

3.03

SEPTEMBER 2003
IX. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

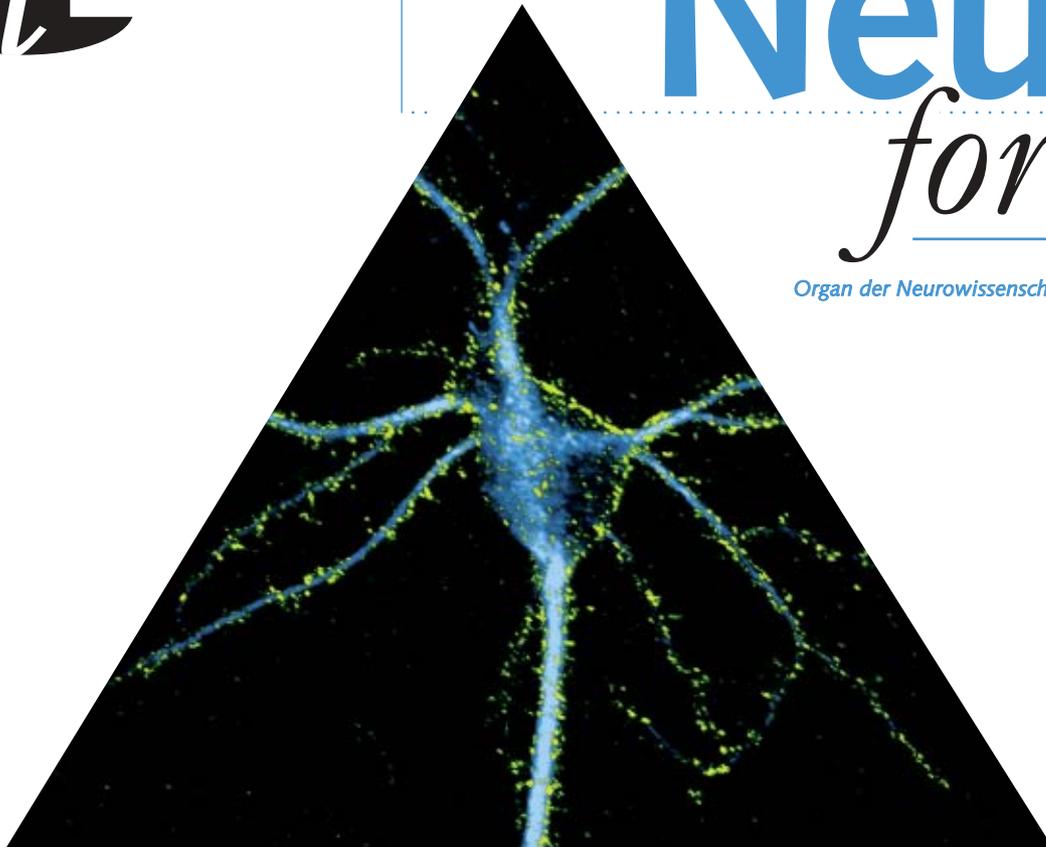
Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE
GESELLSCHAFT

Neuro *forum*

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



Kortikale Repräsentation von Schmerz

Zusammenbau und molekulare Organisation der aktiven Zone

Neue Befunde zur Stellung des Mittelhirns der Wirbeltiere

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Sophisticated Research Instrumentation for Life Sciences and Laboratories

Operant Behavior Systems



- The complete solution for drug research
- Fully computerized custom systems for rats and mice
- Includes ready-to-use trials such as FR, VR, PR, FI, VI, DRH and DRL
- Create your own schedules with the unique program composer!

VideoMot 2 - Video Activity System



- For all arenas including open field, water maze, elevated plus maze, radial maze...
- Outputs distance travelled, time spent, latencies, entries, speed, rotation
- With key-board event recorder

Stereotaxic Systems



- For all lab animals
- 3-dimension precision manipulator for left- & right-hand use
- Optional fine adjustment in the 3rd axis
- Choice of animal adapters, ear bars & accessories

NEW DESIGN

5-Hole-Box



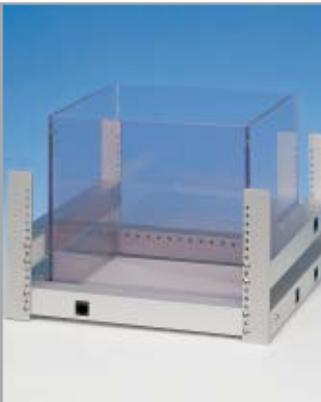
- Versatile attention testing system for rats & mice
- 5-choice serial reaction task
- Pellet feeder or liquid dispenser configuration
- Assess incorrect, correct & premature responses

Startle Response



- Analyze acoustic, tactile & fear-potentiated startle
- Control 4 units with one PC
- User-defined trial sequences
- Complex pre-pulse designs
- Outputs response latency & amplitude

Motility Systems



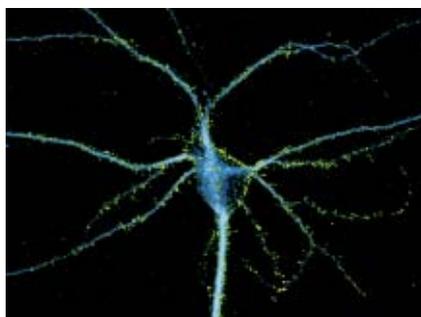
- Study open field behavior or home-cage activity
- Variable box sizes and infra-red sensor densities
- Vertical movement detection
- Detailed spatial & temporal analysis of locomotion

Contact us for other products and details.

TSE
Technical & Scientific
Equipment GmbH



Saalburgstr. 157
D-61350 Bad Homburg/Germany
Phone: +49 (0) 61 72-7 89-0
Fax: +49 (0) 61 72-7 89-50 0
E-Mail: info@TSE-Systems.de
Internet: <http://www.TSE-Systems.de>



Zum Titelbild:
Lokalisierung von natürlich vorkommenden und transgenen Proteinen in Primärkulturneuronen (Abb. von Thomas Dresbach und Werner Zuschratter, S.79-87)



**Vorstand der
 Amtsperiode 2003/2005**

Präsident:

**Prof. Dr. Herbert Zimmermann,
 Frankfurt/M.**

Vizepräsident:

Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, Bochum

Schatzmeister:

Prof. Dr. Andreas Draguhn, Heidelberg

Generalsekretär:

Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Berlin

Sektionssprecher

Computational Neuroscience:

Prof. Dr. Klaus Pawelzik, Bremen

Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik:

Prof. Dr. Sigrun Korsching, Köln

Klinische Neurowissenschaften:

Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen

Kognitive Neurowissenschaften

und Verhalten:

Prof. Dr. Niels Birbaumer, Tübingen

Molekulare Neurobiologie:

Prof. Dr. Hans-Werner Müller, Düsseldorf

Neuropharmakologie und -toxikologie:

Prof. Dr. Werner J. Schmidt, Tübingen

Systemneurobiologie:

Prof. Dr. Hermann Wagner, Aachen

Zelluläre Neurobiologie:

Prof. Dr. Tobias Bonhoeffer, Martinsried

INHALT 71

HAUPTARTIKEL

Markus Ploner und Alfons Schnitzler 72
 Kortikale Repräsentation von Schmerz

Thomas Dresbach, Wilko D. Altmann und Eckart D. Gundelfinger 79
 Neurotransmitterfreisetzung an chemischen Synapsen:
 Zusammenbau und molekulare Organisation der aktiven Zone

Harald Luksch und Bernhard Gaese 87
 Integrationszentrum oder ausführende Struktur?
 Neue Befunde zur Stellung des Mittelhirns der Wirbeltiere

ARTIKEL DES QUARTALS

**Anja U. Bräuer, Nicolai E Savaskan, Hartmut Kühn, Siegfried Prehn,
 Olaf Ninnemann und Robert Nitsch** 94
 A new phospholipid phosphatase, PRG-1, is involved in axon growth and
 regenerative sprouting

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Stipendien für das Forum of European Neuroscience – FENS 2004 86
 in Lissabon (10. - 14. Juli 2004)
 Neues DFG-Schwerpunktprogramm: 98
 Die Rolle der Glia für die neuronale Kommunikation
 Gesellschaft für Kognitionswissenschaft 100
 Protokoll der Mitgliederversammlung am 14. Juni 2003 während der
 Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 101
 Stipendien für die Teilnahme am Annual Meeting der Israel Society for
 Neuroscience 2003 in Eilat, Israel 103
 FENS News 104
 VolkswagenStiftung richtet weitere Nachwuchsgruppen ein 104
 Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2000 105

BÜCHER

Demenzen: Grundlagen und Klinik 105

AUSBLICK/IMPRESSUM 106



Kortikale Repräsentation von Schmerz

Markus Ploner und Alfons Schnitzler

Zusammenfassung

Entgegen der traditionellen Sichtweise, dass der zerebrale Kortex nicht an der Verarbeitung von Schmerz beteiligt sei, konnte in den letzten Jahrzehnten ein ausgedehntes kortikales Netzwerk schmerzverarbeitender Areale gezeigt werden. Dieses Netzwerk umfasst insbesondere die primären (S1) und sekundären (S2) somatosensorischen Kortizes, den insulären Kortex und den vorderen zingulären Kortex (ACC). Diese Areale sind überwiegend parallel organisiert und verschiedenen qualitativen Aspekten der Schmerzwahrnehmung zuzuordnen. S1 ist mit der sensorisch-diskriminativen Komponente von Schmerz assoziiert, während S2 von besonderer Bedeutung für kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung zu sein scheint. Dem Inselkortex wird eine entscheidende Rolle für autonome Reaktionen auf schmerzhafte Reize und affektive Aspekte schmerzbezogenen Lernens und Gedächtnisses zugesprochen. Der ACC ist eng mit dem Schmerzaffekt und der Integration von Affekt, Kognition und motorischer Reaktion verbunden. Zudem konnten enge Assoziationen zwischen S1 und erstem Schmerz und dem ACC und zweitem Schmerz gezeigt werden. Diese Befunde belegen, wie in den letzten Jahren hochdifferenzierte Einblicke in die Entstehung von Schmerz im menschlichen Kortex gewonnen werden konnten.

Abstract

Cortical representation of pain.

Contrary to the traditional view that the cerebral cortex is not involved in pain perception an extensive cortical network associated with pain processing has been revealed during the past decades. This network consistently includes the primary (S1) and secondary somatosensory cortices (S2), the insular cortex and the anterior cingulate cortex (ACC). These parallel organized cortical areas contribute to different dimensions of pain experience. The S1 cortex is mainly involved in sensory-discriminative aspects of pain, while the S2 cortex seems to have an important role in cognitive aspects of pain perception. The insula has been proposed to be involved in autonomic reactions to noxious stimuli and in affective aspects of pain-related learning and memory. The ACC is closely related to pain affect and may subserve the integration of general affect, cognition and response selection. Furthermore, first pain appears to be particularly related to activation of S1 whereas second pain is closely related to ACC activation.

Key words: pain perception; primary somatosensory cortex; secondary somatosensory cortex; insular cortex; anterior cingulate cortex

Einführung

In dieser Übersichtsarbeit möchten wir aktuelle Erkenntnisse zur Rolle des zerebralen Kortex bei der Verarbeitung von Schmerz zusammenfassen. Es soll dabei insbesondere auf die Beziehung zwischen der dem Schmerz eigenen Vielfalt sensorischer, affektiver und kognitiver Faktoren und den biologischen Funktionen von Schmerz auf der einen Seite und der Funktion verschiedener kortikaler Areale auf der anderen Seite eingegangen werden. Anhand der charakteristischen Symptomkonstellation eines exemplarischen klinischen Falles mit einer bildmorphologisch gut dokumentierten

ischämischen Hirnläsion werden Befunde aus anatomischen, neurophysiologischen und funktionell-bildgebenden Untersuchungen dargestellt und in die aktuellen Vorstellungen zur zentralen Schmerzverarbeitung auf systemischer Ebene integriert.

Fallbericht

Ein 57-jähriger Patient erlitt einen rechts-hemisphärischen Schlaganfall mit einer auf die die primären und sekundären somatosensorischen Kortizes umfassende Postzentralregion beschränkten Läsion (Abbildung 1). Die Untersuchung der sensiblen Fähigkeiten des Patienten zeigte ein sehr aufschlussreiches

Muster von Defiziten. Die Wahrnehmung von Berührungsreizen war am linken Arm völlig aufgehoben. Auf die üblicherweise einen nadelstichartigen, gut zu lokalisieren Schmerz hervorrufende Laserreizung hin gab der Patient jedoch an, ein deutlich unangenehmes Gefühl zu verspüren, das von einem nicht abgrenzbaren, ausgedehnten Areal irgendwo zwischen Fingerspitzen und Schulter herrühre. Der kognitiv völlig unbeeinträchtigte Patient berichtete über den Drang, diese Sensation zu meiden, war jedoch nicht in der Lage, die Qualität, Lokalisation und Intensität des Reizes näher zu beschreiben. Auch die vorgegebene Bezeichnung „Schmerz“ traf für den Patienten nicht zu. Die entsprechend den Sensationen des ersten und zweiten Schmerzes gewöhnlich bimodal verteilten Reaktionszeiten auf leicht überschwellige Schmerzreize hin zeigten bei Reizung der linken Hand eine unimodale Verteilung mit einem Verlust früher Reaktionszeiten.

Dieser Fallbericht erlaubt wesentliche Einblicke in die kortikale Repräsentation von Schmerz. Zunächst stellen die Ergebnisse einen klaren Beleg für die Beteiligung des zerebralen Kortex an der Verarbeitung von Schmerz dar. Darüber hinaus wird deutlich, dass Schmerz verschiedene, voneinander dissoziierbare sensorische, kognitive und affektive Aspekte hat. Gleichzeitig zeigt die läsionsbedingte Dissoziation der verschiedenen perzeptuellen Aspekte von Schmerz, dass deren kortikalen Substrate zumindest teilweise unabhängig voneinander organisiert sein müssen. Schließlich belegen die Reaktionszeiten, dass auch die Sensationen des ersten und zweiten Schmerzes dissoziierbar sind und sich in ihrer kortikalen Repräsentation unterscheiden müssen. Im folgenden stellen wir den aktuellen Kenntnis- und Diskussionsstand zu diesen Punkten zusammenfassend dar.

Beteiligung des Kortex an der Verarbeitung von Schmerz

Die Ergebnisse der oben geschilderten Auswirkungen einer postzentralen ischämischen Läsion auf die Schmerzwahrnehmung belegen eine Beteiligung des zerebralen Kortex an der Verarbeitung von Schmerz, die über Jahrzehnte angezweifelt wurde. So beobachtete Henry Head, dass rein kortikale Läsionen keine Veränderungen der Wahrnehmung schmerzhafter Reize verursachen (Head and Holmes 1911). Entsprechend riefen elektrische Stimulation des Kortex nur vereinzelt schmerzhaft Sensationen hervor (Penfield and Boldrey 1937). Später wurden einige

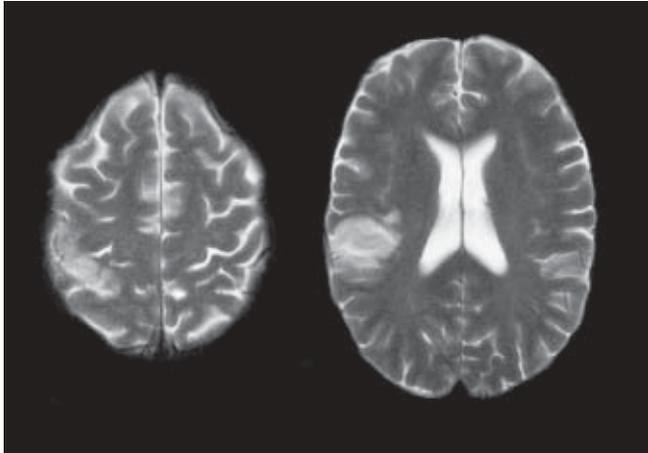


Abb. 1: Kraniale Kernspintomographie zum geschilderten Fallbeispiel. Die Abbildung zeigt eine auf die Postzentralregion beschränkte ischämische Läsion.

diesen Befunden widersprechende, jedoch in den beobachteten klinischen Defiziten höchst uneinheitliche Läsionsstudien publiziert (Kenshalo and Willis 1991). Eindeutigere Belege für eine Beteiligung des zerebralen Kortex an der Schmerzverarbeitung kamen von tierexperimentellen Studien. Anatomische Studien zeigten parallele nozizeptive Projektionen vom Thalamus zu verschiedenen kortikalen Arealen. Gleichzeitig zeigten entsprechende neurophysiologische Ableitungen schmerzverzierte neuronale Antworten in diesen Arealen. Schließlich kamen, wie in dem vorliegenden Fall, neuere Läsionsstudien an Patienten unter Verwendung hochauflösender strukturell bildgebender Verfahren wie der Computer- und Kernspintomographie und Studien der funktionellen Bildgebung mittels Photonem- und Positronenemissionstomographie (SPECT, PET) und der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) hinzu. Diese Studien zeigten erstmals auf nichtinvasivem Wege die Beteiligung verschiedenster kortikaler und subkortikaler Areale an der Schmerzverarbeitung. Diese topographischen Erkenntnisse zur kortikalen Schmerzverarbeitung wurden durch die Ergebnisse neurophysiologischer Studien mittels Magnet- und Elektroenzephalographie (MEG, EEG) um die zeitlichen Aspekte ergänzt. Überdies wurden die experimentellen Paradigmen und die psychophysische Erfassung von Schmerz verfeinert, so dass die Betrachtung einzelner Teilaspekte der Schmerzwahrnehmung möglich wurde. Neuere Stimulationsverfahren wie die in dem oben geschilderten Fall verwendete kutane Laserstimulation erlauben darüber hinaus die selektive Untersuchung des nozizeptiven Systems ohne die gleichzeitige Reizung von Berührungsaferenzen.

Aufgrund der mittels dieser technischen und methodischen Neuerungen gewonnenen Ergebnisse besteht inzwischen weitestgehende Übereinstimmung, was die essentielle Bedeutung kortikaler Areale für die Schmerzwahrnehmung angeht. Diese Areale sind vor allem die primären (S1) und sekundären somatosensorischen Kortizes (S2), der insuläre Kortex und der vordere zinguläre Kortex (ACC) (Schnitzler und Ploner 2000). Die jeweilige Bedeutung dieser Areale in der Verarbeitung von Schmerz soll weiter unten geschildert werden.

Die verschiedenen Aspekte der Schmerzwahrnehmung

In einer etablierten Sichtweise der Schmerzwahrnehmung wird zwischen sensorisch-diskriminativen, kognitiv-evaluativen und affektiv-motivationalen Komponenten der Schmerzwahrnehmung unter-

Analyze this!



NEW: The Observer 5.0
For details: www.noldus.com

Innovative tools for behavioral research

Noldus Information Technology bv
Wageningen, The Netherlands
Phone: +31-317-497677
E-mail: info@noldus.nl

Noldus Information Technology GmbH
Freiburg, Germany
Phone: +49-761-4701600
E-mail: info@noldus.de

Noldus Information Technology Inc.
Leesburg, VA, U.S.A.
Phone: +1-703-771-9440
Toll-free: 1-800-355-9541
E-mail: info@noldus.com

Scientists studying animal behavior have an increasing need for accurate quantitative data. As a behavioral neuroscientist, you need sensitive observational research tools with a maximum degree of automation. Our integrated solutions for data collection, analysis, management and visualization are today's premier tools for the study of behavior, locomotion and acoustics.

EthoVision - Video tracking system for automation of behavioral experiments
The Observer - System for collection and analysis of observational data, live or from video
UltraVox - System for automatic monitoring of ultrasonic vocalizations

Noldus
Information Technology



schieden (Melzack and Casey 1968). Im Fall des oben beschriebenen Patienten hat eine Läsion der Postzentralregion offensichtlich zu einem weitestgehenden Verlust sensorisch-diskriminativer Fähigkeiten geführt. Das Wo und Wie der wahrgenommenen Sensation kann nicht angegeben werden. Zusätzlich sind auch die kognitiv-evaluativen Fähigkeiten der Wahrnehmung eingeschränkt. Der Patient erkennt die Sensation nicht als Schmerz. Die affektiv-motivationale Komponente der Schmerzwahrnehmung ist jedoch gut erhalten. Die Sensation wird als deutlich unangenehm und meidenswert wahrgenommen. Somit hat die kortikale Läsion des Patienten zu einer Dissoziation verschiedener Aspekte der Schmerzwahrnehmung geführt. Diese Dissoziation der Schmerzwahrnehmung konnte in den letzten Jahren wiederholt auch experimentell, wie z.B. durch hypnotische Modulationen einzelner Aspekte der Wahrnehmung von Schmerz herbeigeführt werden (Rainville et al. 1997; Hofbauer et al. 2001). Die Möglichkeit einer solchen perzeptuellen Dissoziation zeigt, dass die verschiedenen Teilaspekte der Schmerzwahrnehmung wie auch ihre jeweilige kortikale Repräsentation zumindest teilweise unabhängig voneinander sein müssen. Diese Unabhängigkeit der kortikalen Repräsentationen lässt dabei auf eine überwiegend parallele Organisationsform

der kortikalen Repräsentation von Schmerz schließen. Die nachfolgend geschilderten Befunde zu der Anatomie, Physiologie und funktionellen Bedeutung der einzelnen Areale bestätigen dieses Prinzip der parallelen Organisation von Schmerz.

Der primäre somatosensorische Kortex (S1)

Der Verlust der sensorisch-diskriminativen Fähigkeiten der Schmerzwahrnehmung ist bei dem vorgestellten Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Läsion des im *Gyrus postcentralis* lokalisierten S1-Kortex zurückzuführen. Hierauf verweisen die Ergebnisse sowohl tierexperimenteller als auch humaner Studien. Einzelzellaufzeichnungen beim Tier belegen die Existenz von auf Schmerzreize reagierenden S1-Neuronen, die überwiegend in bzw. an der Grenze der zytoarchitektonischen Area 1 des S1-Kortex gefunden wurden (Kenshalo and Willis 1991; Kenshalo et al. 2000). Die Charakteristika dieser Neurone lassen sie als für sensorisch-diskriminative Leistungen prädestiniert erscheinen. Sie sind überwiegend somatotopisch angeordnet, haben kleine rezeptive Felder und ihre Aktivität korreliert mit der Dauer und Intensität des Reizes ebenso wie mit der Intensität der Schmerzwahrnehmung. Neuere Studien der funktionellen

Bildgebung und neurophysiologische Studien (Tarkka and Treede 1993; Coghill et al. 1994; Craig et al. 1996; Rainville et al. 1997; Porro et al. 1998; Coghill et al. 1999; Gelnar et al. 1999; Ploner et al. 1999; Ploner et al. 2000; Casey et al. 2001; Hofbauer et al. 2001; Timmermann et al. 2001; Chen et al. 2002; Petrovic et al. 2002; Ploner et al. 2002) zeigen ebenfalls eine Beteiligung von S1 an der menschlichen Schmerzverarbeitung. Darüber hinaus verweisen die Ergebnisse mehrerer dieser Studien auf eine spezifische Rolle von S1 für die sensorisch-diskriminativen Funktionen der Schmerzwahrnehmung, wie beispielsweise die Intensitätskodierung, hin (Hofbauer et al. 2001; Timmermann et al. 2001). So zeigte eine MEG-Studie, dass die wahrgenommene Schmerzintensität durch die Amplitude der assoziierten S1-Aktivität sehr genau abgebildet wird (Timmermann et al. 2001). Entsprechend ging in einer PET-Studie die selektive hypnotische Modulation der Schmerzintensität bei unverändertem Schmerzaffekt selektiv mit einer Blutflussänderung in S1 einher (Hofbauer et al. 2001). Auch der Zeitverlauf der Schmerzwahrnehmung wird durch den der S1-Aktivierung gut abgebildet (Porro et al. 1998; Chen et al. 2002).

