



TIPPING POINTS IN ENTSCHEIDUNGS-PROZESSEN IN BIOLOGIE UND WIRTSCHAFT

Fellowbericht

Ana Martin-Villalba

DOI: 10.11588/fmk.2021.0.78678

**MARSILIUS-
KOLLEG**

2019/2020



TIPPING POINTS IN ENTSCHEIDUNGS- PROZESSEN IN BIOLOGIE UND WIRTSCHAFT

Das Gehirn mit seinen über eine Million verschiedenen Zelltypen und Milliarden von Verbindungen ist eines der faszinierendsten Organe unseres Körpers, aber auch eines der am schwierigsten zu reparierenden. Während einfachere Organismen wie der Salamander oder Fische in der Lage sind, sich selbst im Erwachsenenalter zu genesen, haben Säugetiere im Laufe der Jahrtausenden von Evolution die Fähigkeit zur Reparatur entweder verloren oder nie gewonnen. Im Embryonalstadium sind die Vorläufer des Gehirns bei Säugetieren im Allgemeinen in der Lage, die ganze Vielfalt der zellulären Subtypen und Verbindungen zu erzeugen, aus denen das Gehirn besteht. Diese Fähigkeit wird jedoch im Laufe der Entwicklung immer mehr eingeschränkt, angelehnt an adulte Vorfahren, die nur in der Lage waren, bestimmte – für die normale Funktion des Gehirns erforderliche – Zelltypen zu erzeugen.

Es konnten jedoch zwei Regionen im Gehirn erwachsener Nager identifiziert werden, in denen die Hirnvorläufer kontinuierlich Neuronen erzeugen: der Hippocampus und die Region der subventrikulären Zone der Seitenventrikel. Neugeborene Neuronen im Hippocampus sind wichtig für die Gedächtniskonsolidierung. Neugeborene Neuronen in der Subventrikularzone sind wichtig für die Feinabstimmung der Geruchsunterscheidung, die beispielsweise wiederum eine wichtige Rolle bei der Erkennung der eigenen Babys und des Partners sowie bei der Wahrnehmung von Gefahrensituationen spielt. Beide Funktionen, Gedächtnis und Geruchsunterscheidung, werden bei alternden Individuen beeinträchtigt. Das deutet

auf einen Rückgang der Produktion neuer Neuronen hin. Bei Nagetieren haben eine Vielzahl von Studien gezeigt, dass die Aufrechterhaltung der neuronalen Produktion im Alter vor altersbedingten Gedächtnisstörungen schützt. Beim Menschen werden neugeborene Neuronen auch im erwachsenen Hippocampus nachgewiesen und interessanterweise wird bei Patient*innen mit Alzheimer-Krankheit ein Rückgang der Anzahl dieser neugeborenen Neuronen festgestellt.¹ Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein solcher Rückgang dem Ausbruch der Alzheimer-Krankheit vorausgehen könnte.

DYNAMIK VON VORLÄUFERZELLEN

Unsere eigenen Studien des alternden Säugetier-Nagetierhirns haben gezeigt, dass nicht nur die Produktion der neugeborenen Neuronen, sondern auch die Anzahl der neuralen Vorläuferzellen signifikant mit dem Alter abnimmt.^{2,3} Um die Dynamik dieses zeitlichen Rückgangs aufzuklären, wandten wir uns der mathematischen Modellierung zu. Die Stammzelldynamik wurde anhand einer zeitabhängigen, linearen Dynamik des Systems modelliert. Die Parameter wurden aus experimentellen Quantifizierungen aus eigenen und fremden Studien entnommen. Die mathematische Modellierung sagte voraus, dass eine Mehrheit der alten neuronalen Vorläuferzellen in den Schlaf versetzt wird und daher nicht aktiv an der neuronalen Produktion beteiligt ist. Interessanterweise zeigte das Modell, dass das System nur durch diese erhöhte Ruhephase einen Totalverlust der Vorläuferzellen vermeidet. Die Kompensation der zeitabhängigen Erschöpfung der neuronalen Vorläuferzellen erfordert eine nichtlineare Regulation. Darüber hinaus zeigten unsere experimentellen Studien, dass das alte Gehirn entzündet ist und dass diese Entzündung den verstärkten Alters-Sparmodus neuraler Vorläuferzellen verursacht, da die Blockierung der Entzündung die Aktivierungsrate neuraler Vorläuferzellen erhöht.

