglich geplant, nach Deutsch-



Die andere Seite der „coupled careers“: Während Constance Scharff noch im Labor die auf Objektträger aufgetragenen Gewebeschnitte prüft, ...



... sorgt Arturo Zychlinsky zu Hause für die Beschäftigung ihrer beiden Töchter Milena und Anna.

land zurück. Sie bewirbt sich an mehreren amerikanischen Universitäten: an der Rockefeller University in New York, der University of Madison in Wisconsin sowie an der University of California in Berkeley. „Eigentlich hatte ich schon etwas Heimweh und wollte zurück nach Deutschland, andererseits hat es mich gereizt auszu-testen, wie weit ich komme.“

Rund 20 Studenten nimmt die Rockefeller University jedes Jahr neu auf. Dabei werden aus der Vielzahl der Bewerbungen nur einige Studentinnen und Studenten ausgewählt

und zu einem persönlichen Gespräch geladen. Sechs bis sieben Interviews musste Constance Scharff führen, und zwar jeweils an allen drei Universitäten. Faktenwissen wurde dabei kaum abgefragt. Die meisten Professoren haben die wissenschaftliche Neugier ihrer potenziellen Studenten ausgelotet, die Vielfalt ihrer Interessen und ihre Aufgeschlossenheit. Der „Test“ verläuft für Constance Scharff positiv – sie erhält von allen drei Universitäten eine Zusage. Und zu diesem Zeitpunkt hat Manhattan sie bereits so in Bann geschlagen, dass die Sehnsucht nach Deutschland verfliegt. Also geht Scharff an die Rockefeller University und absolviert dort 1991 bei Fernando Nottebohm ihren Ph.D. mit Studien über die neuronale Basis des Gesangslernens bei Vögeln.

Nun ist für Constance Scharff die Wissenschaft nicht alles auf der Welt. Ende der achtziger Jahre lernt sie ihren Rockefeller Kommilitonen und späteren Ehemann Arturo Zychlinsky kennen. Und sie weiß: Ihren Kinderwunsch möchte sie nicht zugunsten einer wissenschaftlichen Karriere aufgeben. Die beiden heiraten in New York und beschließen, gemeinsam als Post-Docs nach Frankreich zu gehen. Doch ihr ehrgeiziges Projekt am Institut d'Embryologie Cellulaire et Moléculaire in Paris birgt für Constance Scharff mehr Stolpersteine, als sie in der Lage ist, aus dem Weg zu räumen – zumal im Februar 1992 ihre Tochter Anna auf die Welt kommt. „Das hat meine Karriere schon verlangsamt“, sagt sie. „Aber nachdem Arturo, zeitgleich mit der Geburt unserer Tochter, sein erstes NATURE-Paper veröffentlicht hatte, war klar, dass er sich als Erster um einen Job kümmern wird.“

FAMILIE UND BERUF VEREINT

In der Tat erhält Arturo Zychlinsky zwei Jahre später das Angebot, an das Skirball Institute of Molecular Medicine der New York University Medical School zu wechseln. Der Zufall will es, dass Fernando Nottebohm zur selben Zeit Kontakt mit Con-

stance Scharff aufnimmt. Ein von ihr drei Jahre zuvor initiiertes Projekt hat mittlerweile Forschungsgelder eingetragen, und er bietet ihr an, dieses Projekt als Postdoctoral Associate in seinem Labor zu leiten. So gelingt es dem Ehepaar Scharff/Zychlinsky, tatsächlich beide Berufsbiografien fortzuschreiben. Im Juni 1995 kommt ihre zweite Tochter Milena auf die Welt. Angesichts einer hervorragenden Kindertagesstätte auf dem Campus der Rockefeller University und der Tatsache, dass „working science moms“ an der Tagesordnung sind, ist es für Constance Scharff hier kein Problem, Familie und Beruf unter einen Hut zu bringen.

Sie nimmt also ihre Experimente wieder auf, die ihr Antworten liefern sollen auf die Frage, wie und wo das Vogelgehirn singen lernt. Im Zentrum ihres Interesses steht eine der Schlüsselregionen, ohne die der Vogel nicht singen kann – das „High Vocal Center“, kurz HVC genannt. Zwei unterschiedliche neuronale Pfade haben hier ihren Ursprung: Der motorische Pfad ist essenziell für die Gesangsbildung; die dazu gehörenden HVC-Neurone senden ihre Axone, also Nervenfasern, in die so genannte RA-Region, welche die Muskeln des Gesangsorgans in der Kehle überwacht. Der zweite Pfad kontrolliert das Erlernen der Gesangsmelodie. Die entsprechenden HVC-Neurone projizieren in die „Area X“. Diese Zellen werden, im Gegensatz zu den anderen Neuronen ausschließlich während der Embryogenese gebildet und später nicht mehr erneuert.