Innerhalb des aus vier, zumindest teilweise hierarchisch organisierten, zytoarchitektonischen Unterarealen bestehenden S1-Kortex scheint sich die Verarbeitung von Schmerz grundlegend von der Verarbeitung von Berührung zu unterscheiden. In Übereinstimmung mit früheren anatomischen und physiologischen Studien (Iwamura 1998) zeigten MEG-Ableitungen auf Berührungsreize eine sequentielle Aktivierung dreier parietaler Quellen (Ploner et al. 2000). Der Aktivierung der Area 3b als erster Stufe der kortikalen Verarbeitung von Berührung folgten die Aktivierungen der Area 1 und des posterioren parietalen Kortex. Schmerzreize hingegen führten zu einer ausschließlichen Aktivierung der Area 1. Dies legt nahe, dass die Schmerzverarbeitung die elaborierte und hierarchische Organisation der Berührungsverarbeitung nicht vollständig teilt. Erwägt man die unterschiedlichen biologischen Funktionen beider Sensationen, so erscheint dieser Unterschied durchaus sinnvoll. So erfordert Schmerz eher eine rasche motorische Reaktion auf den schädigenden Reiz als eine verfeinerte diskriminative Leistung, wie sie für die Wahrnehmung von Berührung essentiell ist.

Trotz dieser zunehmend klaren und konsistenten Befunde bleibt die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse früherer Läsions- und Bildgebungsstudien bezüglich einer Bedeu-

Exkurs

Das nozizeptive System

Die vom peripheren Rezeptor bis zum zerebralen Kortex mit der Verarbeitung schmerzhafter Reize befassten neuronalen Strukturen werden als nozizeptives System zusammengefasst. Das erste, periphere Neuron des nozizeptiven Systems ist mit spezifisch auf potentiell schädigende Reize reagierenden Rezeptoren, den Nozizeptoren, ausgestattet. Als afferente Fasern dienen diesen Nozizeptoren dünne markhaltige Ad- und marklose C-Fasern mit jeweils unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten, die an Neuronen des Hinterhorns im Rückenmark enden (Raja et al. 1999). Die gleichzeitige Aktivierung der beiden unterschiedlich schnell leitenden Fasertypen führt dabei zu dem Phänomen, dass einzelne schmerzhaft Reize zwei zeitlich aufeinanderfolgende, qualitativ unterschiedliche, als erster Schmerz und zweiter Schmerz bezeichnete Sensationen hervorrufen. Die zweiten,

spinalen Neurone des nozizeptiven Systems finden sich in den oberflächlichen (Lamina I) und tieferen Schichten (Lamina V) des Hinterhorns. Ihre Axone kreuzen die Mittellinie innerhalb von ein bis zwei Rückenmarkssegmenten und steigen im *Tractus spinothalamicus* (STT) auf. Dabei finden sich die Axone der Lamina I-Neurone überwiegend im lateralen STT und projizieren zu medialen Thalamuskernen, während im anterioren STT die überwiegende Anzahl der Axone von Neuronen der Lamina V stammen und zu lateralen Thalamuskernen projizieren (Craig und Dostrovsky 1999). Die dritten, thalamischen Neurone des nozizeptiven Systems projizieren dann aus den jeweiligen Thalamuskernen zu verschiedenen, weit verteilten kortikalen Arealen. Das nozizeptive System besteht somit aus verschiedenen, teilweise voneinander unabhängigen Bahnen, die parallel vom Hinterhorn des Rückenmarks zum Kortex aufsteigen. Diese aufsteigenden Bahnen des nozizeptiven Systems unterliegen auf allen Ebenen dem modulierenden Einfluss absteigender Bahnen.



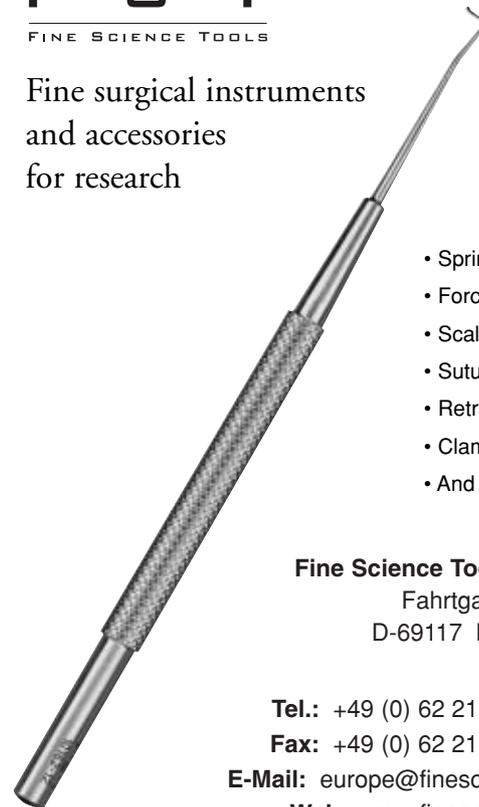
tion von S1 für die Schmerzempfindung bemerkenswert. Dies mag zum Teil auf ein Nebeneinander von schmerzempfindlicher Exzitatorik und Inhibition innerhalb von S1 zurückzuführen sein (Bushnell et al. 1999). Inhibitorische Effekte wurden dabei teils in direkter Verbindung mit, teils auch zeitlich und räumlich fern von exzitatorischen Effekten beobachtet. Es wurde propagiert, dass schmerzempfindliche inhibitorische Effekte die S1-Aktivitätsressourcen für die Schmerzempfindung optimieren, was gleichzeitig zu einer Beeinträchtigung der Wahrnehmung von Berührungseizen führen kann (Apkarian et al. 1994). Gleichzeitig mögen Neurone, die eine Inhibition auf schmerzhafte Reize hin zeigen und nicht die Intensität oder Lokalisation der Schmerzreize kodieren an der kognitiven Modulation von S1-Aktivität und Schmerzempfindung beteiligt sein (Bushnell et al. 1999).

Der sekundäre somatosensorische Kortex (S2)

Die in dem Fallbericht beschriebene Unfähigkeit des Erkennens von Schmerz und somit die Beeinträchtigung der kognitiv-evaluativen Komponente der Schmerzempfindung steht wahrscheinlich mit der Läsion des im parietalen Operkulum lokalisierten sekundären somatosensorischen Kortex in Verbindung. Die Beteiligung dieses Areals an der Verarbeitung von Schmerz ist weitestgehend unstrittig. So gehören schmerzempfindliche Aktivierungen des S2-Kortex beider Hemisphären zu den konsistentesten Befunden in MEG- (Ploner et al. 1999; Ploner et al. 2000; Timmermann et al. 2001; Ploner et al. 2002) und EEG-Studien (Tarkka and Treede 1993; Spiegel et al. 1996) sowie intrakraniellen Ableitungen (Lenz et al. 1998; Frot and Mauguière 2003; Vogel et al. 2003) und funktionell bildgebenden Untersuchungen (Coghill et al. 1994; Craig et al. 1996; Rainville et al. 1997; Davis et al. 1998; Coghill et al. 1999; Gelnar et al. 1999; Casey et al. 2001; Chen et al. 2002). Anatomische Studien zeigen, dass schmerzbezogene Information S2 über einen lateralen Thalamuskern, den *Nucleus ventralis posterior inferior* (VPI) erreicht (Friedman and Murray 1986; Stevens et al. 1993; Disbrow et al. 2002). Beachtet man, dass die nozizeptiven Projektionen zu S1 überwiegend aus dem *Nucleus ventralis posterolateralis* (VPL) stammen (Kenshalo et al. 1980; Gingold et al. 1991) und zieht man Unterschiede der spinalen Afferenzen und Antwortcharakteristika der beiden Thalamuskern in Erwägung (Apkarian und Hodge 1989; Apkarian und Shi 1994), so scheint eine anatomische und funktionelle Abgrenzung nozizeptiver Pfade vom Rückenmark zu S1 und zu S2 zu bestehen. Es zeigt sich so ein mögliches anatomisches Korrelat des oben erwähnten Prinzips der parallelen Organisation der Schmerzverarbeitung. Die zeitlichen Abläufe schmerzempfindlicher Aktivierungen von S1 und S2 beim Menschen bestätigen dies auf physiologischer Ebene. In einer MEG-Studie konnten simultane Aktivierungen von S1 und S2 auf Schmerzreize hin gezeigt werden (Ploner et al. 1999). Dies steht im Gegensatz zu der sequentiellen Aktivierung beider Areale auf Berührungseizen hin, die eine serielle Organisation von S1 und S2 in der Berührungsverarbeitung widerspiegelt (Iwamura 1998). Dieser grundlegende Unterschied zwischen der Verarbeitung beider Modalitäten lässt sich auch an dem Fallbeispiel erkennen. Die Läsion von S1, der ersten kortikalen Stufe einer Kaskade der Berührungsverarbeitung, führt zu einer völligen Aufhebung der Berührungswahrnehmung. Die parallel organisierte Schmerzempfindung hingegen ist zwar eingeschränkt, jedoch nicht aufgehoben. Bemerkenswert ist, dass der parallele Verarbeitungsmodus der menschlichen Schmerzverarbeitung der generellen Organisationsform beider Areale bei niederen Primaten und Nicht-Primaten entspricht (Garraghty et al. 1991; Turman et al. 1992). Offen-

F · S · T
FINE SCIENCE TOOLS

Fine surgical instruments
and accessories
for research



- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more

Fine Science Tools GmbH
Fahrtgasse 7 - 13
D-69117 Heidelberg
Germany

Tel.: +49 (0) 62 21 / 90 50 50

Fax: +49 (0) 62 21 / 60 00 01

E-Mail: europe@finescience.com

Web: www.finescience.com

Glaskapillaren zur Herstellung von

Mikroelektroden, Mikropipetten, Patch-Pipetten, etc.



Direkt vom Hersteller:

glas für
wissenschaft
labor
industrie
technik

hilgenberg

In allen Längen lieferbar...

auch mit feurpolierten Enden ...

... aus Borosilicat-, Soda-, Quarz- und Bleiglas

Verschiedene Formen:

- rund, eckig
- multibarrel
- Theta, Filament
- 2-Loch, 4-Loch
- usw.

Verschiedene Wandstärken:

- super dünn
- dünn
- normal
- dick
- sehr dick ...



Neu:

Spezialnadeln ab 70 µm Durchmesser,
zum Befüllen von Mikroelektroden und
Mikropipetten!

Hilgenberg GmbH, Strauchgraben 2, D - 34323 Malsfeld
Tel. ++49 (0) 5661 7303 0 Fax ++49 (0) 5661 7303 11
Email info@hilgenberg-gmbh.de Internet: www.hilgenberg-gmbh.de



sichtlich ist dieses basale parallele kortikale Organisationsschema bei der menschlichen Schmerzverarbeitung erhalten geblieben, während es sich in der Verarbeitung von Berührung zu einem seriellen Verarbeitungsmodus fortentwickelte. Wie bereits beim Vergleich der Verarbeitung beider Modalitäten innerhalb des S1-Kortex ist dies möglicherweise ein weiterer Ausdruck einer geringeren Bedeutung verfeinerter diskriminativer Fähigkeiten in der Wahrnehmung von Schmerz. Stattdessen könnte der Erhalt des direkten thalamischen Zuganges zu S2 auf eine besondere Bedeutung dieses Areals in der Schmerzverarbeitung verweisen.

Bezüglich der funktionellen Bedeutung von S2 für die Schmerzverarbeitung sind die Antwortcharakteristika nozizeptiver Neurone in S2 mit großen, bilateralen rezeptiven Feldern, die Stimulusintensität nicht kodierenden Feuerraten und teils multimodalen Eigenschaften (Whitsel et al. 1969; Robinson and Burton 1980; Dong et al. 1989; Dong et al. 1994) gut mit einer Bedeutung für kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung vereinbar. Auch das Antwortverhalten des S2-Kortex auf verschiedene Schmerzintensitäten hin weist auf eine solche Funktion. Wie MEG-Ableitungen zeigen, bildet die Aktivierungsstärke von S2 die wahrgenommene Schmerzintensität nicht derart genau ab, wie dies in S1 geschieht, sondern unterliegt eher einem Alles-oder-Nichts-Prinzip (Timmermann et al. 2001). Dies könnte auf eine Bedeutung von S2 für das Erkennen von Schmerzreizen hinweisen, die im vorliegenden Fallbeispiel nach Läsion von S2 gestört ist. Eine ähnliche Funktion scheint auch in der taktilen Modalität zu bestehen, da Patienten mit Läsionen in der S2-Region auch Defizite in der taktilen Erkennung von Objekten zeigen (Caselli 1993). Weitere Hinweise auf die Bedeutung von S2 für kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung sind aus den efferenten Verbindungen dieses Areals abzuleiten. S2 projiziert über die Insel zu den limbischen Strukturen des medialen Temporallappens (Friedman et al. 1986). Diese kortikolimbischen Projektionen wurden mit dem taktilen Lernen und Gedächtnis in Verbindung gebracht (Mishkin 1979; Friedman et al. 1986). Entsprechend könnte S2 eine Schlüsselrolle in der Weitergabe nozizeptiver Information zu den temporalen limbischen Arealen und somit bei schmerzbezogenen Lern- und Gedächtnisvorgängen haben (Dong et al. 1989; Lenz et al. 1997).

Diese Hinweise auf die Funktion von S2 in der Schmerzverarbeitung bedürfen jedoch weiterer experimenteller Bestätigung. Zudem bleibt bisher ungeklärt, warum im Ver-

gleich zu den konsistenten und schmerzbezogenen S2-Aktivierungen in humanen Studien in tierexperimentellen Untersuchungen nur verhältnismäßig wenige nozizeptive S2-Neurone gefunden werden. Auch bleibt zu klären, wie die geschilderten Befunde neueren Ergebnissen zuzuordnen sind, dass das hier als S2 bezeichnete Areal anatomisch und funktionell nicht einheitlich ist, sondern aus mindestens zwei verschiedenen Arealen besteht (Disbrow et al. 2000).

Der insuläre Kortex

Bis vor kurzem waren Belege für eine Beteiligung des Inselkortex an der Schmerzverarbeitung rar. Dies hat sich während des letzten Jahrzehnts entscheidend verändert. Studien der funktionellen Bildgebung zeigten übereinstimmend schmerzassoziierte Aktivierungen der Insel (Coghill et al. 1994; Craig et al. 1996; Rainville et al. 1997; Davis et al. 1998; Coghill et al. 1999; Gelnar et al. 1999; Tolle et al. 1999; Casey et al. 2001), die zuletzt durch intrakranielle Ableitungen und Stimulationen beim Menschen ergänzt wurden (Ostrowsky et al. 2002; Frot and Mauguière 2003). Durch diese Ergebnisse angeregte tierexperimentelle Studien bestätigten die Existenz nozizeptiver Neurone mit großen rezeptiven Feldern und multimodalen, teils auch auf viszerale Reize reagierenden Antworteigenschaften in der Insel (Robinson and Burton 1980; Dostrovsky und Craig 1996; Hanamori et al. 1998; Ito 1998; Zhang et al. 1999). Eine Beteiligung der Insel an der Verarbeitung von Schmerz ist somit nicht mehr anzuzweifeln.

Überlegungen zur funktionellen Bedeutung der Insel bei der Schmerzverarbeitung stützen sich bisher vorwiegend auf indirekte Hinweise. Die Insel besteht aus anatomisch und funktionell verschiedenen Arealen (Mesulam und Mufson 1985; Augustine 1996). Thalamische und kortikale Konnektivität ebenso wie Ergebnisse physiologischer Studien legen nahe, dass die hinteren Anteile der Insel hauptsächlich mit auditorischen, visuellen und somatosensorischen Funktionen behaftet sind, wohingegen die vorderen Anteile vorwiegend mit limbischen, olfaktorischen, gustatorischen und viszeroautonomen Funktionen befasst sind (Mesulam und Mufson 1985; Augustine 1996). Allgemeiner formuliert wird in der vorderen Insel vorwiegend intrapersonale Information und in der hinteren Insel vorwiegend extrapersonale Information verarbeitet. Studien der funktionellen Bildgebung zeigten nun, dass schmerzbezogene Aktivierungen sowohl in den vorderen als auch in den hinteren Antei-

len der Insel zu finden sind (Coghill et al. 1994; Craig et al. 1996; Derbyshire et al. 1997; Rainville et al. 1997; Davis et al. 1998; Coghill et al. 1999; Gelnar et al. 1999; Tolle et al. 1999; Casey et al. 2001). Dies mag den weitreichenden Charakter der Sensation Schmerz widerspiegeln. So ist Schmerz gleichzeitig eine Information über einen die physische Unversehrtheit bedrohenden Reiz der Außenwelt wie auch über den Zustand des Organismus selber. Diese Auffassung von Schmerz als ein Teil der auch als Interozeption bezeichneten Wahrnehmung des physiologischen Gesamtzustandes des Körpers steht im Mittelpunkt eines in den letzten Jahren beschriebenen Modells der anatomischen und physiologischen Repräsentation interozeptiver Information, wozu auch Temperatur, Hunger, Durst und Juckreiz gezählt werden (Craig 2003). In diesem Modell wird die Existenz eines von der Peripherie über die Lamina I des Hinterhorns, den posterioren Anteil des ventromedialen Thalamuskerns (VMpo) bis hin zum insulären Kortex reichenden, eigens der Interozeption gewidmeten neuralen Systems postuliert. Eine zunehmende Zahl verschiedenster Befunde stützt dieses Modell, das ein Bild der Interozeption als eigener Sinn entstehen lässt. Die zentrale Bedeutung, die hierbei dem insulären Kortex beigemessen wird, erscheint durchaus plausibel, bedarf jedoch sicher weiterer experimenteller Bestätigung. Festzuhalten bleibt jedoch, dass die weit verteilten kortikalen und thalamischen Verbindungen der Insel zu Regionen, die mit allen sensorischen Modalitäten und autonomen und limbischen Funktionen befasst sind, eine supramodale, integrative Funktion der Insel nahelegen, die angemessenen, insbesondere autonomen Antworten auf Reize der Außenwelt der Innenwelt des Körpers einschließlich des Schmerzes zugrundeliegt. Zudem erhält die Insel Afferenzen von S2 und projiziert zu gedächtnisrelevanten Arealen des medialen Temporallappens, weswegen eine Beteiligung der Insel am taktilen und schmerzbezogenen Lernen und Gedächtnis propagiert wurde (Mesulam und Mufson 1985; Friedman et al. 1986; Lenz et al. 1997; Shi and Cassell 1998). Die Insel mag somit schmerzbezogene Information aus S2 und Thalamus mit exterozeptiver Information über die Außenwelt und interozeptiver Information integrieren. Diese integrierte Information mag der Steuerung autonomer Funktionen dienen, kann zu den limbischen Strukturen des Temporallappens weitergeleitet werden und mag einer einheitlichen Selbstwahrnehmung des Körpers in der rechten vorderen Insel zugrunde liegen (Craig 2003).

Der vordere zinguläre Kortex (ACC)

Bei dem oben beschriebenen Fallbeispiel war die affektiv-motivationale Komponente des Schmerzes erhalten geblieben. Tierexperimentelle und humane Befunde legen nahe, dies mit dem Erhalt des ACC als Teil des limbischen Systems in Verbindung zu bringen.

Die Beteiligung des ACC an der Repräsentation von Schmerz wird durch eine Vielzahl von Studien belegt. In Einzelzellableitungen und Mikrostimulationen beim Menschen (Hutchison et al. 1999) konnte in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Daten (Sikes und Vogt 1992; Yamamura et al. 1996; Koyama et al. 1998) direkt die Existenz nozizeptiver Neurone mit großen und bilateralen rezeptiven Feldern nachgewiesen werden. Entsprechend konnten in bildgebenden Studien (Coghill et al. 1994; Craig et al. 1996; Vogt et al. 1996; Davis et al. 1997; Rainville et al. 1997; Derbyshire et al. 1998; Porro et al. 1998; Coghill et al. 1999; Gelnar et al. 1999; Tolle et al. 1999; Casey et al. 2001) und extra- (Tarkka and Treede 1993) und intrakraniellen (Lenz et al. 1998) neurophysiologischen Ableitungen konsistent schmerzevozierte ACC-Aktivierungen gezeigt werden. Diese Aktivierungen werden dabei hauptsächlich über mediale Thalamuskern vermittelt (Vogt et al. 1987; Sikes und Vogt 1992), die wiederum Afferenzen aus dem *Tractus spinothalamicus* (STT) erhalten (Dong et al. 1978).

Erste Hinweise auf die funktionelle Bedeutung des ACC gaben Läsionsstudien. So wurde nach chirurgischer Läsion des zingulären Kortex oder der umgebenden weißen Substanz eine Verminderung des Schmerzaffektes und des Vermeidungsverhaltens auf Schmerzreize beobachtet (Foltz und White 1962; Hurt und Ballantine 1974). Solche Effekte wurden auch in tierexperimentellen Studien beobachtet (Vaccharino und Melzack 1989; Johansen et al. 2001). Zusätzlich konnte eine hohe Dichte an Opioidrezeptoren im ACC gezeigt werden (Jones et al. 1991). In den letzten Jahren konnten dann auch überzeugende experimentelle Belege für eine Kodierung des Schmerzaffektes im ACC erhoben werden. Mittels Hypnose gelang eine selektive Modulation des Schmerzaffektes ohne Veränderung der Intensität der Schmerzempfindung, die in PET-Messungen direkt mit Blutflussänderungen im ACC, nicht jedoch in anderen Kortexarealen korrelierte (Rainville et al. 1997). Auch die Beladung von Opioidrezeptoren im ACC korrelierte selektiv mit Änderungen des Schmerzaffektes (Zubieta et al. 2001).