Was diese Studien uns sagen, ist, dass das Gehirn eine natürliche Tendenz hat, sich mit zunehmendem Alter an die Knappheit der Ressourcen, in diesem Fall an die geringe Anzahl neuraler Vorläuferzellen, anzupassen. Andererseits begrenzt dieser energiesparende Prozess die Gehirnfunktion und die Fähigkeit des Gehirns, auf eine ungünstige Situation zu reagieren. Dies bringt folgende Fragen mit sich: Ist alles schlecht an altersbedingten Anpassungsprozessen? Zu welchem Zeitpunkt sollten wir in diese adaptiven Prozesse eingreifen? Gibt es ein kritisches Merkmal des Sys-

tems, dessen Veränderungen die Einleitung von Kompensation diktieren? Können wir Prädiktoren identifizieren, die über das Risiko informieren würden, dass adaptive Prozesse für die Aufrechterhaltung der Gehirnfunktion und -reparatur „toxisch“ werden?

KIPPPUNKT-MECHANISMEN

Im Fellow-Projekt 2019/20 mit dem Titel „Tipping Points in Decision-Making Process in Biology and Economy“ haben wir uns mit der Frage beschäftigt, ob es sich bei den beschriebenen Entscheidungsprozessen um Kippunkt-Mechanismen handelt, aufgrund derer die Vorläuferzellen eher schlafen bleiben, als aktiviert zu werden. Wir stellten uns die Frage, ob die Existenz eines Kippunktes in diesem Prozess die Robustheit des Systems gewährleistet. Würde dies eine Möglichkeit darstellen, viele schwache Signale zu einem zellulären Ergebnis zusammenzuführen? Mit anderen Worten stellt sich die Frage, wie sich eine allmähliche Veränderung in plötzlichen Entscheidungen niederschlägt. Wie reversibel sind diese Entscheidungen? Was ist die „Macht des Kontexts“? Gibt es gemeinsame Aspekte der Entstehung und der Dynamik von Kippunkten als Reaktion auf externe Signale, aber auch der räumlich-zeitlichen Struktur zwischen den untersuchten biologischen und ökonomischen Systemen?

Bei der ersten Präsentation unseres Projekts wurde deutlich, dass es unter den Marsilius-Fellows sehr umstritten war, sich bereits auf eine gemeinsame Begriffsbestimmung für Kippunkte zu einigen. Am Ende des Jahres kamen wir schließlich zur Definition eines „Tipping Point“ als „ausgeprägter Schwellenwert eines Systemparameters“. Er ist gewöhnlich zeit- und/oder zustandsabhängig. Charakteristisch für einen Kippunkt ist die Eigenschaft, dass selbst eine kleine Änderung des Parameters über den Kippunkt hinaus (lokale/kurze Laufzeit) eine irreversible Änderung des qualitativen Verhaltens des Systems bewirkt. Insbesondere das dynamische Verhalten des Systems ändert sich auf lange Sicht grundlegend.

Um Gemeinsamkeiten zu identifizieren und Kippunkte zu unterschiedlichen Szenarien vorherzusagen, kann die mathematische Struktur biologischer und wirtschaftlicher Systeme betrachtet werden. Um diese Struktur zu verstehen, hatten wir zwei Doktoranden, die an jedem der Systeme arbeiteten und sich einen Raum in der Abteilung für angewandte Mathematik teilten. Ein Doktorand arbeitete in meiner

Abteilung für molekulare Neurobiologie und der andere in der Abteilung für Umweltökonomie. Beide nahmen an der zweiten Präsentation in den Marsilius-Arkaden teil. Dies war eine sehr spannende interdisziplinäre Erfahrung, die leider durch die Pandemiesituation unterbrochen wurde.