Mit einer von Jeff Macklis in Harvard entwickelten Methode, die Constance Scharff an ihr Untersuchungsobjekt, den Zebrafinken, angepasst hat, können Nervenzellen im Gehirn selektiv abgetötet werden: Spritzt man die Substanz Chlorin e_6 in die RA-Region, so gelangt sie durch retrograden Transport (in Richtung des Zellkörpers) in die mit dieser Region verknüpften HVC-RA-Neurone. Dort kann sie mit einem Laser photoaktiviert werden und löst dann den Zelltod aus. Die Tiere verlieren daraufhin ihre Fähigkeit, komplexe Melodien zu

singen. Injiziert man den Vögeln anschließend eine radioaktive Substanz, die sich in die DNA teilender Zellen einbaut, so lässt sich feststellen, ob in der Region mit den abgestorbenen Zellen neue Zellen entstanden sind. In den Versuchen von Constance Scharff wiesen die so behandelten Tiere an dieser Stelle dreimal so viele neue Neurone auf wie die Kontrolltiere. Und in dem Umfang wie die Neurone auswuchsen, erlangten die Vögel auch ihre Fähigkeit zum Singen wieder. Einer der Versuchsvögel beherrschte nach drei Monaten sogar wieder sein gesamtes Repertoire. Dagegen wachsen Neurone, die vom HVC in die „Area X“ projizieren, nicht neu aus, nachdem sie selektiv zerstört wurden.

Mit ihren Experimenten hat Constance Scharff neue Einsichten über die Regenerationsfähigkeit des Gehirns gewonnen: Sie konnte zeigen, dass das Absterben von Nervenzellen die Bildung neuer Zellen auslöst und dass dieser Prozess durch selektives Abtöten von Zellen stimuliert wer-

den kann. Die gute Nachricht: Dem Zelltod folgt ein Einbau neuer Zellen und eine funktionelle Verhaltensstörung konnte behoben werden. Die schlechte Nachricht: Nicht alle Neuronentypen besitzen diese Fähigkeit zur Regeneration.

GARANTIERT EIN GEN FEHLERFREIES SPRECHEN?

Eine der größten Überraschungen für die Wissenschaftler in den vergangenen Jahren war die Erkenntnis, dass die große Mehrzahl der Gene über die Artgrenzen hinweg konserviert worden ist. So stimmen mehr als 98 Prozent des menschlichen Genoms mit dem seiner nächsten Verwandten, den Schimpansen, überein. Was unterscheidet also den Menschen vom Affen? In erster Linie seine kommunikativen Fähigkeiten. Auf der Suche nach den genetischen Grundlagen des Sprechens sind die Wissenschaftler bei der Untersuchung einer großen Familie, in der mehrere Angehörige Sprachprobleme haben, auf das FOXP2-Gen gestoßen. Bei den

Familienmitgliedern mit einem signifikanten Sprachdefizit ist dieses Gen mutiert, während jene mit normaler Sprachfähigkeit ein intaktes FOXP2-Gen haben. Normalerweise trägt FOXP2 die Bauanleitung für einen Transkriptionsfaktor, also ein Protein, das bestimmte Gene anschaltet. Eine Arbeitshypothese der Wissenschaftler lautet, dass es die Anlage der neuronalen Pfade, die für fehlerfreies Sprechen notwendig sind, kontrolliert. Um dies zu testen, müssen die Forscher ein Tiermodell heranziehen, bei dem sie jene neuronalen Prozesse verfolgen können, die zu einer abnormen Entwicklung und damit zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen führen. FOXP2-Mausmutanten sind also ein ganz „heißes“ Thema.

Dabei könnten die Durchbrüche möglicherweise auf einem ganz anderen Gebiet erzielt werden als erwartet – nämlich auf jenem der Vogelforschung. Auch Zebrafinken haben ein FOXP2-Gen, das mit dem menschlichen Gen zu 98 Prozent übereinstimmt, wie die Mitarbeiter aus der Arbeitsgruppe von Constance Scharff jetzt in Berlin herausgefunden haben. Die Hoffnung ist berechtigt, dass dieses Tiermodell unter Umständen mehr Informationen liefert als die in einer Plexiglas-Box aufgezogene Labormaus. Denn mit ihrer akustischen Kommunikationsfähigkeit stehen Singvögel dem Menschen nun einmal näher als Mäuse. „Man muss immer im Blick behalten, was sozusagen das Endprodukt des Gehirns ist, nämlich artspezifisches Verhalten zu produzieren“, sagt Constance Scharff. Vielleicht gelingt es ja den Berliner Neurobiologen zu zeigen, welchen Beitrag FOXP2 zum Gesang, und damit indirekt zum Sprechen, leistet.

In den USA gibt es mittlerweile eine ganze Generation junger Neuro-Vogelforscher, deren Arbeitsergebnisse neue Kapitel in den etablierten angelsächsischen Lehrbüchern füllen. Und in Deutschland? Da beflügeln nun hundert Zebrafinken und eine enthusiastische Forscherin die „Neurolandschaft“ in Berlin.

CHRISTINA BECK



Zebrafinken sind in vielerlei Hinsicht ein geeignetes Untersuchungsobjekt, vor allem auch weil sie sich relativ leicht in der Voliere halten und züchten lassen.