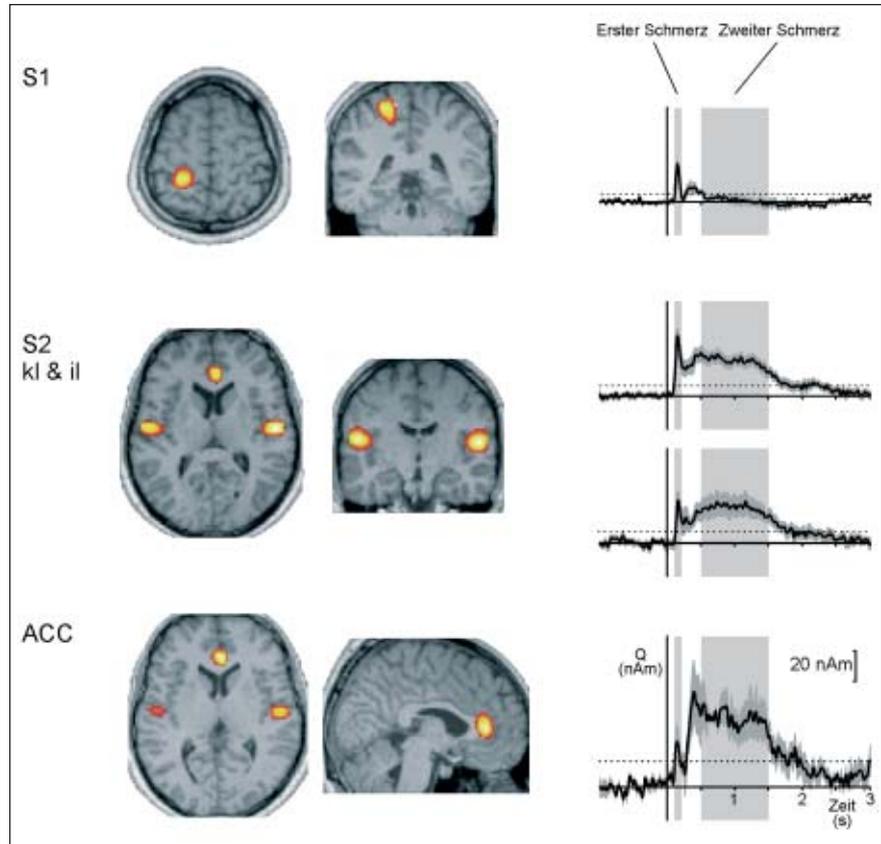


Abb. 2: Magnetenzecephalographisch bestimmte Lokalisationen und Zeitverläufe kortikaler Aktivierungen auf einzelne Schmerzreize hin. Grau hinterlegt sind die Zeiträume der Wahrnehmungen ersten und zweiten Schmerzes. Die Zeitverläufe zeigen, dass erster Schmerz insbesondere mit der Aktivierung von S1 assoziiert ist, während zweiter Schmerz vor allem mit der Aktivierung des ACC einhergeht. Beide Sensationen sind mit der Aktivierung von S2 verbunden.

Gleichzeitig erscheint eine Bedeutung des ACC für die Modulation von Schmerz wahrscheinlich, da eine Placebo-induzierte Analgesie mit Aktivierung des ACC einhergeht (Petrovic et al. 2002).

Über die Bedeutung in der Wahrnehmung von Schmerz hinaus ist der ACC jedoch ein höchst heterogenes, an verschiedenen kognitiven, aufmerksamkeitsbezogenen und motorischen Leistungen beteiligtes Areal (Bush et al. 2000; Paus 2001). Grundsätzlich ist es daher möglich, dass schmerzevozierte Aktivierungen des ACC unspezifische, wie beispielsweise aufmerksamkeitsbezogene Effekte widerspiegeln. Dies erscheint jedoch eher unwahrscheinlich, da schmerz- und aufmerksamkeitsbezogene ACC-Aktivierungen in ihrer Lokalisation nicht übereinstimmen (Davis et al. 1997; Derbyshire et al. 1998). Vielmehr scheint Schmerz mehrere Foci innerhalb des ACC zu aktivieren, deren unterschiedliches Verhalten auf Änderungen der Schmerzintensität verschiedene funktionelle Bedeutungen der ACC-Aktivierungen

nahelegen (Vogt et al. 1996; Derbyshire et al. 1998; Tolle et al. 1999; Buchel et al. 2002). Dies und die räumliche Nähe der nozizeptiven, motorischen und kognitiven Regionen des ACC erlauben möglicherweise die direkte Umsetzung von durch Schmerzaffekt motivierten, kognitiv modulierten motorischen Reaktionen.

Erster und zweiter Schmerz

Erster und zweiter Schmerz sind das der Schmerzwahrnehmung eigene Phänomen, dass einzelne schmerzhafte Reize zwei zeitlich aufeinanderfolgende, qualitativ unterschiedliche Sensationen hervorrufen (Lewis und Pochin 1937; Bishop und Landau 1958). Die periphere anatomische Grundlage dieses Phänomens ist die gleichzeitige Aktivierung der Ad- und C-Fasern mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten. Der erste Schmerz ist kurz, eher stechend und kann gut lokalisiert werden, während der zweite Schmerz länger anhaltend, brennend und



von eher diffuser Lokalisation ist. Die biologische Funktion und die unterschiedlichen kortikalen Korrelate beider Sensationen sind bisher kaum bekannt. Der geschilderte Fallbericht gibt hier erste Hinweise. Die Läsion der S1- und S2-Kortizes führte zu einem Verlust früher Reaktionszeiten auf ersten Schmerz. Somit scheinen die S1- und S2-Kortizes wesentlich für die Sensation des ersten Schmerzes zu sein. Späte Reaktionszeiten auf den zweiten Schmerz hin blieben jedoch erhalten. Die Sensation des zweiten Schmerzes scheint somit zumindest teilweise von der Integrität dieser Kortexareale unabhängig. Dieser Befund konnte zuletzt experimentell ergänzt werden. In einer MEG-Studie wurden die Zeitverläufe der Wahrnehmung ersten und zweiten Schmerzes und der assoziierten kortikalen Aktivierungen erstmals direkt beschrieben (Abbildung 2) (Ploner et al. 2002). Die Ergebnisse zeigen, dass der erste Schmerz insbesondere mit der Aktivierung von S1 assoziiert ist, während der zweite Schmerz vor allem mit der Aktivierung des ACC einhergeht. Beide Sensationen waren mit der Aktivierung der bilateralen S2-Kortizes assoziiert. Dies entspricht gut den unterschiedlichen perzeptuellen Charakteristika beider Sensationen und spiegelt möglicherweise die unterschiedlichen biologischen Funktionen beider Sensationen wider. Der erste Schmerz signalisiert Bedrohung und liefert die für eine sofortige motorische Reaktion erforderliche sensorische Information, während der zweite Schmerz länger anhaltende Aufmerksamkeit und Verhaltensmuster zur Eingrenzung des Schadens und zur Optimierung des Heilungsprozesses motiviert. Im vereinfachten Rückgriff auf die oben beschriebene extero- und interozeptiven Eigenschaften der Schmerzwahrnehmung mag der erste Schmerz somit eher den exterozeptiven Charakter und der zweite Schmerz eher den interozeptiven Charakter der Schmerzwahrnehmung repräsentieren.

Zusammenfassung

Als Zusammenfassung der geschilderten Beziehungen zwischen Funktion und Struktur in einem überwiegend parallel organisierten kortikalen System der Schmerzverarbeitung soll folgendes Schema dienen (Abbildung 3).

Literatur

Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Hofbauer, R.K., Ha, B., Chen, J., Carrier, B. (1999): Pain perception: is there a role for primary somatosen-

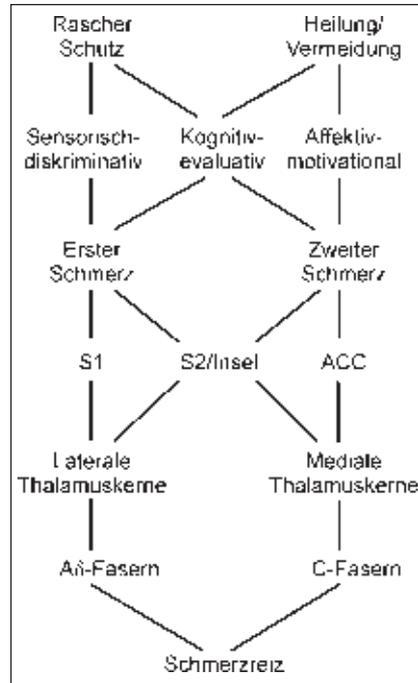


Abb. 3: Schematische Zusammenfassung der Beziehungen zwischen Funktion und Struktur des nozizeptiven Systems.

- sory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 7705-9
- Craig, A.D. (2003): Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 26: 1-30
- Hutchison, W.D., Davis, K.D., Lozano, A.M., Tasker, R.R., Dostrovsky, J.O. (1999): Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2: 403-5
- Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., Schnitzler, A. (2002): Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 12444-8
- Schnitzler, A., Ploner M. (2000): Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* 17: 592-603

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagungen

Die Arbeiten der Autoren wurden unterstützt von der DFG, der VolkswagenStiftung und der Ute-Huneke-Stiftung.

Kurzbiographien

Markus Ploner: geboren 1970. Studium der Medizin in Köln und Wien. Promotion im Jahre 1998 an der Universität zu Köln. Seit 1998 AiP und wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Schwer-

punkte der wissenschaftlichen Arbeit in der MEG-Arbeitsgruppe sind die kortikale Repräsentationen von Schmerz und Berührung.

Alfons Schnitzler: 1979-1986 Studium der Medizin in Aachen, Kiel und Cambridge/UK, Promotion am Physiologischen Institut der Universität Kiel. 1988-1991 Facharzt Ausbildung an der Psychiatrischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 1991-1996 Ausbildung in Neurologie und klinischer Neurophysiologie an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 1994/95 Gastwissenschaftler an der Brain Research Unit Helsinki (Labor für Magnetenzephalographie). 1996 Aufbau und seither Leitung des MEG Labors an der Neurologischen Klinik. 1998 Habilitation. Seit 1998 Oberarzt und Leiter einer von der VolkswagenStiftung geförderten wissenschaftlichen Nachwuchsgruppe an der Neurologischen Klinik. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Systemneurophysiologie und Pathophysiologie sensorischer und motorischer Hirnareale, Bedeutung neuronaler Synchronisation für sensomotorische und kognitive Hirnfunktionen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Alfons Schnitzler
 Neurologische Klinik
 Heinrich-Heine-Universität
 Moorenstr. 5
 D-40225 Düsseldorf
 Tel.: ++ 49 (0) 211 811 7893
 Fax: ++ 49 (0) 211 811 9032
 e-mail: schnitza@uni-duesseldorf.de

Neurotransmitterfreisetzung an chemischen Synapsen: Zusammenbau und molekulare Organisation der aktiven Zone

Thomas Dresbach, Wilko D. Altmann und Eckart D. Gundelfinger

Zusammenfassung

Chemische Synapsen sind Schlüsselstrukturen der Kommunikation zwischen Nervenzellen. An ihnen werden von der präsynaptischen Zelle chemische Botenstoffe – Neurotransmitter – freigesetzt, die von einem postsynaptischen Detektionsapparat aufgespürt und in intrazellulär verständliche Signale übersetzt werden. Neurotransmitter sind in kleinen membranumhüllten Containern – den synaptischen Vesikeln – in der Präsynapse gespeichert und werden nach elektrischer Stimulation an einer genau definierten Stelle der präsynaptischen Membran – der aktiven Zone – ausgeschüttet. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die aktuellen Fortschritte bei der Erforschung der molekularen Struktur der aktiven Zone und ihres Zusammenbaus während der synaptischen Verschaltung der Nervenzellen. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von neuen Proteinen entdeckt, die spezifisch an der aktiven Zone angelagert werden und dort eine Art Matrix, die Cytomatrix an der aktiven Zone (CAZ), bilden. Sie tragen Namen wie Bassoon (Fagott), Piccolo/Aczonin, RIM oder Munc13. Neben einer strukturgebenden Funktion scheinen diese Proteine an der Organisation der verschiedenen Schritte der Transmitterausschüttung beteiligt zu sein. Zudem konnten Bassoon und Piccolo als Sonden eingesetzt werden, um den Zusammenbau der aktiven Zone zu verfolgen. So lassen jüngste Untersuchungen vermuten, dass die Bausteine der CAZ nicht wie ursprünglich angenommen Stück für Stück zur Präsynapse transportiert werden, sondern dass die Zelle hier das Prinzip 'Fertighaus' anwendet, das heißt, dass die aktive Zone teilweise bereits innerhalb der Zelle zusammengesetzt und dann aus diesen vorgefertigten Teilen an der Synapse montiert wird. Damit lässt sich prinzipiell auch verstehen, warum neue Synapsen innerhalb von wenigen Minuten gebildet werden können.

Abstract

Neurotransmitter release from chemical synapses: assembly and molecular organization of the active zone.

Chemical synapses are key structures for communication between nerve cells. At these specialized cell-cell contact sites, the presynaptic cell releases chemical messengers – neurotransmitters – that are detected by a postsynaptic neuroreception apparatus and translated into an intracellular readout. Neurotransmitter is stored in the presynapse in small membrane-bounded containers – synaptic vesicles – and is released at a defined area of the presynaptic membrane, the active zone, in response to incoming electrical signals. This article surveys recent progress in studying the molecular structure of the active zone and its assembly when new synapses are formed during brain development. During recent years a series of new proteins bearing names such as Bassoon, Piccolo/Aczonin, RIM or Munc13 were discovered, which are specifically assembled at the active zone forming a matrix of cytoskeletal proteins – the cytomatrix at the active zone (CAZ). In addition to their structural function these proteins seem to be involved in organizing the various steps of neurotransmitter release. Moreover, Bassoon and Piccolo have been successfully used as probes to study the assembly of the active zone. These studies indicate that the active zone is preassembled inside the cell and then, like a prefabricated house, is transported on precursor vesicles and mounted at newly formed or growing synapses. This way of active zone assembly may explain why new synaptic contacts between neurons can be established within minutes.

Key words: Axon terminal; neurotransmitter release; active zone transport vesicle hypothesis; synapse formation; synaptic vesicle

Die chemische Synapse

Das Gehirn erlaubt uns zu denken, zu lernen und zu vergessen, kurz: es stattet uns mit erstaunlichen kognitiven Fähigkeiten aus. Zur Gewährleistung dieser Fähigkeiten müssen im Gehirn während der Entwicklung schätzungsweise 100 Milliarden Nervenzellen über durchschnittlich jeweils 10.000 spezifische Kontaktstellen – sogenannte Synapsen – (also insgesamt ca. 10^{15} Synapsen) miteinander verdrahtet werden. Später, im verschalteten Gehirn beruht dann ein Großteil der Informationsverarbeitung auf der Veränderlichkeit – der Plastizität – von Synapsen. Es können neue synaptische Kontakte geknüpft werden, alte können eliminiert werden und einzelne Synapsen können ihre Übertragungsstärke gebrauchsbabhängig ändern. Angesichts der Bedeutung der Synapsen ist die Beantwortung von Fragen nach der Entstehung von Synapsen im sich entwickelnden Gehirn und nach ihrer Funktionsweise im ausgereiften Nervensystem entscheidend für das Verständnis der Funktion unseres Gehirns.

Chemische Synapsen sind asymmetrische Zell-Zell-Kontakte. An ihnen wird von der präsynaptischen Zelle ein Botenstoff (Neurotransmitter) freigesetzt, der von der postsynaptischen Zelle mit Hilfe eines ausgefeilten Rezeptorapparates detektiert werden kann. Die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt erfolgt aus membranumschlossenen Containern, den synaptischen Vesikeln, als Antwort auf ein in der Präsynapse einlaufendes elektrisches Signal – das Aktionspotential (Abb. 1B). Dabei wird die Fusion der synaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Plasmamembran durch einströmende Kalziumionen eingeleitet. Der freigesetzte Transmitter diffundiert nun durch den synaptischen Spalt, bindet an seine postsynaptischen Rezeptoren und kann dort je nach Art des Transmitters und Rezeptortyps erregende, hemmende oder modulierende postsynaptische Antworten auslösen. Die Ausschüttung von Transmittern erfolgt durch einen als Exocytose bezeichneten Prozess ausschließlich an einem begrenzten Teil der präsynaptischen Plasmamembran, welcher der postsynaptischen Rezeptionsmaschine genau gegenüberliegt. Man nennt diesen präsynaptischen Membranabschnitt die aktive Zone.

Im Elektronenmikroskop (EM) sind im Bereich der synaptischen Kontaktstelle auf beiden Seiten elektronendichte Strukturen zu erkennen, die sich an die präsynaptische bzw. an die postsynaptische Zellmembran anlagern (Abb. 1). Vor allem bei erregen-

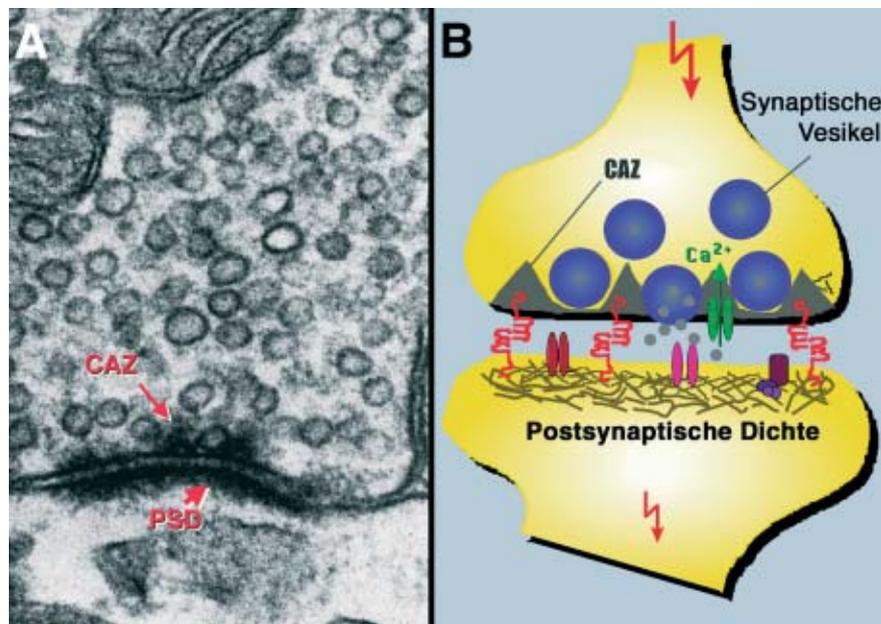


Abb. 1: Die chemische Synapse. A) Elektronenoptische Aufnahme einer erregenden synaptischen Verbindung. Die den beiden synaptischen Membranen anliegenden elektrodichten Cytomatrixen, die präsynaptische Cytomatrix an der aktiven Zone (CAZ) und die postsynaptische Dichte (PSD), sind deutlich sichtbar. Die Aufnahme wurde freundlicherweise von Prof. John E. Heuser, St. Louis, USA zur Verfügung gestellt. B) Schematische Darstellung einer synaptischen Verbindung. Wichtige Elemente sind präsynaptische Kalziumkanäle, Zelladhäsionsmoleküle in beiden synaptischen Membranen, die die synaptische Verknüpfung zusammenhalten, sowie verschiedene postsynaptische Neurotransmitterrezeptoren, die entweder ionotrop (also einen eigenen Ionenkanal besitzen) oder metabotrop (also an trimere G-Proteine gekoppelt) sein können. Ein ankommendes Aktionspotential führt zum Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Präsynapse und nachfolgend zur Ausschüttung von Neurotransmitter aus synaptischen Vesikeln. Der Transmitter wird von den verschiedenen in der PSD verankerten Neurotransmitterrezeptoren detektiert und löst eine entsprechende postsynaptische Antwort aus.

den Synapsen des Gehirns, die Glutamat als hauptsächlichen Neurotransmitter benutzen, ist die postsynaptische Membranverdickung – man nennt sie hier postsynaptische Dichte oder PSD – besonders ausgeprägt. Sie enthält neben den verschiedenen Typen von Glutamatrezeptoren eine Reihe von Zelladhäsionsmolekülen, die für den Zusammenhalt der synaptischen Verknüpfung verantwortlich sind. Außerdem beinhaltet sie Enzyme und regulatorische Komponenten des postsynaptischen Signaltransduktionsapparates sowie verschiedene Adaptorproteine, die für die Rekrutierung und richtige Anordnung der anderen PSD-Komponenten zuständig sind und diese mit dem Aktin-Cytoskelett verknüpfen (Gundelfinger und tom Dieck 2000; tom Dieck und Gundelfinger 2000). Die präsynaptische Membranverdickung nennt man präsynaptisches Gitter oder Cytomatrix an der aktiven Zone (kurz: CAZ). Sie definiert den Ort der Transmitterausschüttung, dient der Organisation der Freisetzungsmaschinerie und koordiniert vermutlich auch die Rückholung und Regenera-

tion der synaptischen Vesikel nach erfolgter Transmitterfreisetzung (Dresbach et al. 2001; Gundelfinger et al. 2003). Im Rahmen dieses Artikels wollen wir aktuelle Erkenntnisse und Konzepte zur Funktion, zur molekularen Organisation und zur Entstehung der aktiven Zone während der Synapsenbildung (Synaptogenese) diskutieren, die in den letzten Jahren in unserem und einer Reihe von weiteren Labors entstanden sind.

Die aktive Zone

Der Freisetzung von Neurotransmittern aus synaptischen Vesikeln liegt ein komplexer Kreislauf von Membrantransportprozessen zugrunde – der Synaptische-Vesikel-Zyklus (Südhof 1995). Transmittergefüllte Vesikel werden zunächst an die präsynaptische Membran angedockt und müssen dann einen Reifungsprozess (das *priming*) durchlaufen bevor sie fusionsbereit sind, das heißt, auf ein Ca^{2+} -Signal hin mit der präsynaptischen Membran verschmelzen können. Danach muss die Vesikelmembran sofort wie-

der in die Zelle zurückgeholt werden. Dies geschieht durch einen Prozess, der Endocytose genannt wird. Nach erfolgter Endocytose können die Vesikel regeneriert und wieder mit Transmitter gefüllt werden. Sie stehen dann für einen neuen Zyklus zur Verfügung. Ein Teil der synaptischen Vesikel in einer Präsynapse nimmt ständig an diesem Zyklus teil; sie gehören zum zirkulierenden Vesikelpool. Andere werden nur bei starker Beanspruchung der Synapse in den Zyklus einbezogen; diese Vesikel zählt man zum Reservepool (Gundelfinger et al. 2003). Während die grundsätzlichen Prozesse der Membranfusion und der kompensatorischen Endocytose bereits recht gut untersucht sind (Jahn und Südhof 1999; Slepnev und De Camilli 2000) gibt es bis heute eine ganze Reihe ungelöster Fragen, was die Struktur und Funktion der aktiven Zone angeht: Wie wird zum Beispiel der Synaptische-Vesikel-Zyklus lokalisiert und reguliert? Wie werden die unterschiedlichen Vesikelpools organisiert? Wie wird definiert, wo die Exocytose, also die Transmitterausschüttung, und wo die Endocytose stattfindet? Wie, wann und wo wird die aktive Zone für die Bildung von neuen Synapsen zusammengebaut? Es darf vermutet werden, dass die besonders spezialisierte komplexe Matrix aus Proteinen, eben die CAZ, entscheidend an der Erfüllung dieser Aufgaben beteiligt ist. Bisher konnten in ausgereiften Nervenzellen fünf Proteine, nämlich Bassoon, Piccolo/Aczonin, RIM1, Munc13 und CAST/ERC, als spezifische Komponenten der CAZ identifiziert werden (Abb. 2). Eine Reihe von biochemischen Untersuchungen, molekulargenetischen Interaktionsstudien sowie die Herstellung und Untersuchung von Mausmutanten für diese Proteine/Gene erbrachten in jüngerer Zeit interessante Einblicke in die molekulare Struktur und Funktion der CAZ.