FORSCHUNG MIT ENTZÜNDUNGSDEFIZIENTEN SÄUGERN

Parallel dazu wurde die Erfassung von experimentellen Daten an Tieren, die in bestimmten Komponenten der Entzündungsreaktion defekt waren, für die mathematische Modellierung dieser gestörten Systeme verwendet. Zu unserer Freude bleibt bei Mäusen, die keine Entzündung wahrnehmen können, nämlich Interferon-Rezeptor-defizienten Mäusen, die Aktivierungsrate der neuronalen Vorläuferzellen im Alterungsprozess unbeeinflusst. Dies bestätigte unsere anfängliche Vorhersage, dass altersbedingte Entzündungen zu einem verstärkten Sparmodus alter neuronaler Vorläuferzellen führen. Bei entzündungsdefizienten Mäusen führte die unveränderte Aktivierungsrate zu einer geringeren Anzahl neuronaler Vorläuferzellen im jüngeren Alter. Zu unserer Überraschung reagierte das System in diesem Fall mit einer Priorisierung der Produktion neuraler Vorläuferzellen gegenüber der Produktion von Neuronen in diesen jüngeren Stadien. Diese Erkenntnis legt nahe, dass es eine kritische Zelldichte geben könnte, bei der das System mit Anpassung reagiert. Anhand einer anderen Störung des Systems, nämlich dem Mangel an einer einzigen Komponente der Interferonreaktion, *ifit1*, beobachteten wir, dass die Zahl der neuronalen Vorläuferzellen im alten Gehirn dramatisch zunahm. Die letztgenannte Feststellung bedeutet eine qualitative Veränderung des Systemverhaltens, die wahrscheinlich einen Wendepunkt eines noch nicht quantifizierten Systemparameters darstellt. Es wird Gegenstand zukünftiger Studien in unserem Labor sein, vorherzusagen, was der genaue Parameter des Systems ist, d.h. der Schwellenwert, bei dem kleine Veränderungen irreversible Veränderungen des qualitativen Verhaltens in einer zustandsabhängigen Weise des Systems verursachen.

FAZIT UND AUSBLICK

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich unsere Fellow-Truppe daran machte, das Feld der Kippunkte zu erobern und Prädiktoren zu identifizieren, die über Parameter des Systems informieren könnten. Diese Parameter sollten angestrebt werden, zur Verhinderung irreversiblen Fehlverhaltens des alternden Gehirns oder – im

Falle der Umweltökonomie – zur Verhinderung der Auszehrung des Viktoriasees. Und im Laufe eines Jahres haben wir gerade die Voraussetzungen geschaffen, um unsere Reise zu beginnen.

Für mich persönlich bot der abwechslungsreiche Montag bei den Marsilius-Arkaden zusätzlich die Möglichkeit, mich mit anderen Disziplinen, spannenden Themen mit unterschiedlichem Komplexitätsgrad und hochinteressanten Kolleg*innen auseinanderzusetzen. Ich freue mich auf die Weiterverfolgung unserer eigenen Aktivitäten rund um die Kippunkte, aber auch auf die zukünftigen Projekte der jetzigen und der noch kommenden Marsilius-Fellows.

- ¹ Vgl. Elena P. Moreno-Jimenez, Miguel Flor-Gracia, Julia Terreros-Roncal, Alberto Rábano, Fabio Cafini, Noemí Pallas-Bazarra, Jesús Ávila und María Llorens-Martín: *Adult Hippocampal Neurogenesis Is Abundant in Neurologically Healthy Subjects and Drops Sharply in Patients With Alzheimer's Disease*, in: *Nat Med* 25 (2019), S. 554-560, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>.
- ² Vgl. Georgios Kalamakis, Thomas Stiehl, Janina Kupke, Jan-Philipp Mallm, Simon Anders, Anna Marciniak-Czochra und Ana Martín-Villalba: *Quiescence Modulates Stem Cell Maintenance and Regenerative Capacity in the Aging Brain*, in: *Cell* 176 (2019), S. 1407-1419, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.040>.
- ³ Vgl. Frederik Ziebell, Sascha Dehler, Ana Martín-Villalba und Anna Marciniak-Czochra: *Revealing Age-Related Changes of Adult Hippocampal Neurogenesis Using Mathematical Models*, in: *Development* 145 (2018), <https://doi.org/10.1242/dev.153544>.