Die molekulare Organisation der CAZ

Obwohl wir noch weit davon entfernt sind, die komplette strukturelle und funktionelle Organisation der CAZ zu verstehen, deuten die bisherigen Daten darauf hin, dass die CAZ-spezifischen Proteinbausteine ein Netzwerk bilden, das die aktive Zone strukturiert, Komponenten des Neurotransmitter-Freisetzungapparates rekrutiert und auch selbst an der Organisation des Synaptischen-Vesikel-Zyklus beteiligt ist. So ist Munc13, von dem es in Säugern drei von verschiedenen Genen kodierte Verwandte (Paraloge) gibt, entscheidend am *priming* von synaptischen Vesikeln beteiligt (Brose et al. 2000).

Dabei spielen die Munc13-Isoformen eine wichtige Rolle bei der Regulation der präsynaptischen Plastizität. Interessanterweise ist an dieser Regulation der sekundäre Botenstoff Diacylglycerin (DAG) beteiligt, der bisher in erster Linie als Regulator der Proteinkinase C bekannt war und dessen Funktion durch die Gabe von Phorbolestern nachgeahmt werden kann. Wie eine Arbeitsgruppe um Nils Brose und Christian Rosenmund in Göttingen in eleganter Weise zeigen konnte, ist eine funktionstüchtige Bindungsstelle für DAG/Phorbolester auf Munc13 absolut notwendig für die Überlebensfähigkeit von Mäusen (Rhee et al. 2002). Munc13 interagiert unter anderem mit RIM1, einer weiteren spezifischen CAZ-Komponente (Betz et al. 2001). Das gezielte Ausschalten des RIM1-Gens bei Mäusen führt ebenfalls zu Defiziten in der präsynaptischen Funktion, die allerdings nicht so schwerwiegend sind wie beispielsweise bei Mutanten für die Munc13-1-Isoform. Dabei scheint RIM1 vor allem über die Integration anderer Aktive-Zone-Proteine in die CAZ an der Regulation von Transmitterfreisetzung und Kurzzeitplastizität beteiligt zu sein (Schoch et al. 2002). CAST/ERC, ein weiteres CAZ-Protein, kann ebenfalls an RIM1 binden, sodass RIM, CAST/ERC und Munc13 einen trimeren Proteinkomplex innerhalb der CAZ bilden. Vermutlich bindet auch Bassoon, ein extrem großes CAZ-Protein, an diesen Komplex (Ohtsuka et al. 2002; Wang et al. 2002). Mausmutanten für CAST sind bisher nicht beschrieben.

Bassoon und Piccolo sind mit Molekülmassen von 420.000 Da bzw. 530.000 Da die beiden größten bisher beschriebenen CAZ-spezifischen Proteine (tom Dieck et al. 1998; Fenster et al. 2000; letzteres wurde auch als Aczonin beschrieben: Wang et al. 1999). Wie alle CAZ-Proteine sind sie Multidomänenproteine, das heißt, sie sind modular aus verschiedenen Protein-Protein-Interaktionsdomänen zusammengesetzt. Die beiden Proteine sind verwandt und besitzen 10 hoch homologe Regionen, darunter auch drei sogenannte *coiled-coil* Regionen, wie sie häufig in cytoskelettalen Proteinen und anderen Strukturproteinen der Cytomatrix vorkommen. Um Einblick in die Funktion dieser Proteine zu erhalten, haben wir zunächst eine Mausmutante für das Bassoon-Gen hergestellt (Altrock et al. 2003). Der Mutante fehlt der zentrale Teil des Bassoon-Proteins inklusive der ersten beiden *coiled-coil* Regionen. Das noch synthetisierte Restprotein kann nicht mehr effizient an Synapsen gebracht werden, sodass man davon ausgehen kann, dass die zentralen Bereiche von Bassoon für seine Verankerung in der CAZ verantwortlich sind. Ähnliche Befunde konnten durch Expression von mit *green-fluorescent protein* (GFP, ein Protein mit grüner Autofluoreszenz, das natürlicherweise von der Tiefseequalle *Aequoria victoria* produziert wird) markiertem Bassoon in hippocampalen Primärkulturneuronen erhalten werden (Abb. 3; Dresbach et al. 2003). Mäuse mit defektem Bassoonprotein leiden unter rasch generalisierenden epileptischen Anfällen, die nicht selten zum Tod führen, wie Untersuchungen im Labor von Wolfgang Löscher zeigten (Altrock et al. 2003). In Zusammenarbeit mit Christian Rosenmunds Gruppe konnte dann nachgewiesen werden, dass die Synapsen in den Bassoon-Mutanten zwar strukturell normal sind, dass aber ein signifikanter Anteil inaktiv ist. An diesen inaktiven Synapsen funktioniert vermutlich, ähnlich wie bei Munc13-Mutanten, das *priming* der synaptischen Vesikel nicht. Warum nur ein Teil der Synapsen diesen Defekt zeigen, während andere funktionell normal sind, obwohl sowohl Piccolo als auch Bassoon an fast allen erregenden und inhibitorischen Synapsen des Gehirns vorkommen (Richter et al. 1999), ist bisher völlig unklar.

Alle bisher untersuchten Mausmutanten für CAZ-Proteine haben deutlich gemacht, dass Eingriffe in die molekulare CAZ-Struktur

die Funktion der Präsynapse empfindlich stören, obwohl in allen Fällen die im Elektronenmikroskop sichtbare Ultrastruktur 'normal' erschien. Das heißt, wir haben zumindest für die gut untersuchten erregenden Synapsen des Gehirns den essentiellen strukturellen Organisator, der für die Verankerung bzw. den Aufbau der CAZ an der aktiven Zone verantwortlich ist, noch nicht gefunden. Etwas anders sieht es aus für eine spezielle Art von erregenden Synapsen in Photorezeptorzellen der Retina – den Bandsynapsen. Photorezeptoren sind partiell depolarisiert und setzen an ihren Bandsynapsen ständig Neurotransmitter (Glutamat) frei. Synaptische Bänder sind Spezialisierungen der präsynaptischen Cytomatrix, die der besonderen Beanspruchung dieser ständig aktiven Synapsen angepasst sind. Sie ragen weit in die präsynaptische Endigung der Photorezeptoren hinein, und es wird angenommen, dass diese Bänder quasi als Förderbänder für synaptische Vesikel dienen, um diese effizient zur aktiven Zone zu transportieren. Bassoon und Piccolo sind integrale Bestandteile der synaptischen Bänder sowohl von Stäbchen als auch von Zapfen (Dick et al. 2001). Im Labor von Helmut Brandstätter in Frankfurt/M. an der Retina von Bassoon-Mutanten durchgeführte Untersuchungen zeigten nun, dass dort die synaptischen Bänder nicht mehr an der aktiven Zone verankert sind, sondern häufig frei in der präsynaptischen Endigung herumschwimmen (Dick et al. 2003). Entsprechend ist das Sehvermögen dieser Mäuse eingeschränkt, wie Elektoretinogramm-Messungen durch

STELLENMARKT

The research team *Cellular Neurosciences* at the MDC in Berlin invites applications for a

Postdoc Position (BAT IIa)

with expertise in cell biological, physiological (patch-clamp) and/or imaging techniques. The research topic is the role of glial cells in the normal and pathologic CNS. Further information can be obtained at the center's homepage (<http://www.mdc-berlin.de>).

Please contact

Prof. H. Kettenmann
Cellular Neuroscience
Robert-Rössle-Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
Email: hketten@mdc-berlin.de

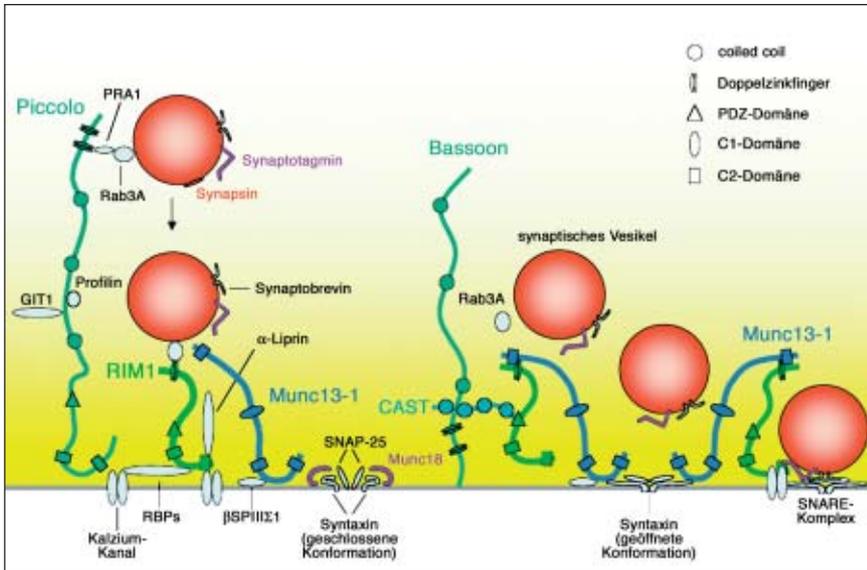


Abb. 2: Molekulare Organisation der Cytomatrix an der aktiven Zone (CAZ). Gezeigt sind ausgewählte Interaktionen der CAZ-Proteine Piccolo/Aczonin, Bassoon, RIM1 (*Rab3-interacting molecule*), Munc13-1 und CAST (*CAZ-associated structural protein*). Der modulare Aufbau der CAZ-Proteine aus verschiedenen Domänen ist schematisch dargestellt. Die Abbildung hebt hervor, dass RIM1 über Rab3a vermutlich mit synaptischen Vesikeln (SV) interagiert (links), und dass diese Interaktion durch Bindung von Munc13-1 an RIM1 unterbrochen werden könnte (rechts). Ferner wird vermutet, dass Munc13-1 auch Munc18 als Bindungspartner von Syntaxin ablöst und Syntaxin von einer inaktiven („geschlossenen“) Konformation (links) in eine aktive („geöffnete“) Konformation überführt (rechts). Weitere bemerkenswerte Interaktionen sind: i) Die Bindung von RIM1 an α -Liprin und an RIM1 bindende Proteine „RBPs“, die ihrerseits Kalziumkanäle binden (links) sowie die Bindung von RIM1 an das Kalziumsensorprotein Synaptotagmin und an spannungsabhängige Kalziumkanäle (rechts). ii) Die Zusammenlagerung der drei SNARE-Proteine Syntaxin, SNAP-25 und Synaptobrevin zu einem SNARE-Komplex, der vermutlich die SV-Membran mit der Plasmamembran im Zuge der Exocytose verschmelzen lässt (rechts). iii) Die Verbindung von Bassoon, CAST, RIM1 und Munc13-1 zu einem Komplex. Hervorgehoben sind auch die Interaktionspartner von Piccolo, darunter PRA1, das seinerseits die an der Exocytose beteiligte GTPase Rab3a binden kann. GIT1 ist ein GTPase-aktivierendes Protein für ARFs, eine Familie von kleinen GTPasen. Profilin ist ein kleines Aktin-bindendes Protein, über das Piccolo mit dem Cytoskelett in Beziehung stehen könnte. β SPIII Σ 1 ist eine Isoform des Cytoskelettproteins Spektrin/Fodrin, die mit Munc13-1 interagiert. Synapsin kann synaptische Vesikel mit dem Aktin-Cytoskelett verbinden. Ein wichtiger Aspekt besteht darin, dass die CAZ-Proteine einerseits miteinander in Verbindung stehen, andererseits über weitere Moleküle mit synaptischen Vesikeln, mit der Plasmamembran und mit dem Cytoskelett kommunizieren. Sie könnten demnach molekulare Ereignisse an der aktiven Zone zeitlich und räumlich orchestrieren. Weiterführende Literatur: Dresbach et al. 2001; Rizo und Südhof 2002; Gundelfinger et al. 2003.

Josef Ammermüller und Reto Weiler, Os nabrück ergaben. In diesem Fall scheint Bassoon also wirklich an der Verankerung der präsynaptischen Cytomatrix an der aktiven Zone beteiligt zu sein.

Die Vorstellung, dass Cytomatrix-Proteine eine Art Gerüstfunktion für lösliche und membranständige Synapsenproteine innehaben, ist ein aktuelles Konzept, das sein Vorbild in den Ideen zur Funktion der postsynaptischen Cytomatrix, der PSD, hat. Die PSD besteht aus grundsätzlich anderen Proteinen als die CAZ und ist weit eingehender untersucht. Eine wichtige Funktion von Gerüstproteinen scheint darin zu bestehen,

enzymatische oder regulierende Aktivität, die von anderen Molekülen bereitgestellt wird, zur synaptischen Plasmamembran zu rekrutieren. So binden die hier vorgestellten CAZ-Proteine eine ganze Reihe von zum Teil ubiquitär in der Zelle vorhandenen Proteinen (Abb. 2). Dazu gehören Proteine des Exocytose-Apparates wie SNARES, Munc18 oder die kleine GTPase Rab3. Weiterhin kann beispielsweise Piccolo/Aczonin mit Proteinen interagieren, die direkt oder indirekt mit dem Aktin-Cytoskelett verknüpft sind – zum Beispiel mit Abp1 (Fenster et al. 2003), Profilin (Wang et al. 1999) oder GIT1 (Kim et al. 2003) – und dessen

Dynamik regulieren. Dadurch könnte Piccolo für eine lokale Regulation Aktin-vermittelter Prozesse an der aktiven Zone sorgen, die beispielsweise Endocytose und Recycling von synaptischen Vesikeln zugrunde liegen. Auch für Munc13 könnte eine Interaktion mit dem Aktin-Spektrin-Cytoskelett über die Bindung an eine spezielle Spektrin-Isoform wahrscheinlich gemacht werden (Abb. 2). Analog zur PSD darf vermutet werden, dass Proteine der CAZ auch der Verankerung von Membranproteinen, wie Ionenkanälen oder Zelladhäsionsmolekülen, im Bereich der aktiven Zone dienen. So konnten direkte und indirekte Interaktionen von RIM1 mit präsynaptischen Kalziumkanälen nachgewiesen werden. Andere Protein-Interaktionsstudien deuten auf eine Verknüpfung von Komponenten der Cytomatrix mit präsynaptischen Zelladhäsionsmolekülen wie den β -Neurexinen hin, die wiederum über ihre Bindung an Neuroligine an der Verknüpfung von prä- und postsynaptischer Membran beteiligt sind (Zusammenfassung in Dresbach et al. 2001). Insgesamt kristallisiert sich so aus der Vielzahl von Studien an Komponenten der präsynaptischen Cytomatrix langsam das Bild von einer molekularen Maschine heraus, welche die Prozesse der Neurotransmitterfreisetzung strukturiert, organisiert und steuert.

Bildung von aktiven Zonen während der Entwicklung – die Aktive-Zone-Transportvesikel-Hypothese

Die Frage nach der Entstehung der CAZ ist eng verknüpft mit der Frage nach der Entstehung von Synapsen, denn einiges spricht dafür, dass Synapsen eine CAZ für ihre frühe Funktion, möglicherweise sogar für ihre Entstehung, brauchen. So setzen, wie oben ausgeführt, Synapsen in Abwesenheit von Munc13 keine Neurotransmitter frei (Rosenmund et al. 2002). Fehlt intaktes Bassoon, ist immerhin fast die Hälfte aller Synapsen inaktiv (Altrock et al. 2003), und RIM1a, das hauptsächliche Genprodukt des RIM1-Gens, ist an der Kontrolle der Transmitterfreisetzung und der Kurzzeitplastizität von erregenden und hemmenden Synapsen beteiligt (Schoch et al. 2002). Zudem gehören Bassoon und Piccolo zu den ersten Proteinen, die während der Synaptogenese an neu entstehenden Synapsen auftauchen (Vardimon-Friedman et al. 2000). Markiert man beispielsweise in primären Neuronenkulturen selektiv diejenigen synaptischen Vesikel, die Neurotransmitter freisetzen, also an einem Exocytose-Endocytose-Zyklus teilnehmen, mit einem fluoreszierenden Mole-

kül, das durch Endocytose in die Vesikel aufgenommen werden kann (beispielsweise FM1-43), ergibt die Verteilung der Fluoreszenz die Lokalisierung aktiver Synapsen. Wiederholt man diesen Markierungsschritt alle paar Minuten, so tauchen immer mehr fluoreszierende Punkte auf. Punkte, die innerhalb des letzten Markierungsintervalls neu dazugekommen sind, repräsentieren also Präsynapsen, die wenige Minuten alt sind. Solche Synapsen enthalten in der Regel schon Bassoon und Piccolo, wie sich post-hoc durch Antikörperfärbung nachweisen ließ, während verschiedene postsynaptische Proteine, darunter Neurotransmitter-Rezeptoren oder das postsynaptische Markerprotein SAP90/PSD-95 erst an älteren Synapsen nachzuweisen waren. Diese Befunde belegen, dass Bassoon und Piccolo vor, während oder spätestens innerhalb von 20 Minuten nach der Entstehung einer neuen Neurotransmitter-Freisetzungsstelle dort lokalisiert sind und dass Komponenten des postsynaptischen Rezeptionsapparates möglicherweise erst später an entstehende Synapsen rekrutiert werden.

Wie aber verhält es sich mit den anderen Elementen der aktiven Zone? Unsere ursprüngliche Vorstellung war, dass sie Molekül für Molekül in der Präsynapse angeliefert und dann nacheinander in die aktive Zone eingebaut werden. Dabei könnten manche Proteine wie Bassoon und Piccolo zuerst eingebaut werden und für die Rekrutierung anderer verantwortlich sein. Hier haben sich aber durch neuere Arbeiten in erster Linie von Grace Zhai im Labor von Craig Garner, Stanford, CA, überraschende neue Aspekte ergeben: Obwohl Piccolo und Bassoon sich biochemisch betrachtet wie Cytoskelett-Proteine verhalten, also sehr fest im CAZ-Netzwerk verankert sind, findet man beide Proteine in jungen Neuronen auf der Oberfläche bislang unbekannter Vesikel, die sich mit Hilfe von Antikörpern gegen Piccolo oder Bassoon aufreinigen lassen (Zhai et al. 2001). Diese Vesikel unterscheiden sich in Größe, Inhalt und Proteinbesatz von synaptischen Vesikeln und wurden, ohne dass ihre Funktion schon ergründet wäre, vorläufig Piccolo-Bassoon-Transportvesikel (kurz: PTV) genannt. Die Analyse der PTV ergab, dass außer Bassoon und Piccolo auch Munc13 und RIM1 darauf zu finden sind. Überraschenderweise enthielten die PTV auch integrale Membranproteine der präsynaptischen Zellmembran wie spannungsabhängige Kalziumkanäle vom N-Typ, die in jungen Neuronen in der aktiven Zone lokalisiert sind, und das Zelladhäsionsmolekül N-Cadherin, von dem vermutet wird, dass

es an Synapsen eine verbindende Brücke über den synaptischen Spalt schlägt (Garner et al. 2002). Weiterhin fanden sich auf den

PTV SNARE-Proteine der präsynaptischen Membran (Syntaxin und SNAP-25) oder Munc18, ein weiteres für die Neurotransmit-

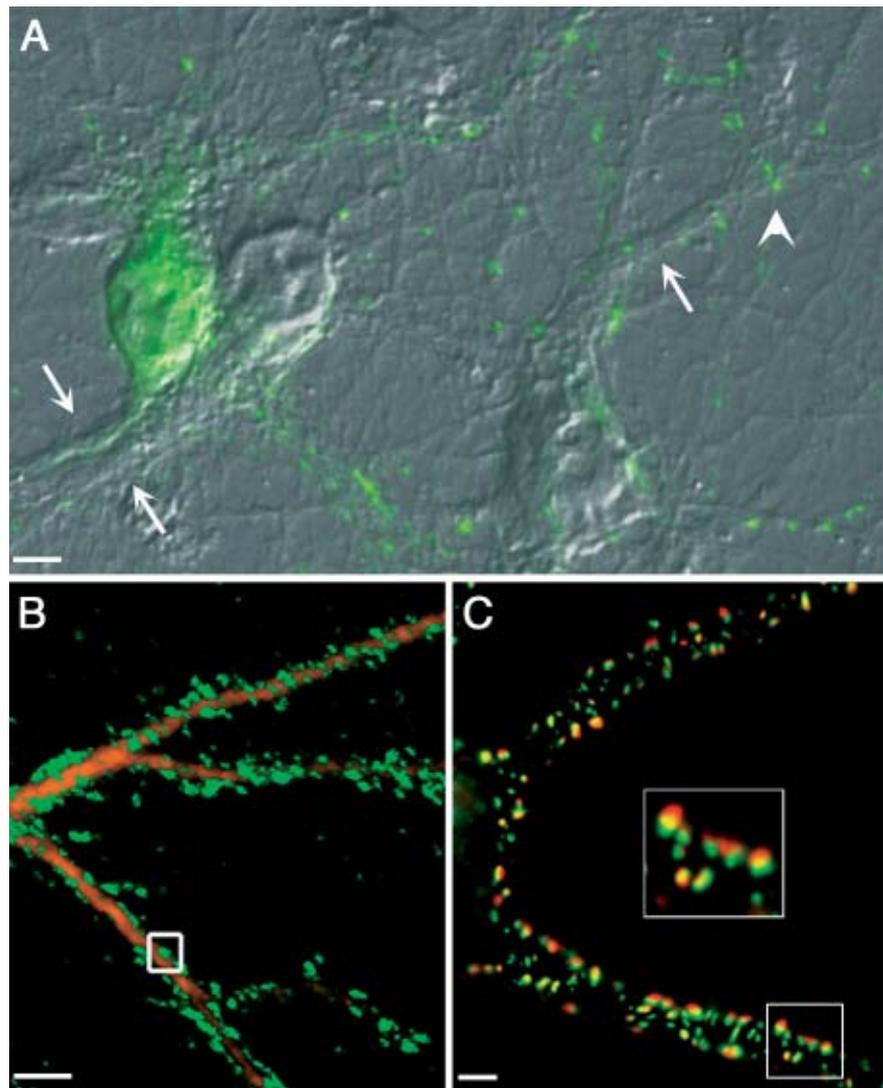


Abb. 3: Lokalisierung von natürlich vorkommenden und transgenen Proteinen in Primärkulturneuronen. **A:** Mikroskopische Aufnahme von Neuronen einer lebenden Zellkultur zu einem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium. Abgehende Dendriten der Neurone sind sichtbar (Pfeile), die Axone dieser und anderer Neurone durchziehen die gesamte Kultur als dichtes Geflecht. Grüne Farbe: Das Neuron links wurde mit GFP-Synaptobrevin transfiziert, das heißt, es produziert Synaptobrevin-Moleküle, die durch gentechnische Einfügung von GFP als grün fluoreszierende Proteine sichtbar werden. GFP-Synaptobrevin wird, wie normales Synaptobrevin, in synaptische Vesikel eingebaut und mit diesen an Orten der Neurotransmitterfreisetzung angereichert. Diese Technik erlaubt es, die Neurotransmitterfreisetzungsstellen im Axon eines einzelnen Neurons zu lokalisieren (die Pfeilspitze zeigt auf ein Beispiel). **B:** Orange: Fluoreszenzmikroskopische Darstellung des Dendritenproteins MAP2 in einem fixierten Neuron in Zellkultur. Grün: Fluoreszenzmikroskopische Lokalisierung von Bassoon in präsynaptischen Nervenendigungen von Neuronen, die Kontakt zu den Dendriten aufnehmen. Der umrahmte grüne Punkt entspricht den Bassoon-Molekülen der Cytomatrix einer aktiven Zone. Abb. 2 stellt das schematische Gegenstück dazu dar. **C:** Fluoreszenzmikroskopische Lokalisierung von Bassoon (grün) und von Synapsin (rot), einem Protein des Reservepools synaptischer Vesikel, entlang der Dendriten eines Neurons in Zellkultur. Die gelbe Farbe zeigt Kolokalisierung der Fluoreszenzsignale an. Die leichte Verschiebung der Fluoreszenzsignale gegeneinander resultiert aus der Begrenzung der Lokalisierung von Bassoon auf die CAZ (vgl. Abb.1). Maßbalken entsprechen 5 µm.

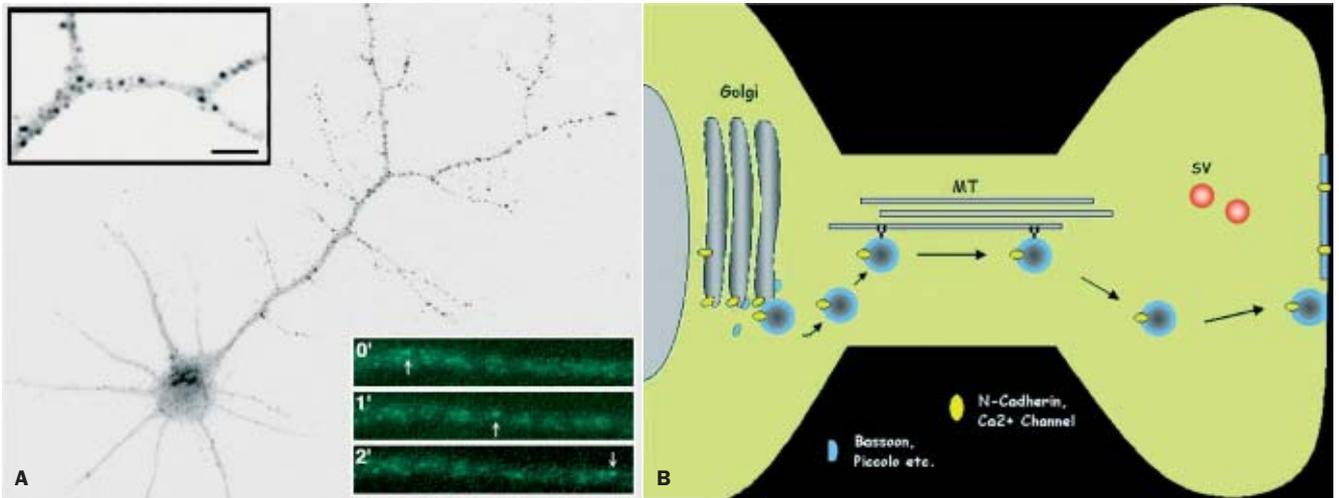


Abb. 4: Die Aktive-Zone-Transportvesikel-Hypothese. A: Großes Bild: Lokalisierung von Bassoon in einem Neuron in Zellkultur zu einem frühen Entwicklungsstadium. Die fluoreszenzmikroskopische Detektion von Bassoon (dargestellt in schwarzer Farbe) ergibt eine Konzentrierung von Bassoon an einem Ort neben dem Zellkern, wo sich der Golgi-Apparat befindet, sowie eine Verteilung in Form von Punkten in den Zellausläufern (siehe vergrößerter Ausschnitt links oben; der Maßbalken entspricht 1 μm). Diese Punkte stellen mit großer Wahrscheinlichkeit Bassoon tragende Transportvesikel dar. Farbige Bilder rechts unten: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen des Axons einer lebenden Zelle aus derselben Kultur, aufgenommen jeweils im Abstand von einer Minute. Die Zelle wurde mit GFP-Bassoon transfiziert. Die sichtbar gemachten Moleküle erlauben es, die Bewegung von Bassoon-Transportvesikeln zu verfolgen. B: Verdeutlicht schematisch den Zusammenbau von aktiven Zonen nach der Transportvesikel-Hypothese. Die aktive Zone, dargestellt durch ihre Membranproteine (gelb) und die angelagerte CAZ (blau) wird an einem intrazellulären Membransystem, möglicherweise dem Transgolgi-Netzwerk, zusammgebaut und entlang von Mikrotubuli (MT) ins Axon transportiert. An Orten der Synaptogenese fusionieren die Transportvesikel mit der Zellmembran. Dabei wird der Vesikelinhalt sezerniert, Membranproteine landen in der präsynaptischen Plasmamembran und die CAZ auf der cytoplasmatischen Seite der Plasmamembran. Synaptische Vesikel (SV) werden unabhängig von den Aktive-Zone-Transportvesikeln in die Präsynapse transportiert.

ter-Ausschüttung essentielles Protein der aktiven Zone (Zhai et al. 2001, Shapira et al. 2003). Mit anderen Worten, die zentralen Komponenten der aktiven Zone inklusive CAZ werden auf den PTV gefunden, wohingegen integrale Proteine der synaptischen Vesikelmembran nicht in den PTV nachgewiesen werden konnten.

Die Entdeckung der PTV veranlasste uns, eine Arbeitshypothese zur Neubildung von aktiven Zonen während der Synaptogenese zu formulieren: die Aktive-Zone-Transportvesikel-Hypothese. Sie postuliert, dass die Komponenten der aktiven Zone bereits innerhalb der Nervenzelle zu einem Vorläufervesikel zusammgebaut und ins Axon transportiert werden. Auf ein noch unbekanntes Signal hin könnten sie dann mit der Zellmembran fusionieren und quasi innerhalb von wenigen Millisekunden eine neue aktive Zone bilden (Abb. 4). Im Prinzip ist jedes intrazelluläre Vesikel in der Lage, mit der Zellmembran zu fusionieren. Dabei landen die Transmembranproteine des Vesikels in der Plasmamembran, die auf der Vesikeloberfläche mitgeführten Proteine auf der cytoplasmatischen Seite der Zellmembran und der Vesikelinhalt an der Zelloberfläche. Fusionierte also ein PTV mit der Plasmamembran, wäre das Ergebnis eine Stelle, an

der die Plasmamembran präsynaptische Kalziumkanäle und Zelladhäsionsmoleküle enthielte und auf der cytoplasmatischen Seite damit assoziiert die Komponenten der CAZ, also eine kleine aktive Zone. Der Inhalt der PTV könnte zusätzlich Faktoren für die Ausbildung bzw. die Differenzierung einer Postsynapse enthalten. Wenn die Transportvesikel-Hypothese strikt gilt, bedeutet dies, dass aktive Zonen aus diskreten Paketen zusammgebaut werden. Genau dafür konnten kürzlich in einer gemeinsamen Studie mit den Labors von Noam Ziv, Haifa, Israel, und Craig Garner Indizien gefunden werden (Shapira et al. 2003). So entspricht der Gehalt an Bassoon oder Piccolo in einer existierenden Synapse in etwa einem ganzzahligen Vielfachen des Bassoon- oder Piccolo-Gehalts eines PTV. Shapira und Kollegen konnten dies nachweisen, indem sie GFP-Bassoon in Primärkulturneuronen exprimierten und im Fluoreszenzmikroskop durch *live imaging* das fluoreszierende Protein verfolgten. Mobile Fluoreszenzpakete, vermutlich mit GFP-Bassoon beladene PTV, besitzen eine bestimmte durchschnittliche Fluoreszenzintensität. Stationäre Fluoreszenzpunkte, die nachweislich mit weiteren Markerproteinen für reife Synapsen koloalisieren, weisen durchschnittlich eine 2-

3-fach stärkere Fluoreszenz auf. Interessanterweise ergaben Messungen der Fläche, die eine aktive Zone an Synapsen im Maus-Hippocampus einnehmen, ca. 0,04 Quadratmikrometer (Schikorski und Stevens 1997). Die Oberfläche eines PTV, mit einem Durchmesser von etwa 80 nm, beträgt ca. 0,02 Quadratmikrometer, also etwa die Hälfte der Fläche einer aktiven Zone. Auch diese Zahlen deuten also darauf hin, dass etwa zwei PTV eine aktive Zone bilden können.

Wo in der Zelle werden die aktiven Zonen zusammgebaut? Hier können bisher nur Spekulationen angestellt werden. In jungen Primärkulturneuronen findet man große Mengen von Bassoon und Piccolo in perinukleären Bereichen im Zellsoma (Abb. 4). Dort befinden sich große Teile des Golgiapparates der Nervenzelle, und tatsächlich konnte GFP-Bassoon mit Markerproteinen für den Golgiapparat koloalisiert gefunden werden. Im Transgolgi-Netzwerk teilen sich die Membrantransportwege der Nervenzelle auf, und eine Vielzahl von verschiedenen sekretorischen Vesikeln wird hier hergestellt. Deshalb darf vermutet werden, dass Bassoon und Piccolo möglicherweise schon vor Abschneuerung der PTV mit entsprechenden Kompartimenten der Golgimembran assoziiert sind. Unklar ist, ob eine Assozia-

tion der beiden CAZ-Proteine eventuell schon mit Membranen des endoplasmatischen Retikulum (ER) erfolgt. Etwas später findet man in jungen, noch unverschalteten Neuronen viele mobile Fluoreszenzpunkte, vermutlich PTV, in den Axonen (Abb. 4) und erst nach der Vernetzung der Primärkulturen ist GFP-Bassoon ebenso wie endogenes Bassoon eindeutig synaptisch lokalisiert (siehe Abb. 3). Aus diesen noch sehr lückenhaften Daten ergibt sich das in Abb. 4 B dargestellte Bild für den Zusammenbau der CAZ. Demnach findet, wie bei einem Fertighaus, der Zusammenbau der CAZ im Bereich des Golgiapparates (eventuell auch im ER) statt. Nach Abschneidung vom Transgolgi-Netzwerk findet man bepackte Transportvesikel im Axon, wo sie vermutlich entlang von Mikrotubuli – der Haupttransportstrecke in Axonen – zu ihrem Bestimmungsort transportiert werden. Vorläufer von synaptischen Vesikeln werden vermutlich auf gleichem Wege, aber als unabhängige Organellen zur Präsynapse verfrachtet. Vor Ort können die PTV dann wo benötigt als neue aktive Zonen angelegt oder in bereits existierende eingebaut werden.

Offene Fragen

Mit der Identifizierung der CAZ-Proteine und der PTV haben wir zwar neue Einblicke erhalten, aber doch erst an der Oberfläche gekratzt. Dies gilt sowohl für unser Wissen um den Zusammenbau der CAZ während der Entwicklung als auch für unser Verständnis von molekularer Organisation und Funktion der Cytomatrix. Auch wenn es gute Argumente für die Aktive-Zone-Transportvesikel-Hypothese gibt, sind noch viele Fragen zu beantworten. So gilt es zu klären, wo in der Zelle der Zusammenbau der CAZ stattfindet. Ist es ein kontinuierlicher Prozess, bei dem auch während des Transports noch Komponenten hinzugefügt werden können, oder gibt es ein definiertes zelluläres Kompartiment des Zusammenbaus? Eine andere wichtige Frage ist: Gibt es verschiedenartige Transportvesikel, die am Ort der entstehenden aktiven Zone zusammengeführt werden müssen, oder sind alle Komponenten auf dem PTV vorhanden? Jüngst im Labor von Noam Ziv durchgeführte Analysen für des CAZ-Protein RIM1 haben beispielsweise gezeigt, dass die für eine aktive Zone benötigte RIM1-Menge theoretisch mit dem PTV angeliefert werden kann (Shapira et al. 2003). Schließlich wird die Klärung der Frage nach dem Trigger für die Fusion von PTV mit der Zellmembran mit großer Spannung erwartet. Die Klärung die-

ser Frage dürfte eng verknüpft sein mit der Lösung des Problems, wie festgelegt wird, wo eine neue Synapse entsteht. Ein ähnlicher Komplex von Fragen stellt sich, was die molekulare Organisation der präsynaptischen Cytomatrix angeht. Hier sind noch nicht einmal alle Mitspieler identifiziert, geschweige denn die molekularen Interaktionen und ihre funktionelle Bedeutung aufgedeckt. Sicher werden noch eine Reihe von Mausmutanten hergestellt und untersucht werden müssen, um die physiologischen Funktionen der einzelnen CAZ-Komponenten aufklären zu können. Einblicke in die Funktionsweise des Apparates zur Neurotransmitterfreisetzung darf man aus der Entwicklung von Methoden der *in vivo*-Beobachtung von Einzelmolekülen erhoffen. Es ist eine faszinierende Vorstellung, eines Tages der molekularen Maschine CAZ wirklich bei der Arbeit zuschauen zu können.

Literatur

- Altrock, W. D., tom Dieck, S., Sokolov, M., Meyer, A. C., Sigler, A., Brakebusch, C., Fassler, R., Richter, K., Boeckers, T. M., Potschka, H., Brandt, C., Loscher, W., Grimberg, D., Dresbach, T., Hempelmann, A., Hassan, H., Balshun, D., Frey, J. U., Brandstatter, J. H., Garner, C. C., Rosenmund, C. and Gundelfinger, E. D. (2003): Functional inactivation of a fraction of excitatory synapses in mice deficient for the active zone protein Bassoon. *Neuron* 37: 787-800.
- Betz, A., Thakur, P., Junge, H. J., Ashery, U., Rhee, J. S., Scheuss, V., Rosenmund, C., Rettig, J. and Brose, N. (2001): Functional interaction of the active zone proteins Munc13-1 and RIM1 in synaptic vesicle priming. *Neuron* 30: 183-96.
- Brose, N., Rosenmund, C. and Rettig, J. (2000): Regulation of transmitter release by Unc-13 and its homologues. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10: 303-11.
- Dick, O., Hack, I., Altrock, W. D., Garner, C. C., Gundelfinger, E. D. and Brandstatter, J. H. (2001): Localization of the presynaptic cytomatrix protein Piccolo at ribbon and conventional synapses in the rat retina: comparison with Bassoon. *J. Comp. Neurol.* 439: 224-34.
- Dick, O., tom Dieck, S., Altrock, W. D., Ammermuller, J., Weiler, R., Garner, C. C., Gundelfinger, E. D. and Brandstatter, J. H. (2003): The presynaptic active zone protein Bassoon is essential for photoreceptor ribbon synapse formation in the retina. *Neuron* 37: 775-86.
- Dresbach, T., Qualmann, B., Kessels, M. M., Garner, C. C. and Gundelfinger, E. D. (2001): The presynaptic cytomatrix of brain synapses. *Cell. Mol. Life. Sci.* 58: 94-116.
- Dresbach, T., Hempelmann, A., Spilker, C., tom Dieck, S., Altrock, W. D., Zuschratter, W., Garner, C. C. and Gundelfinger, E. D. (2003): Functional regions of the presynaptic cytomatrix protein Bassoon: significance for synaptic targeting and cytomatrix anchoring. *Mol. Cell. Neurosci.* 23: 279-91.
- Fenster, S. D., Chung, W. J., Zhai, R., Cases-Langhoff, C., Voss, B., Garner, A. M., Kaempf, U., Kindler, S., Gundelfinger, E. D. and Garner, C. C. (2000): Piccolo, a presynaptic zinc finger protein structurally related to Bassoon. *Neuron* 25: 203-14.
- Fenster, S. D., Kessels, M. M., Qualmann, B., Chung, W. J., Nash, J., Gundelfinger, E. D. and Garner, C. C. (2003): Interactions between Piccolo and the Actin/Dynamin-binding Protein Abp1 Link Vesicle Endocytosis to Presynaptic Active Zones. *J. Biol. Chem.* 278: 20268-77.
- Garner, C. C., Zhai, R. G., Gundelfinger, E. D. and Ziv, N. E. (2002): Molecular mechanisms of CNS synaptogenesis. *Trends Neurosci.* 25: 243-51.
- Gundelfinger, E. D. and tom Dieck, S. (2000): Molecular organization of excitatory chemical synapses in the mammalian brain. *Naturwissenschaften* 87: 513-23.
- Gundelfinger, E. D., Kessels, M. M. and Qualmann, B. (2003): Temporal and spatial coordination of exocytosis and endocytosis. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 4: 127-39.
- Jahn, R., and Sudhof, T. C. (1999): Membrane fusion and exocytosis. *Annu. Rev. Biochem.* 68: 863-911.
- Kim, S., Ko, J., Shin, H., Lee, J. R., Lim, C., Han, J. H., Altrock, W. D., Garner, C. C., Gundelfinger, E. D., Premont, R. T., Kaang, B. K. and Kim, E. (2003): The GIT family of proteins forms multimers and associates with the presynaptic cytomatrix protein Piccolo. *J. Biol. Chem.* 278: 6291-300.
- Ohtsuka, T., Takao-Rikitsu, E., Inoue, E., Inoue, M., Takeuchi, M., Matsubara, K., Deguchi-Tawarada, M., Satoh, K., Morimoto, K., Nakanishi, H. and Takai, Y. (2002): Cast: a novel protein of the cytomatrix at the active zone of synapses that forms a ternary complex with RIM1 and munc13-1. *J. Cell Biol.* 158: 577-90.
- Rhee, J. S., Betz, A., Pyott, S., Reim, K., Varoqueaux, F., Augustin, I., Hesse, D., Sudhof, T. C., Takahashi, M., Rosenmund, C. and Brose, N. (2002): Beta porphol ester- and diacylglycerol-induced augmentation of transmitter release is mediated by Munc13s and not by PKCs. *Cell* 108: 121-33.
- Richter, K., Langnaese, K., Kreutz, M. R., Olias, G., Zhai, R., Scheich, H., Garner, C. C. and Gundelfinger, E. D. (1999): Presynaptic cytomatrix protein Bassoon is localized at both excitatory and inhibitory synapses of rat brain. *J. Comp. Neurol.* 408: 437-48.
- Rizo, J., and Sudhof, T. C. (2002): SNAREs and Munc18 in synaptic vesicle fusion. *Nat. Rev. Neurosci.* 3: 641-653.
- Rosenmund, C., Sigler, A., Augustin, I., Reim, K., Brose, N. and Rhee, J. S. (2002): Differential control of vesicle priming and short-term plasticity by Munc13 isoforms. *Neuron* 33: 411-24.
- Schikorski, T. and Stevens, C. F. (1997): Quantitative ultrastructural analysis of hippocampal excitatory synapses. *J. Neurosci.* 17: 5858-67.



Schoch, S., Castillo, P. E., Jo, T., Mukherjee, K., Geppert, M., Wang, Y., Schmitz, F., Malenka, R. C. and Sudhof, T. C. (2002): RIM1alpha forms a protein scaffold for regulating neurotransmitter release at the active zone. *Nature* 415: 321-6.

Shapira, M., Zhai, R. G., Dresbach, T., Bresler, T., Torres, V. I., Gundelfinger, E. D., Ziv, N. E. and Garner, C. C. (2003): Unitary assembly of presynaptic active zones from Piccolo-Bassoon transport vesicles. *Neuron* 38: 237-52.

Slepnev, V. I. and De Camilli, P. (2000): Accessory factors in clathrin-dependent synaptic vesicle endocytosis. *Nat. Rev. Neurosci.* 1: 161-72.

Sudhof, T. C. (1995): The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature* 375: 645-53.

tom Dieck, S., Sanmarti-Vila, L., Langnaese, K., Richter, K., Kindler, S., Soyke, A., Wex, H., Smalla, K. H., Kampf, U., Franzer, J. T., Stumm, M., Garner, C. C. and Gundelfinger, E. D. (1998): Bassoon, a novel zinc-finger CAG/glutamine-repeat protein selectively localized at the active zone of presynaptic nerve terminals. *J. Cell Biol.* 142: 499-509.

tom Dieck, S. and Gundelfinger, E. D. (2000): Chemische Synapsen des Zentralnervensystems. *Chemie in unserer Zeit* 34: 140-148.

Vardinon-Friedman, H., Bresler, T., Garner, C. C. and Ziv, N. E. (2000): Assembly of new individual excitatory synapses: time course and temporal order of synaptic molecule recruitment. *Neuron* 27: 57-69.

Wang, X., Kibschull, M., Laue, M. M., Lichte, B., Petrasch-Parwez, E. and Kilimann, M. W. (1999): Aczonin, a 550-kD putative scaffolding protein of presynaptic active zones, shares homology regions with Rim and Bassoon and binds profilin. *J. Cell Biol.* 147: 151-62.

Wang, Y., Liu, X., Biederer, T. and Sudhof, T. C. (2002): A family of RIM-binding proteins regulated by alternative splicing: Implications for

the genesis of synaptic active zones. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99: 14464-9.

Zhai, R. G., Vardinon-Friedman, H., Cases-Langhoff, C., Becker, B., Gundelfinger, E. D., Ziv, N. E. and Garner, C. C. (2001): Assembling the presynaptic active zone: a characterization of an active one precursor vesicle. *Neuron* 29: 131-43.

Danksagung

Wir danken John E. Heuser für die elektronenmikroskopische Aufnahme in Abb. 1. Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen wurden von T.D., zum Teil in Zusammenarbeit mit Werner Zuschratter (IfN), hergestellt. Die Arbeiten zum Thema in unserem Labor werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Kurzbiographien

Thomas Dresbach: Biologiestudium an der Universität Bonn. Anfertigung der Diplomarbeit in der Abteilung von Professor Dr. Volker Herzog am Institut für Zellbiologie der Universität Bonn. Anfertigung der Doktorarbeit in der Abteilung von Professor Dr. Heinrich Betz am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt. 1996 Promotion zum Dr. rer. nat. Danach DFG-Forschungsstipendiat und später wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung von Professor Dr. Eckart Gundelfinger am Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg.

Wilko D. Altröck: Biochemiestudium in Hannover. Anfertigung von Diplom- und

Doktorarbeit am Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg über das CAZ-Protein Bassoon; seine Dissertation über die Charakterisierung der Mausmutante für Bassoon ist bei der Fakultät für Naturwissenschaften der Otto-von-Guericke-Universität eingereicht.

Eckart D. Gundelfinger: Studium der Biologie an der Universität Stuttgart; Anfertigung von Diplom- und Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen; 1982 Promotion zum Dr. rer. nat., danach Postdoc am Europäischen Molekularbiologie Laboratorium (EMBL) in Heidelberg und ab 1984 Mitarbeiter im Labor von Heinrich Betz am Zentrum für Molekularbiologie der Universität Heidelberg (ZMBH). 1988 Leiter einer selbständigen Forschergruppe am Zentrum für Molekulare Neurobiologie der Universität Hamburg (ZMNH). Seit 1992 Leiter der Abteilung für Neurochemie und Molekularbiologie und stellvertretender wissenschaftlicher Direktor am Leibniz-Institut für Neurobiologie. 1994 Berufung als Universitätsprofessor an die Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Korrespondenzadresse

Thomas Dresbach, Wilko D. Altröck und Eckart D. Gundelfinger
 Leibniz-Institut für Neurobiologie
 Brenneckestraße 6
 39118 Magdeburg
 Tel.: ++49 (0) 391 6263 228
 Fax: ++49 (0) 391 6263 229
 e-mail: gundelfinger@ifn-magdeburg.de

Stipendien für das Forum of European Neuroscience – FENS 2004 in Lissabon (10. - 14. Juli 2004)

Wie schon in den vergangenen Jahren stellt die Neurowissenschaftliche Gesellschaft auch diesmal wieder Stipendien für die Teilnahme am Forum of European Neuroscience in Lissabon im Sommer 2004 zur Verfügung. Für eine Bewerbung sind folgenden Kriterien zu erfüllen und folgende Unterlagen sind mitzusenden:

1) Bewerben können sich Studenten oder Doktoranden.

- 2) Das Höchstalter ist 35 Jahre.
- 2) Mitzusenden sind ein einseitiger Lebenslauf inklusive Publikationsliste,
- 3) eine Kopie des Abstracts sowie
- 4) zwei kurze Empfehlungsschreiben.

Eine Mitgliedschaft in der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft ist nicht Voraussetzung. Die Nationalität spielt keine Rolle.

Bitte senden Sie Ihre vollständige Bewerbung bis **1. Februar 2004** an die Geschäfts-

stelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

Geschäftsstelle der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.
 Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)

Robert-Rössle-Str. 10
 13092 Berlin

Tel.: 030 9406 3133

Fax: 030 9406 3819

e-mail: gibson@mdc-berlin.de

Integrationszentrum oder ausführende Struktur? Neue Befunde zur Stellung des Mittelhirns der Wirbeltiere

Harald Luksch und Bernhard Gaese

Zusammenfassung

Bei allen Wirbeltieren ist das visuelle Mittelhirn eingebunden in die Raumorientierung und speziell in die Ausrichtung der sensorischen Systeme. Wie autonom aber ist diese Struktur? Bei Fischen, Amphibien, Reptilien und Vögeln wird das optische Tectum als wichtigstes visuelles Zentrum betrachtet, das eine zentrale Funktion bei der gesamten Verhaltenssteuerung hat. Dem Colliculus superior der Säuger wird dagegen nur eine untergeordnete Rolle als ausführende Station unter Kontrolle des Kortex zugewiesen.

Diese klassische Sicht auf die Gehirnorganisation der Wirbeltiere ist nach neueren Befunden nicht mehr aufrechtzuerhalten. Wir haben in diesem Artikel verschiedene Befunde zusammengestellt, die bei allen Wirbeltieren auf eine vergleichbare Integration des visuellen Mittelhirns in die Verarbeitung sensorischer Stimuli hinweisen. In vergleichend anatomischen Arbeiten sind identische Projektionen und Zelltypen beschrieben worden. Läsionsexperimente führen zu Ausfallserscheinungen, die nicht mit der klassischen Vorstellung erklärt werden können. Bei Vögeln und bei Säugern werden zunehmend sensorische Verarbeitungsleistungen im Mittelhirn beschrieben, deren Ergebnisse nicht nur zur Auslösung adäquater Orientierungsreaktionen genutzt werden. Funktionelle Untersuchungen deuten vielmehr an, dass die Aktivität an das Vorderhirn weitergegeben wird und dort zu weiteren Wahrnehmungsleistungen oder zu kognitiver Kontrolle beiträgt. Dies deutet eine eigenständige Bedeutung des Mittelhirns in der Verarbeitung an, die weit über die klassische Sicht als Reflexzentrum hinausgeht.

Abstract

Centre of integration or independent processing system? New research on the mid-brain in vertebrates.

In all vertebrates, the visual midbrain has an essential role in spatial orientation and the adjustment of the sense organs. But is this structure autonomous or not? In fish, amphibia, reptiles and birds, the optic tectum is regarded as the most important visual structure with a central role for behavioural responses. In mammals however, the superior colliculus is regarded as a merely subordinate region that is completely controlled by the cortex.

Based on recent studies, this classical view of vertebrate brain organization can no longer be regarded as correct. We have compiled findings from various fields of neuroscience that indicate a comparable level of integration of the visual midbrain in the processing of sensory stimuli throughout the vertebrates. In comparative anatomical works identical projections and cell types are described. Lesion experiments have resulted in deficits that can not be explained within the classical framework. In the mid-brain of both birds and mammals, sensory activity is described the results of which are not solely used for producing appropriate orientation responses. Functional examinations indicate it is more likely, that the activity is relayed to the forebrain and is used there in the general processing of sensory inputs and the cognitive control of behaviour. Taken together, the midbrain appears to be a rather independent processing system whose function goes far beyond that of the "reflex centre" of the classical view.

Key words: visual system; optic tectum; superior colliculus; functional anatomy; multisensory processing

Einleitung

In diesem Review möchten wir neue Befunde aus dem Mittelhirn verschiedener Organismen aufführen, die darauf hinweisen, dass diese Struktur bei allen Wirbeltierklassen eine vergleichbare Funktion bei der Analyse sensorischer Signale erfüllt. Obwohl viele der im Mittelhirn lokalisierten Mechanismen im Funktionskreis der Orientierung angesiedelt sind, geht die Bedeutung doch weit darüber hinaus, da die Mittelhirnverarbeitung in die gesamte Verarbeitung im Gehirn eingebunden ist und diese stark beeinflussen kann.

Die Funktion des Mittelhirns in der klassischen Sicht

Anatomie und Histologie des Mittelhirns bei Wirbeltieren. Das Mittelhirn im Zentralnervensystem der Wirbeltiere ist in der Geschichte der Neurowissenschaften intensiv untersucht worden. Dafür gibt es mehrere Gründe: Bei den meisten Wirbeltierklassen fällt es bereits durch seine relative Größe auf; es verbindet die sensorischen, motorischen und integrativen Funktionen des Hirnstamms mit denen des Vorderhirns, und es enthält verschiedene Projektionssysteme, welche die Verteilung wichtiger Neurotransmitter in vielen Gehirnbereichen kontrollieren. Darüber hinaus scheint das Mittelhirn in der Evolution stark konserviert zu sein und hat demzufolge schon früh das Interesse von vergleichend arbeitenden Neurobiologen erregt. Anatomisch differenziert sich das Mittelhirn in ein Mittelhirndach, das *Tectum*, und einen basalen Bereich, das *Tegmentum*. Das *Tectum* wiederum wird unterteilt in einen visuellen Bereich, das optische *Tectum*, und verschiedene Kerngebiete, die als *Torus semicircularis* zusammengefasst werden. Diese Nomenklatur wird konsistent für fast alle Wirbeltierklassen angewendet. Lediglich bei Säugern bezeichnet man das optische *Tectum* als *Colliculus superior* und den *Torus semicircularis* als *Colliculus inferior* (diese Begriffe gehen auf die Humananatomie zurück). Das optische *Tectum* ist bei fast allen Arten stark geschichtet und weist in den einzelnen Schichten charakteristische Zelltypen auf. Bei allen Wirbeltieren erhält das optische *Tectum* eine direkte (monosynaptische) Projektion von der Retina und zusätzlich einen indirekten (polysynaptischen) Eingang aus der Hörbahn; diese Projektionen sind topographisch und führen zu einer Repräsentation des visuellen und des auditorischen Raums im optischen *Tectum* (Abbildung 1). Aus dem optischen *Tectum* heraus (= *tec-*

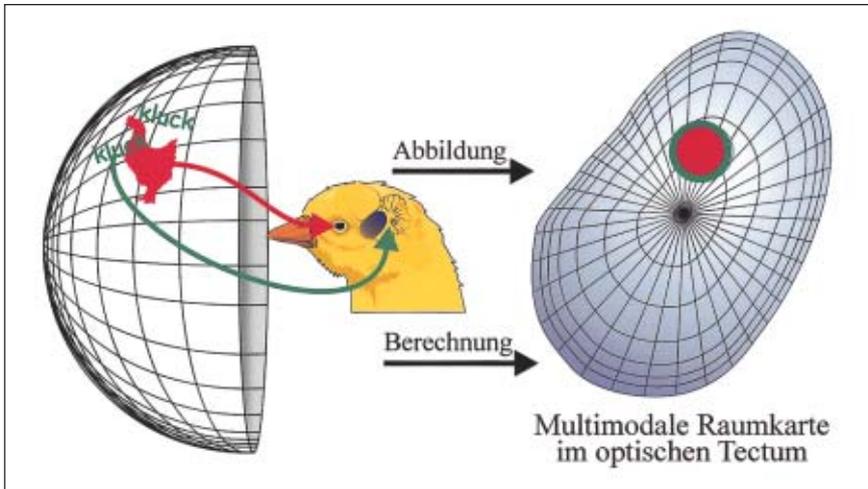


Abb. 1: Die sensorische Umwelt eines Organismus ist im visuellen Mittelhirn in Raumkoordinaten repräsentiert. Dabei wird die Abbildung auf der Retina durch eine topographische Projektion direkt übertragen, während die Raumposition eines akustischen Stimulus in der Hörbahn erst errechnet werden muss.

tofugal) führen Projektionen zu vielen verschiedenen Zielstrukturen: Absteigende Bahnen erreichen prämotorische und motorische Strukturen, und über die aufsteigenden Projektionen werden sensorische Informationen an das Zwischen- und Vorderhirn übermittelt.

Eine klare Homologisierung zwischen den einzelnen Schichten des visuellen Mittel-

hirns bei Säugern und Nicht-Säugern (Abbildung 2) ist schwierig. Einen wesentlichen Unterschied stellt der Einzug der retinalen Projektion dar: bei allen Nicht-Säugern verlaufen die Fasern der Retinaganglienzellen über die tectale Oberfläche, um dann an der entsprechenden Position in die Tiefe zu ziehen. Bei Säugern dagegen treten die retinalen Fasern zwischen den oberflächlichen und

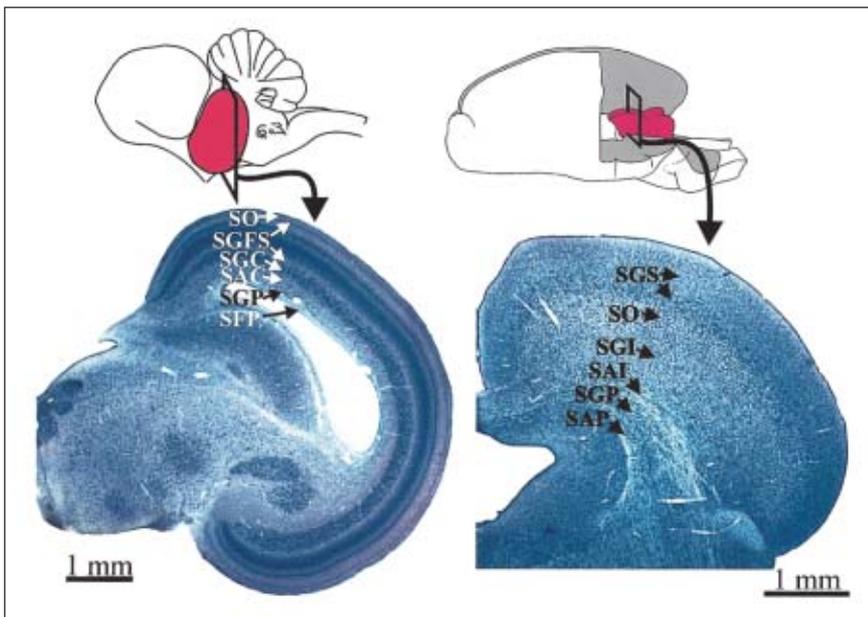


Abb. 2: Schematische Übersicht der Gehirnstruktur und repräsentative Querschnitte durch das Mittelhirn bei einem Vogel (links: Huhn) und bei einem Säuger (rechts: Hörnchen). In dieser histologischen Anfärbung (Giemsa-Färbung) ist der Aufbau aus Schichten mit unterschiedlicher Zelldichte gut zu erkennen. Abkürzungen: SAC: Stratum album centrale, SAI: Stratum album intermedium, SAP: Stratum album profundum, SFP: Stratum fibrosum profundum, SGFS: Stratum griseum et fibrosum superficiale, SGC: Stratum griseum centrale, SGI: Stratum griseum intermedium, SGP: Stratum griseum profundum, SGS: Stratum griseum superficiale, SO: Stratum opticum.

den mittleren Schichten ein und ziehen dann zur Oberfläche hin. Auf der Basis der Zelltypen und nichtretinalen Verbindungen entspricht das gesamte Tectum der Nicht-Säuger den oberen Schichten des Colliculus, während die intermediären und tiefen Schichten keine laminare Entsprechung bei Nicht-Säugern haben. Die bei Säugern dort vorhandenen multisensorischen und motorischen Karten sind bei den am besten analysierten Nicht-Säugern, den Vögeln, zusammen mit anderen Funktionen in den unteren tectalen Schichten (*Stratum griseum centrale*, SGC) zu finden. Allgemein sind motorische Karten vor allem durch Stimulationsexperimente charakterisiert worden; eine Elektrostimulation an einer bestimmten Position in dieser Karte führt bei Säugern zu Augenbewegungen hin in die Richtung, welche der Kartenposition entspricht.

Die Ursprünge der klassischen Sichtweise zur Bedeutung des Tectum. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass im sensorischen Mittelhirn Mechanismen zur Ankopplung von sensorischen Stimuli an (prä-)motorische Muster lokalisiert sind, also eine Umschaltung von der Sensorik auf die Motorik erfolgt (sensorimotor interface). Allerdings ging man lange davon aus, dass dies nur der Fall bei den „niederen“ Wirbeltieren war, wohingegen bei Säugetieren die Umschaltung vor allem im Vorderhirn erfolgen sollte. Zum Teil resultierte diese Vorstellung aus der Beschränkung auf die Untersuchung von nur wenigen Arten. Die Mustererkennung im Tectum von Kröten wurde beispielsweise als Modell für die Funktion des visuellen Mittelhirns bei „niederen“ Wirbeltieren betrachtet, während die Situation bei Säugern weitgehend von den Ergebnissen bei Primaten her generalisiert wurde. Zudem schienen diese Befunde eine alte Annahme zur Gehirnevolution von Wirbeltieren zu bestätigen. Nach dieser Vorstellung gibt es einen zunehmenden Transfer von Funktionen von den phylogenetisch alten, „niederen“ Hirnstrukturen hin zu den „höheren“ Arealen, also dem Vorderhirn. Daher wurde angenommen, dass in Nicht-Säugern die sensorisch-motorische Integration vor allem im Mittelhirn erfolgt, während sich bei Säugern für diese Funktionen ein großes Vorderhirn entwickelt hat und das Mittelhirn nur noch ein „untergeordnetes Reflexzentrum für Augenbewegungen“ darstellt (siehe z.B. Romer 1970). Die visuelle Verarbeitung wurde bei Säugern fast ausschließlich im Kortex lokalisiert, der den primären Eingang über eine zweite Projektionsbahn ohne Beteiligung des Mittelhirns bekommt (thalamofugale Bahn).

**Neue Befunde zum Mittelhirn:
Vergleichende Anatomie**

In den letzten Jahren ist diese prinzipielle Unterscheidung des visuellen Mittelhirns bei Nicht-Säugetern (sensomotorisches Interface) und bei Säugetern (ausführende Station unter Kontrolle des Vorderhirns) durch zahlreiche Studien in Frage gestellt worden. Grundlegende anatomische Untersuchungen beschränkten sich dabei nicht mehr auf die traditionellen Modellorganismen (Primaten, Katzen, Ratten), sondern analysierten auch weitere Säugerspezies, die sich zum Teil sehr stark visuell orientieren. Es zeigte sich, dass in diesen Arten die Größe und die Bedeutung des Mittelhirns stark variiert und weniger einem allgemeinen Säuger-Muster entspricht, sondern eher von der Stellung der Augen abhängt: Organismen mit frontal stehenden Augen (Primaten, Carnivoren) besitzen ein stark binokulares Gesichtsfeld und eine stark differenzierte visuelle Projektion über den Thalamus, während letztere bei Organismen mit seitlich stehenden Augen wenig differenziert ist und das Mittelhirn eine größere Rolle spielt (Butler und Hodos 1996). Grundsätzlich ist demzufolge die Organisation der Projektionsbahnen bei allen Wirbeltierklassen vergleichbar; die detaillierte Ausformung dieses Grundmusters ist innerhalb einer Wirbeltierklasse variabel und primär abhängig von der ökologischen Einnischung des Organismus (Karten und Shimizu 1991; Shimizu und Karten 1993).

Übereinstimmungen fanden sich aber nicht nur auf der Ebene der Projektionsbahnen, sondern auch im detaillierten zellulären Aufbau. Vergleichende neuroanatomische Studien konnten Zelltypen charakterisieren, die sowohl bei Vögeln als auch bei Säugern identisch vorhanden sind. Ein gut etabliertes Beispiel sind die Zellen des Stratum griseum centrale (SGC) der Vögel bzw. des *Stratum griseum superficiale* (SGS) der Säuger (Abbildung 3 A, B): In beiden Klassen gibt es von diesen Zellen verschiedene Typen, die zum Teil einen monosynaptischen Eingang von der Retina haben; alle Zellen projizieren zum Thalamus, haben sehr große dendritische Felder, besitzen dendritische Spezialisierungen, und zeigen sogar identische physiologische Antworten auf Depolarisationen (Major et al. 2000; Isa und Saito 2001; Luksch et al. 2001).

Ein wesentlicher Aspekt bei der Einordnung des Colliculus superior als lediglich ausführende Struktur war, dass lange Zeit keine direkte Verbindung von den oberen Schichten, die direkten retinalen Eingang erhalten, hin zu den motorischen Arealen in den mittleren und tiefen Schichten zu finden war.

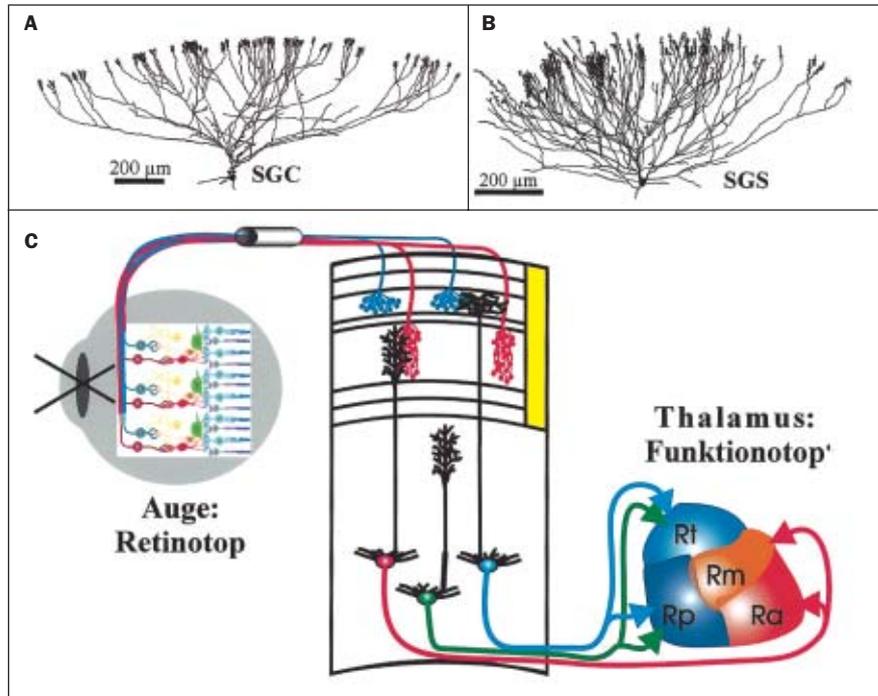


Abb. 3: Zelltypen im visuellen Mittelhirn und ihre Verbindungen. A: Neuron des Stratum griseum centrale (SGC) beim Huhn. B: Neuron des Stratum griseum superficiale beim Hörnchen. Beide Zelltypen projizieren zu einer Folgestation im Thalamus und haben vergleichbare dendritische Felder sowie Dendriten mit endständigen Spezialisierungen. C: Schematische Darstellung der Verbindung von der Retina zum Thalamus. Die topographische Projektion vom Auge in das Tectum wird zusätzlich in verschiedene Schichten aufgespalten; aus diesen Schichten erhalten die unterschiedlichen Typen von Projektionsneuronen im SGC selektiv ihren Eingang, integrieren über große Raumbereiche und projizieren in verschiedene Bereiche des Nucleus Rotundus im Zwischenhirn. Dort ist die visuelle Information nicht mehr in Raumkoordinaten repräsentiert, sondern in Funktionsbereiche differenziert.

Daher ging man davon aus, dass Augenbewegungen ausschließlich über eine Projektionsschleife durch das Vorderhirn (visueller Kortex, frontales Augenfeld) ausgelöst werden können. In Untersuchungen an Kleinsäugetern zeigt sich nun in letzter Zeit sehr wohl eine erregende Verbindung, die jedoch unter starker inhibitorischer Kontrolle steht (Isa 2002). Funktionell bedeutsam ist diese Verbindung wahrscheinlich bei starken visuellen Reizen im Zusammenhang mit sehr schnellen sakkadischen Augenbewegungen (Express-Sakkaden). Grundsätzlich kann also auch bei Säugern das visuelle Mittelhirn als sensomotorisches Interface fungieren.

Verarbeitungsprozesse visueller Information im Mittelhirn

Komplexe sensorische Verarbeitung im optischen Tectum der Vögel. Das optische Tectum aller Wirbeltiere erhält eine Projektion der gegenüberliegenden Retina. Diese Projektion ist topographisch, konserviert also die Raumbeziehungen zwischen den benachbar-

ten Photorezeptoren, und bildet eine retinotopie Karte des visuellen Raumes auf dem Tectum ab. Die Fasern von der Retina ziehen bei allen Wirbeltieren mit Ausnahme der Säuger über die Oberfläche, um dann an der entsprechenden Position in die oberen Schichten einzutauchen und präsynaptische Strukturen auszubilden (Abbildung 3 C). Die verschiedenen Klassen von retinalen Ganglienzellen verzweigen sich dort in der für sie charakteristischen Schicht. Dadurch führt eine visuelle Stimulation an einem Raumpunkt nicht nur zu Erregung an einem Ort im Tectum, sondern zusätzlich werden verschiedene Aspekte der visuellen Information durch die unterschiedlichen Retinaganglienzellen in definierte Schichten des Tectum abgebildet. Weiterhin war bereits früh beschrieben worden, dass mit zunehmender Entfernung von der tectalen Oberfläche die Größe der rezeptiven Felder einzelner Neurone zunahm bis hin zu 20-40° Schwinkel in den tiefen Schichten (Frost und Nakayama 1983). Aus diesen tiefen Schichten (dem SGC) heraus entstammen die Hauptprojek-



tion des Tectum, die über den thalamischen *Nucleus rotundus* zum Vorderhirn projizieren. Erstaunlicherweise ist bereits auf der thalamischen Ebene keine retinotopische Organisation der visuellen Bahn mehr zu finden, sondern eine Gruppierung entlang von funktionellen Aspekten (Farbe, Helligkeit, Bewegung etc. – Wang et al. 1993). Wie kann also eine Organisation entlang von retinalen Koordinaten so schnell in eine Organisation entlang von funktionellen Aspekten übersetzt werden?

Die zelluläre Grundlage dieser Transformation ist in den letzten Jahren bei verschiedenen Vogelarten untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass bereits in den tiefen tectalen Schichten die einzelnen Neurone sehr große rezeptive Felder haben, also über einen weiten Bereich der visuellen Karte afferenten Eingang von der Retina erhalten. Allerdings erhalten die verschiedenen Typen von SGC-Neuronen jeweils nur afferenten Eingang in einer der tectalen Schichten und demzufolge auch nur von einem Typ Retinaganglienzelle (Abbildung 3 A, C). Alle Neurone eines bestimmten SGC-Typs projizieren dann in die gleiche Zielregion im Thalamus und führen so dort zu einer Organisation entlang funktioneller Kriterien. Entscheidend für die Information, die ein Zelltyp übermittelt, ist also das dendritische Feld der SGC-Neurone und die Lage ihrer spezialisierten dendritischen Endigungen in einer bestimmten Schicht (Luksch et al. 1998; Hellmann und Güntürkün 2001). Die Konnektivität im optischen Tectum führt so zu einer Aufspaltung in Verarbeitungskanäle für verschiedene Aspekte der visuellen Information. Bei Säugern sind in den oberen Schichten des Colliculus superior vergleichbare Zelltypen gefunden worden (Abbildung 3 B – Major et al. 2000).

Was ist die Funktion dieses Systems? Eine mögliche Interpretation ist, dass es sich um zelluläre Mechanismen zur grundlegenden Analyse der visuellen Umwelt handelt. Die Ergebnisse dieser Analyse können einerseits zur schnellen Ansteuerung der Motorik dienen (beispielsweise Express-Sakkaden), andererseits aber durch die Projektion über den Thalamus zum Vorderhirn auch die dortige Verarbeitung beeinflussen. Selbst bei Primaten projiziert die dem *Nucleus rotundus* homologe Struktur, das *Pulvinar* (= Kissen, so benannt nach seiner Form) in zahlreiche Areale des visuellen Kortex (Rockland et al. 1999) und könnte so zur kortikalen Verarbeitung beitragen. In diesem Zusammenhang ist auch interessant, dass Neurone des SGC bei Stimulation ein rhythmisches Pulsmuster produzieren („*chattering behavior*“), das mit

integrativen Funktionen im Gehirn (Synchronisierung, siehe unten) in Verbindung gebracht wird.

Die Leistung bei visueller Raumerkennung ist abhängig von der Funktion des Colliculus superior. Bei Säugern wird der visuellen Bahn über den Colliculus superior üblicherweise nur eine Funktion bei der Orientierung im Raum zugeschrieben. Dem zufolge müsste die visuelle Raumerkennung und Objektwahrnehmung ausschließlich über den thalamofugalen Pfad (bei Säugern über das *Corpus geniculatum laterale* zum visuellen Kortex) vermittelt werden. Diese vereinfachte Sichtweise ist nach neueren Ergebnissen so nicht haltbar. Es deutet sich vielmehr an, dass der Colliculus superior auch an Wahrnehmungsvorgängen beteiligt ist, wobei es im Colliculus sicher zu einer Interaktion von aufsteigender visueller Information mit nach unten vermittelter Information aus dem Vorderhirn kommt.

In Experimenten, bei denen die Funktion des Colliculus superior bei Katzen durch Kühlung beeinträchtigt war, zeigten sich Defizite in der Raumwahrnehmung. So konnten bei einseitiger Ausschaltung des Colliculus superior visuelle bzw. akustische Quellen in der gegenüberliegenden Hälfte des repräsentierten Raumes nicht erkannt werden. Interessanterweise konnte dieses Defizit durch zusätzliches Ausschalten des anderen Colliculus weitgehend aufgehoben werden. Bewegte visuelle und akustische Objekte, die generell leichter wahrgenommen wurden, konnten wieder erkannt werden. Schwache, d.h. unbewegliche visuelle Objekte konnten dagegen bei beidseitiger Ausschaltung nirgendwo im Raum erkannt werden (Lomber et al. 2001). Dies zeigt, dass das Mittelhirn über die Steuerung von Orientierungsbewegungen hinaus auch bei räumlichen Wahrnehmungsvorgängen beteiligt ist.

Läsionen oder Inaktivierungen des Colliculus superior beeinträchtigen darüber hinaus auch die bewusste visuelle Objektwahrnehmung, wie sie z. B. als Voraussetzung für Lernvorgänge notwendig ist. Dies betrifft besonders die globale Verarbeitung visueller Muster. In Experimenten, in denen die oberflächlichen Schichten des Colliculus superior deaktiviert wurden, konnten spezifisch globale Eigenschaften von visuellen Mustern nicht mehr schneller gelernt werden als lokale, wie es normalerweise bei visuellen Lernvorgängen der Fall ist. Das Erlernen lokaler Eigenschaften war jedoch unbeeinträchtigt. Der Colliculus superior hat damit auch eine wesentliche Bedeutung bei der visuellen Mustererkennung (Lomber 2002).

Colliculäre Neurone kontrollieren nicht die Motorik einzelner Augenbewegungen sondern steuern übergeordnet die Änderung der Blickrichtung

Neben der erweiterten Bedeutung auf der Wahrnehmungsseite wird in letzter Zeit ebenfalls deutlich, dass auch die Steuerung der Motorik über die absteigenden Projektionen des Colliculus neu bewertet werden muss. Im Colliculus superior findet nicht nur die Steuerung einfacher Augenbewegungen statt, sondern dort wird die Verschiebung der gesamten Blickrichtung mit den möglichen motorischen Teilkomponenten von Augen und Kopf koordiniert.

Diese Bedeutung des Colliculus superior für allgemeine Orientierungsbewegungen ist bei Primaten deutlich. Hier wurde bereits früh ein enger Zusammenhang zwischen der Aktivität colliculärer Neurone und sakkadischen Augenbewegungen demonstriert; colliculäre Neurone kodierten dabei die einzelnen Parameter nachfolgender Augenbewegungen sehr genau (Richtung, Geschwindigkeit). Allerdings wurde in diesen frühen Untersuchungen der Kopf des Tieres meist fixiert, so dass ausschließlich Augenbewegungen möglich waren. In letzter Zeit wurden bei Untersuchungen auch zusätzlich Bewegungen des Kopfes, teilweise sogar des Rumpfes bei der Änderung der Blickrichtung zugelassen, was besonders bei der Erfassung von Objekten in der Peripherie von Bedeutung ist. In diesen erweiterten Untersuchungen an Katzen und Affen zeigte sich, dass in den Ausgangsstrukturen des Colliculus superior bei Verschiebung der Blickrichtung keineswegs nur der Anteil der Augen kodiert wird, sondern vielmehr die komplexe Gesamtbewegung von Auge und Kopf integriert und gesteuert wird. Die Bewegungskontrolle hier geschieht auf mittlerem Niveau, erst in nachgeschalteten Strukturen wird festgelegt, ob eine Änderung der Blickrichtung durch eine Augen- oder Kopfsakkade erfolgen wird (Sparks 1999). Dieses Konzept wurde kürzlich noch erweitert: Weiträumige Verschiebungen der Blickrichtung auf entfernte Ziele können oft aus mehreren Sakkaden aufgebaut sein. Die neuronale Aktivität im Colliculus bestimmt dabei nicht die Richtung und Größe jeder einzelnen Sakkade, sondern zeigt über die Gesamtdauer der Bewegung den aktuellen Abstand der Blickrichtung bis zum entgültigen Ziel. In der motorischen Karte des SC bewegt sich dabei ein Aktivitätshügel von einem Startpunkt im caudalen Teil in Richtung auf den rostralen Pol zu, wo das Ziel der Sakkade bei der Fovealisierung repräsentiert ist. Die letz-

te Sakkade passt schließlich zu der davor gemessenen Aktivität, was erklären kann, warum das erweiterte Konzept erst in den neueren Untersuchungen deutlich wird (Bergeron et al. 2003).

Kognitive Modulation der Verarbeitung im Mittelhirn

Die Verarbeitung sensorischer Reize im Colliculus superior, wie sie soweit beschrieben wurde, unterliegt dem starken Einfluss kognitiver Modulation. Selektive Aufmerksamkeit, bei der die Wahrnehmungskapazitäten auf einen bestimmten Bereich der sensorischen Umwelt konzentriert werden, während der Rest weitgehend ignoriert wird, hat dabei wahrscheinlich den gewichtigsten Einfluss. Daneben spielen andere Regulationsmechanismen wie z.B. die Handlungsintention ebenfalls eine Rolle. Das offensichtliche Ausrichten der räumlich-selektiven Aufmerksamkeit hat viel mit den sakkadischen Orientierungsbewegungen von Augen und Kopf zu tun. Deshalb wurde dem Colliculus superior von manchen Autoren schon vor längerem eine zentrale Rolle im Aufmerksamkeitssystem zugesprochen (Posner 1994). Weitere wichtige Rollen bei der Lenkung räumlicher Aufmerksamkeit scheinen außerdem das Pulvinar im Thalamus und der posteriore Parietalkortex zu spielen, die mit dem Colliculus superior anatomisch eng verbunden sind. Das Pulvinar ist beispielsweise Ziel der wichtigsten Projektion des Colliculus.

Schon länger ist bekannt, dass die Neurone im Colliculus superior in ihrer Aktivität bei visueller Reizung durch das Verschieben räumlich-selektiver Aufmerksamkeit beeinflusst werden (Goldberg und Wurtz 1972). Dies wurde mit verschiedenen experimentellen Ansätzen bestätigt (z.B. Kustov und Robinson 1996). In allen diesen Ansätzen wurde ein bestimmtes Ablaufschema, ein sog. Verhaltensparadigma, verwendet, mit dem die Effekte von Aufmerksamkeit sehr spezifisch untersucht werden können. In diesem Verhaltensparadigma wird auf einen Hinweisreiz hin die Aufmerksamkeit nicht offensichtlich, sondern verdeckt ausgerichtet. Erst später wird dann ein Zielreiz präsentiert, auf den mit einer offensichtlichen motorischen Reaktion geantwortet wird. Dadurch kann der Aufmerksamkeitseffekt untersucht werden, während die Reizsituation (z.B. die Ausrichtung der Augen oder die Position der visuellen Reize im Sehfeld) konstant bleibt.

Die Ausrichtung der räumlich-spezifischen Aufmerksamkeit in eine bestimmte Richtung machte sich zum einen im Verhal-

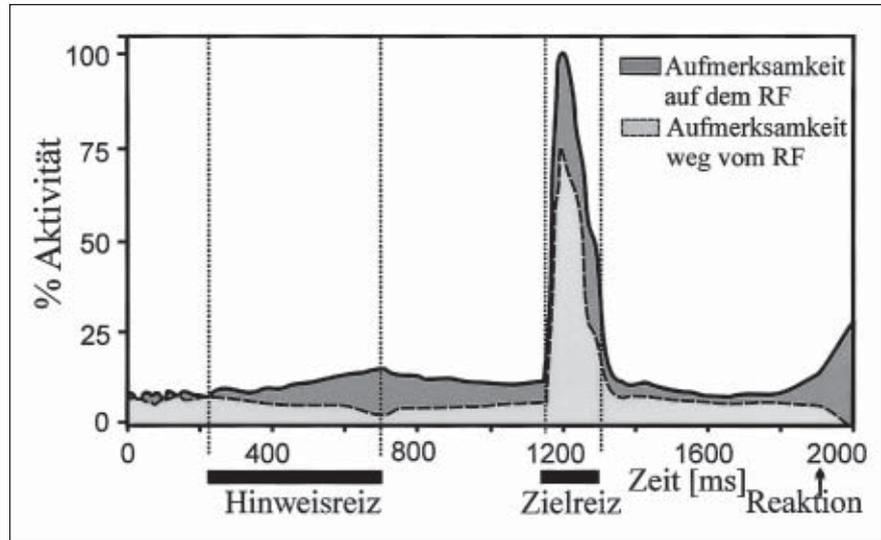


Abb. 4: Schema der mittleren Antwort eines Neurons aus dem Tectum opticum einer wachen Schleiereule während eines Aufmerksamkeitsparadigmas. Darstellung der Aktivitäten wenn die Aufmerksamkeit in Richtung des rezeptiven Feldes der Zelle gerichtet ist (Aufmerksamkeit auf dem RF) bzw. davon weggerichtet ist. Während des visuellen Hinweisreizes (präsentiert außerhalb des rezeptiven Feldes) ergibt sich langsam eine erhöhte Aktivität unter Aufmerksamkeit. Diese Erhöhung bleibt in der Wartephase erhalten. Unter Aufmerksamkeit wird der akustische Zielreiz dann stärker beantwortet. Die Verhaltensreaktion erfolgt erst am Ende und wird nur dann durch das Neuron vermittelt, wenn die Aufmerksamkeit auf dem rezeptiven Feld liegt.

ten deutlich. Wenn ein Zielreiz, auf den reagiert werden soll, aus einer Richtung präsentiert wird, in die vorher die Aufmerksamkeit gelenkt wurde, so kann der Zielreiz schneller und mit geringerer Fehlerrate beantwortet werden. Wurde dagegen die Aufmerksamkeit von der Richtung des Zielreizes weg gelenkt, so ergeben sich verlängerte Reaktionszeiten und eine erhöhte Fehlerrate (z.B. Robinson and Kertzman 1995; Johnen et al. 2001). Durch diese vorangehende Ausrichtung der Aufmerksamkeit können Reize schneller und effizienter verarbeitet werden.

Parallel dazu zeigt sich ein Aufmerksamkeitseffekt auch auf neuronaler Ebene, unter anderem im Mittelhirn. Sehr klar konnte das im optischen Tectum bei der Schleiereule gezeigt werden. Beim verdeckten Ausrichten der Aufmerksamkeit wurde die Aktivität der Neurone erhöht, die in der sensorischen Karte (siehe Einleitung) den Bereich repräsentieren, auf den die Aufmerksamkeit gerichtet wurde. Die Hinweisreize erregten dabei keine direkten Antworten (Abbildung 4). Diese erhöhte Aktivierung blieb während der Wartezeit nach dem Hinweisreiz noch bestehen. Die darauf folgende Antwort der Neurone auf den Zielreiz hin war unter dem Einfluss von Aufmerksamkeit erhöht. Dazu passte, dass die Kopfsakkade als Reaktion auf den Zielreiz hin, die durch genau diese Neurone vermittelt wurde, beschleunigt war (Gaese und

Wagner 2002). Vergleichbare Effekte der Voraktivierung wurden auch im Colliculus superior bei Säugern gefunden (Ignashchenkova 2001; Moeller und Gaese 2003). Die Effekte bei der Reaktion auf den Zielreiz hin waren jedoch z.T. sehr unterschiedlich. Die Änderung in der Aktivität auf den Hinweisreiz im Mittelhirn war in den verschiedenen Untersuchungen sehr konsistent, unabhängig davon, ob ein visueller oder auditorischer Hinweisreiz verwendet wurde.

Neben dem mehrfach beschriebenen Effekt von Aufmerksamkeit auf die Aktivität im Mittelhirn konnten auch weitere kognitive Einflüsse beschrieben werden. Neben dem Effekt von Handlungsintention (Gaese und Wagner 2002) beeinflusste unter anderem die Unsicherheit über das mögliche Ziel einer Augensakkade die Aktivität im Colliculus superior bei Primaten (Basso und Wurtz 1997). Diese modulierenden Effekte sind möglicherweise so stark, dass das Vermitteln der Orientierungsbewegung von Kopf und/oder Augen sowohl über das optische Tectum als auch über den Colliculus superior jeweils in den aktuellen Verhaltenskontext eingebunden sein muss. Durch diese Einflüsse könnten sogar die eigentlich reflektorisch auftretenden Sakkaden unterdrückt werden, wenn sie durch nebensächliche Reize ausgelöst werden und von den verhaltensrelevanten Zielen ablenken würden.



Beteiligung des Colliculus superior beim bewussten Sehen: „Blindsight“, Sprague-Effekt und neuronale Oszillationen

Für eine gewichtige Rolle des Colliculus superior bei der bewussten visuellen Wahrnehmung gibt es vielfältige Hinweise. Die Zerstörung des Mittelhirns bei Säugern führt zu deutlich stärkeren Ausfällen als erwartet, während eine Läsion des visuellen Kortex keine komplette Blindheit erzeugte (Wallace et al. 1990). Auch bei Menschen ist dieser letzte Effekt bekannt: Patienten mit einer Zerstörung des primären visuellen Kortex können immer noch auf visuelle Stimuli reagieren, ohne sich dessen allerdings bewusst zu sein; dieses Phänomen ist unter dem Begriff "blindsight" bekannt (Cowey und Stoerig 1995). Dass die Strukturen des Mittelhirns und des Kortex in ihrer Funktion dabei eng verzahnt sind, wird beim sog. "Sprague-Effekt" deutlich: Blindheit in einer Hemisphäre der visuellen Umwelt, die durch eine einseitige Läsion des visuellen Kortex verursacht ist, kann durch Eingriffe auf der Ebene des Mittelhirns beeinflusst werden. Dabei kann sowohl die Durchtrennung der Kommissur zwischen den Colliculi superiores als auch die Läsion des Colliculus contralateral zur kortikalen Läsion die Blindheit aufheben (Sprague 1966). Das gleiche wird schließlich

auch durch eine Läsion im Bereich der contralateralen Substantia nigra erreicht (Wallace et al. 1990). Der zugrunde liegende Effekt scheint dabei eine Disinhibition des ipsilateralen Colliculus superior zu sein, da die Effekte nur bei erfolgreicher Läsion von inhibitorischen Fasern auftreten.

Eine Erklärung dieser Phänomene wird in einer allgemeineren Hypothese versucht, welche die Läsionsdaten mit den Untersuchungen zu neuronalen Oszillationen im Mittelhirn und Kortex zusammenbringt (Sewards und Swards 2000; Swards und Swards 2002). Reiz-korrelierte synchrone Oszillationen in der neuronalen Aktivität wurden in verschiedenen Strukturen des visuellen Kortex, aber auch im Colliculus superior beschrieben (Brecht et al. 1998). Diese oszillierende Aktivität wird im allgemeinen mit den Phänomenen von Objektbindung und bewusster Wahrnehmung in Verbindung gebracht. Dabei könnte synchrone Aktivität zwischen Mittelhirn und visuellem Kortex eine wichtige Rolle spielen, da sich andeutet, dass beide Zentren zur bewussten Wahrnehmung essentiell beitragen. In einer modellhaften Vorstellung geht man davon aus, dass die teilweise Verarbeitung von Reizen in jeweils unterschiedlichen Gehirngebieten letztlich durch synchrone Aktivität integriert wird. Diese zusammengefasste Aktivität wird als die Grundlage davon angesehen, wie un-

terschiedliche Eigenschaften von Objekten letztlich zu einem einheitlichen, bewusst wahrgenommenen Perzept zusammengebunden werden. Die Effekte der Läsionen legen nahe, dass Mittelhirn und Kortex dazu sehr definiert interagieren müssen. Diese Vorgänge sind nicht nur auf die Säuger beschränkt, auch im Mittelhirn von Vögeln wurde synchrone neuronale Aktivität beschrieben (Neuenschwander et al. 1996).

Integration mehrerer Sinnesmodalitäten

Auch bei dem Aufbau einer einheitlichen Repräsentation der sensorischen Umwelt sind die Parallelen zwischen den verschiedenen Wirbeltierklassen offensichtlich. Eine der zentralen Aufgaben des Gehirns ist es, die topographisch vorliegenden Informationen (z.B. der Ort der Erregung auf der Retina) zusammenzubinden mit abgeleiteten Informationen (z.B. dem Ort einer Schallquelle, der aus akustischen Parametern berechnet werden muss – Abbildung 4). Diese multisensorische Integration wird zu großen Teilen im Mittelhirn geleistet und ist modellhaft bei Schleiereulen bearbeitet worden. Schon länger war aus den Arbeiten von Knudsen bekannt, dass für die Gesamtrepräsentation das visuelle System als Referenzsystem dient (Knudsen 2002). Eine Manipulation der visuellen Welt (durch Aufsetzen von Prismenbrillen) führte zu einer Angleichung des auditorischen Koordinatensystems an die veränderte visuelle Raumkarte. Geändert wurde dabei eine Projektion zwischen zwei Unterkernen des auditorischen Systems (Feldman und Knudsen 1997), wobei die neu aufgebauten Projektionen zuerst vor allem durch spezielle erregende Synapsen (NMDA-Rezeptoren) übertragen und die alten Verbindungen später durch Inhibition unterdrückt werden (Feldman und Knudsen 1998; Zheng und Knudsen 2001).

Unklar war jedoch lange, wie die Korrekturmechanismen auf zellulärer Ebene realisiert sind. Bekannt war lediglich, dass das Korrektursignal aus dem visuellen System kommen und in die beteiligten auditorischen Nuclei projizieren musste. Ob es sich jedoch um ein Signal aus der Fovea handelt, das eine Fehlabbildung bei der Fovealisierung korrigierte, oder um ein topographisches Signal aus der gesamten tectalen Karte, war nicht bekannt. Neue Experimente haben jedoch eindeutig gezeigt, dass eine Punkt-zu-Punkt Verschaltung für die Korrektur im auditorischen System verantwortlich ist (Hyde und Knudsen 2002) (Abbildung 4). Die dazu essentiellen tectalen Neurone sind anatomisch

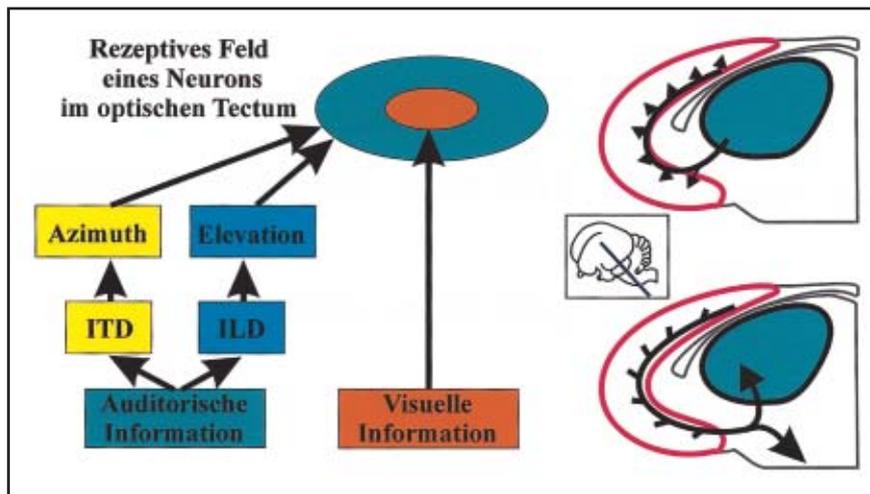


Abb. 5: Schema der Abstimmung visueller und auditorischer rezeptiver Felder von Neuronen im visuellen Mittelhirn von Wirbeltieren. A: Während die Topographie der visuellen Information in der Projektion erhalten bleibt, muss die Raumposition einer Schallquelle erst aus der Laufzeitdifferenz (interaural time difference, ITD) und der Lautstärkedifferenz (interaural level difference, ILD) zwischen den Ohren berechnet werden. B: Schematische Darstellung der Projektionen im Mittelhirn der Schleiereule (Transversalschnitt). Oben: Im auditorischen Mittelhirn (grün) wird die Raumposition der Schallquelle in eine Karte umgesetzt und topographisch in das optische Tectum (rot) projiziert. Unten: Zur Abstimmung der visuellen und auditorischen Raumkarten wird aus dem visuellen System ein Kalibrierungssignal generiert, das zurück in das auditorische Mittelhirn schaltet. Inset: Seitenansicht eines Eulengehirns mit transversaler Schnittrichtung.

identifiziert worden (Hyde und Knudsen 2000; Luksch et al. 2000) und scheinen normalerweise unter inhibitorischer Kontrolle zu stehen, die bei einer Fehl Abstimmung aufgehoben wird (Gutfreund et al. 2002). Wenn auch die Analyse auf zellulärer Ebene bei Säugern bislang nicht in vergleichbarer Detailliertheit durchgeführt wurde, scheint doch auch dort eine analoge Verschaltung zu existieren (King et al. 1998).

Schlussbemerkung

Natürlich sind die Mittelhirne aller Wirbeltiere nicht komplett identisch, und auch der Grad der Einbindung in verschiedene Funktionskreise kann variieren. Allerdings ist die klassische Sicht eines fundamentalen Unterschiedes zwischen dem Mittelhirn der Säuger und der Nicht-Säuger nach heutiger Datenlage nicht mehr haltbar. In allen Organismen scheint das Mittelhirn eine schnelle, grundlegende Analyse der sensorischen Umwelt zu leisten und bei entsprechender Stimulation auch eine direkte Ansteuerung der (Prä-)Motorik durchführen zu können. Innerhalb der Wirbeltiere sind lediglich verschiedene Trends zu erkennen, so z.B. die stärkere Ausbildung einer thalamofugalen Projektion bei stark binokularer Auslegung des Sehsystems, oder eben eine stärkere Unterdrückung der Mittelhirn-Sensomotorik bei den Säugern. Dennoch scheinen die grundlegenden Mechanismen quer durch alle Wirbeltiere vergleichbar zu sein und zu dem beizutragen, was bei vielen Organismen als bewusste Wahrnehmung bezeichnet wird. Es ist unsere Überzeugung, dass die beeindruckenden Leistungen des visuellen Systems der Wirbeltiere erst aus dem Zusammenspiel all dieser Elemente heraus verständlich sein werden.

Danksagung

Die Arbeiten der Verfasser werden von der DFG in Einzelprojekten (Lu 622 3-1) und im Rahmen des DFG Schwerpunktprogramms 1001 „Sensomotorische Integration“ gefördert.

Literatur

Gaese B.H. and Wagner H. (2002): Precognitive and cognitive elements in sound localization. *Zoology* 105: 329—339.
 Knudsen E.I. (2002): Instructed learning in the auditory localization pathway of the barn owl. *Nature* 417: 322—328.
 Lomber S.G. (2002): Learning to see the trees before the forest: reversible deactivation of the superior colliculus during learning of local and

global visual features. *Proceed. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 4049—4054.
 Luksch H., Karten H.J., Kleinfeld D. and Wessel R (2001): Chattering and differential signal processing in identified motion sensitive neurons of parallel visual pathways in chick tectum. *J. Neurosci.* 21: 6440—6446.
 Sparks D.L. (1999): Conceptual issues related to the role of the superior colliculus in the control of gaze. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9: 698—707.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Kurzbiographien

Harald Luksch: 1984 – 1991 Studium der Biologie an der Universität Bonn. 1994 Promotion an der Universität zu Köln über sensorische Prozesse bei Amphibien. 1995 Postdoc am Institut für Hirnforschung der Universität Bremen, 1996 Postdoc an der Universität von Kalifornien in San Diego. Seit 1996 Leiter einer Arbeitsgruppe an der RWTH Aachen (Habilitation 2002). Arbeitsgebiete: Zelluläre Verarbeitung sensorischer Signale, funktionelle Anatomie und Entwicklung.

Bernhard Gaese: 1984 – 1991 Studium der Biologie an der Universität Tübingen. 1990 Forschungsaufenthalte an der University of Colorado (Boulder) und an der University of Arizona (Tucson). 1992-1996 Promotion am Lehrstuhl Tierphysiologie der Universität Tübingen. Seit 1996 Leiter einer Arbeitsgruppe, von 1996 bis 2002 an der RWTH Aachen, seit 2002 an der J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main. Arbeitsgebiete: Hörphysiologie, Aufmerksamkeit im auditorischen System.

Korrespondenzadressen

Harald Luksch
 Institut für Biologie II
 Lehrstuhl für Zoologie und Tierphysiologie
 RWTH Aachen
 Kopernikusstraße 16
 D-52074 Aachen
 Tel.: ++49 (0) 241 802 4832
 Fax: ++49 (0) 241 802 2133
 e-mail: luksch@bio2.rwth-aachen.de

Bernhard Gaese
 Zoologisches Institut
 J.W. Goethe-Universität
 Siesmayerstr. 70
 D-60323 Frankfurt am Main
 Tel: ++49 (0) 69 798 24742
 Fax: ++49 (0) 69 798 24750
 e-mail: gaese@zoology.uni-frankfurt.de

Neueintritte

Folgende Kolleginnen und Kollegen dürfen wir als Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft begrüßen:

- Albert, Dr. Jörg T. (Köln)
- Bokde, Dr. Arun (München)
- Franken, Gilbert (Magdeburg)
- Gabriel, Jens P. (Köln)
- Haas, Brigitte (Berlin)
- Kamprath, Kornelia (München)
- Klein, Dr. med. Thomas (Mainz)
- Lang, Dr. med. Nicolas (Göttingen)
- Moeller, Christoph (Magdeburg)
- Molina-Luna, Katiuska (Tübingen)
- Mueller, Kai-Markus (Tübingen)
- Naie, Katja (Berlin)
- Schebesch, Gabriele (Garching)
- Schmitt, Dr. Angelika (Würzburg)
- Schomacher, Markus (Heidelberg)
- Wannig, Aurel (Bremen)

Der Mitgliedsstand zum 20. Juli 2003 beträgt 1.594 Mitglieder.

Fehlende Adressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

- Benda, Dr. Jan (vormals Berlin)
- Bohatschek, Marion (vormals München)
- Braun, Sybille Claudia (vormals Tübingen)
- Dehn, Doris (vormals Frankfurt/Main)
- Gall, Charlotte von (vormals Frankfurt)
- Gnahn, Dr.med. Hans (vormals Ebersberg)
- Hoffmann, Heike (vormals Bochum)
- Jahn, Dr. Holger (vormals Hamburg)
- Kalisch, Raffael (vormals München)
- Kluge, Tilmann (vormals Frankfurt/Main)
- Kuhn, Dr. Susanne Antje (vormals Berlin)
- Kuklinski, Dr. Stephan (vormals Bonn)
- Lowe, Dr. David (vormals Wuppertal)
- Pernberg, Dr. Joachim (vormals Bochum)
- Sommer, Dr. Wolfgang (vormals Stockholm, Schweden)
- Vogel, Patric (vormals Ahrensböck)
- Wagner, Dr. Thomas (vormals Tübingen)
- Weiss, Dr. Stefan (vormals Heidelberg)
- Werner, Sabine (vormals Bonn)

Für Hinweise sind wir dankbar.

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Melitta Schachner Camartin, Universität Hamburg, Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Falkenried 94, 20251 Hamburg

A new phospholipid phosphatase, PRG-1, is involved in axon growth and regenerative sprouting

Anja U. Bräuer^{1,3}, Nicolai E Savaskan^{1,3}, Hartmut Kühn², Siegfried Prehn²,
Olaf Ninnemann¹ und Robert Nitsch¹

¹ Institute of Anatomy, Department of Cell Biology and Neurobiology, Philippsstr. 12, Humboldt University Medical School Charité, D-10115 Berlin, Germany.

² Department of Biochemistry, Monbijoustr. 2, Humboldt University Medical School Charité, D-10117 Berlin, Germany.

³ These authors contributed equally to this work and are listed alphabetically.

erschienen in *Nature Neuroscience* 2003 June; 6(6): 572-578.

Anja Bräuer und Nicolai Savaskan aus der Arbeitsgruppe von Robert Nitsch in Berlin haben eine neue Subfamilie von Lipidphosphatphosphatasen gefunden und zeigen können, dass diese Moleküle eine wichtige Rolle während neuronaler Entwicklungsvorgänge und beim regenerativen Auswachsen von Axonen spielen. Auf der Basis einer subtraktiven Hybridisierungsstrategie, die sie während der Entwicklung der entorhinal-hippocampalen Verschaltung sowie nach deren Läsion eingesetzt haben, fanden sie eine ent-

wicklungsspezifische und, im adulten System, läsionsspezifische Regulation dieser Moleküle, die sie deswegen „*plasticity related genes*“ (PRGs) genannt haben. Es handelt sich um Moleküle mit sechs transmembranären Domänen, drei extrazellulären Loops, sowie einem C-terminalen, intrazellulären Schwanz mit einer Länge von etwa 400 Aminosäuren. Während die transmembranären Domänen mit ihren drei extrazellulären Loops große Homologien mit bekannten Lipidphosphatphosphatasen (LPPs)

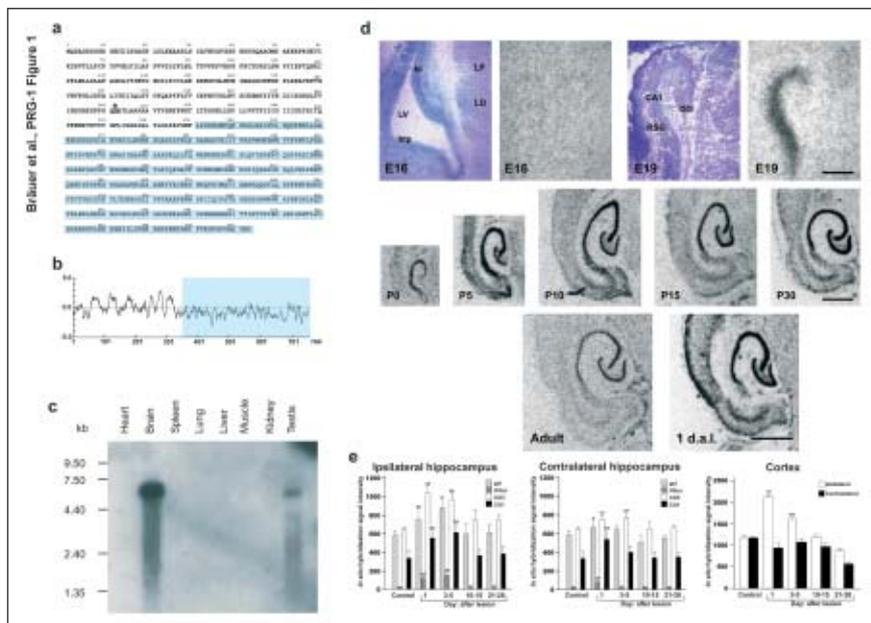


aufweisen, liegen über die Funktion des C-Terminus bisher keine Informationen vor. Besonders interessant ist es, dass PRG-1 und PRG-2, die in der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal beschrieben werden, selektiv im ZNS und dort spezifisch von Nervenzellen exprimiert werden.

In Transfektionsstudien in N1E-115 Zellen konnten die Autoren zeigen, dass PRG-1 auf der Zellmembran und vorzugsweise auf Neuriten exprimiert wird. Durch eine solche Transfektion konnte eine üblicherweise durch Lysophosphatäure (LPA) im unteren mikromolaren Bereich induzierten Retraktion von Neuriten verhindert werden. Wurde allerdings innerhalb des extrazellulär liegenden katalytischen Zentrums durch Punktmutation ein Histidin durch ein Lysin ausgetauscht, war dieser Effekt nicht mehr vorhanden. Ebenso konnte durch höhere Konzentrationen von LPA die Wirkung von PRG-1 wieder aufgehoben werden. Schließlich konnte durch einen biochemischen Phosphataseassay gezeigt werden, dass Zellen, die mit PRG-1 transfiziert worden waren, einen Abbau von LPA im Medium bewirken. Diese Befunde zeigen, dass PRGs eine ektoenzymale Aktivität vermitteln und auf diese Weise Axonen das Auswachsen durch den LPA-enhaltenden Extrazellulärraum ermöglichen.

Durch Experimente mit Explantatkulturen konnten die Autoren weiterhin zeigen, dass tatsächlich zu einem Entwicklungszeitpunkt, zu dem entorhinale Fasern noch nicht in Richtung Hippocampus auswachsen (E16), Axone sehr empfindlich gegenüber LPA (durch Retraktion) reagieren, während zum Zeitpunkt der Geburt (P0), der Hauptphase des Faserauswachsens *in vivo*, auswachsende Axone relativ resistent gegenüber LPA sind. Immunocytochemische Studien zeigten, dass sich PRG-1 auch auf neu einwachsenden Axonen nach Läsion *in vivo* findet.

Durch ihre Befunde haben die Autoren ein neues Prinzip erarbeitet, welches für das Auswachsen von Axonen eine wichtige Rolle spielt. Tatsächlich ist erst kürzlich nachgewiesen worden, dass LPA aktiv enzymatisch synthetisiert werden kann (durch Au-



Ob Sach- oder Lehrbuch – spannende Ergebnisse aus den Neurowissenschaften

Das ideale Einsteigerbuch !!

Susan A. Greenfield
Reiseführer Gehirn

NEU!

Susan A. Greenfield
Reiseführer Gehirn

Haben Sie Lust, auf eine Entdeckungsreise ins Innere Ihres Kopfes zu gehen? Möchten Sie erfahren, was dort oben passiert, wenn Sie sehen, hören, denken, fühlen oder handeln? Die Tour, die Ihnen die erfahrene Oxforde Professorin Susan Greenfield anbietet, ist auch für Anfänger geeignet und erfordert nur leichtes Gepäck. Alles, was Sie brauchen, erhalten Sie unterwegs: das notwendige Rüstzeug, um die schnell anwachsenden Erkenntnisse der Hirnforscher verstehen zu können, und genügend Nahrung für Ihre eigenen grauen Zellen. Ein brillanter, kompakter Überblick über unser heutiges Wissen zum menschlichen Gehirn!

2003, 199 S., 12 Abb., SC
 € 9,95, ISBN 3-8274-1429-6

Lernen – wie funktioniert das?

Bereits über 25.000 verkaufte Exemplare!

Lernen
 Gehirnforschung und die Schule des Lebens

Manfred Spitzer
Lernen

Wir lernen nicht nur in der Schule, sondern vor allem im Leben. Es geht nicht um Büffeln und Tests, sondern um Fähigkeiten und Fertigkeiten, die wir zum Leben brauchen. Lernen ist die natürliche und nicht zu bremsende Lieblingsbeschäftigung unseres Gehirns. Wie unsere „Lernmaschine im Kopf“ arbeitet und wie wir sie mit Lernerfolg – und auch Vergnügen – arbeiten lassen können, das vermittelt dieses spannende Buch.

2002, 500 S., 93 Abb., HC
 € 29,95 ISBN 3-8274-1396-6

John G. Nicholls / A. Robert Martin / Bruce G. Wallace
Vom Neuron zum Gehirn
 Studienausgabe
 nur € 29,95

Nicholls/ Martin/ Wallace
Vom Neuron zum Gehirn

Dieses Lehrbuch der Neurobiologie hat in drei amerikanischen Auflagen als „KUFFLER/NICHOLLS“ Berühmtheit erlangt. Die aktualisierte deutsche Übersetzung beschreibt, wie Nervenzellen Signale leiten, was das für Signale sind und wie dadurch physiologische Funktionen ausgelöst werden. Dabei werden Forschungsergebnisse aus den Bereichen der Molekularbiologie, der Cytologie und der Biophysik berücksichtigt.

Aus dem Geleitwort von Sir Bernard Katz zur deutschen Ausgabe:
 »Das Buch ist faszinierend wie eh und je. Es präsentiert uns die Neurophysiologie als nie endendes Forschungsabenteuer, deren Spannung sich auf Wissenschaftler und Studenten überträgt. Mit großem Vergnügen empfehle ich deshalb den deutschsprachigen Studenten dieses Lehrbuch.«

2002, 538 S., 377 Abb., SC
 € 29,95, ISBN 3-8274-1347-8

Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie

Monika Pritzel / Matthias Brand / Hans Markowitsch
Gehirn und Verhalten
 Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie
NEU!

Monika Pritzel / Matthias Brand / Hans J. Markowitsch
Gehirn und Verhalten

„Gehirn und Verhalten“ ist ein Prüfungsthema an allen psychologischen Fakultäten, an denen Vorlesungen zur Biologischen oder kurz Bio-Psychologie, zur Physiologischen Psychologie oder auch Neuropsychologie zum Pflichtprogramm gehören. Dieses Lehrbuch der Physiologischen Psychologie ist mit Blick auf die faszinierenden Prozesse in Körper und Hirn geschrieben, die unser Verhalten steuern, sei es Wahrnehmen, Denken oder Handeln. Beschrieben werden in fünf großen Abschnitten

- die anatomischen und physiologischen Grundlagen,
- die Sinnessysteme und die Motorik
- die Regulationsfunktionen von Gehirn und Körper wie Schlaf und Sexualität zusammen mit Hormon- und Immunsystem
- höhere Funktionen des Bewusstseins wie Gedächtnis und Aufmerksamkeit
- Funktionsstörungen bei neurologischen Erkrankungen, psychischen Störungen oder Sucht

2003, 496 S., 216 Abb., HC
 € 49,95, ISBN 3-8274-0248-4

Manfred Spitzer
Geist im Netz
 Modelle für Lernen, Denken und Handeln

Manfred Spitzer
Geist im Netz

Wie funktioniert das Gehirn? Wie schaffen es Milliarden von Nervenzellen, Denken, Lernen, Fühlen und Handeln hervorzubringen? Dieses Buch bietet eine verständliche Einführung in die Grundlagen, Prinzipien und Anwendungen neuronaler Netzwerke, die auf intuitive Weise unter Verzicht auf mathematische Darstellung vermittelt werden.

»... eine fesselnd geschriebene Einführung in den aktuellen Forschungsstand der Hirnforschung ...«

bild der wissenschaft

2000, 385 S., SC
 € 14,95, ISBN 3-8274-0572-6

Bitte kopieren und faxen an: 07071/935393

Ja, ich bestelle gegen Rechnung und habe 14 Tage volles Rückgaberecht!

		€
<input type="checkbox"/>	Gehirn und Verhalten	3-8274-0248-4 49,95
<input type="checkbox"/>	Vom Neuron zum Gehirn	3-8274-1347-8 29,95
<input type="checkbox"/>	Lernen	3-8274-1396-6 29,95
<input type="checkbox"/>	Geist im Netz	3-8274-0572-6 14,95
<input type="checkbox"/>	Reiseführer Gehirn	3-8274-1429-6 9,95

Preise zzgl. Versandkostenpauschale von € 3,50 pro Lieferung (Inland)
 Buchpreise enthalten 7% MwSt, Preise für CD-ROMs 16% MwSt.

Absender:

Name / Vorname _____

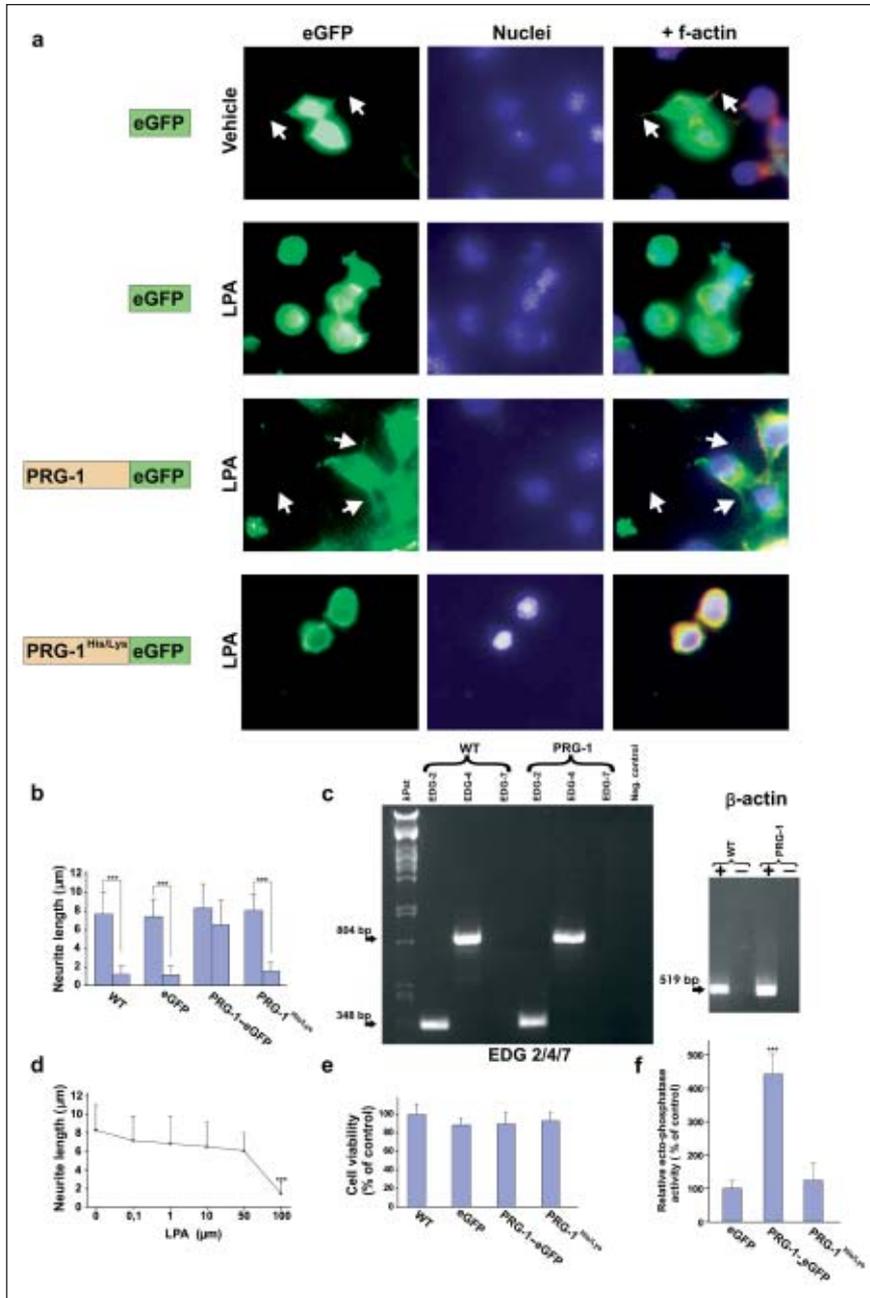
Straße _____

PLZ / Ort _____

E-Mail-Adresse _____

Datum / Unterschrift _____

Spektrum
 AKADEMISCHER VERLAG
 www.spektrum-verlag.de



totaxin/Lyso PLD), und spezifisch über LPA-Rezeptoren (EDG-2/-4/-7 bzw. nach neuer Nomenklatur LPA_{1,2,3}) intrazelluläre Signalwege aktiviert, was über die Einbindung kleiner G-Proteine zum Umbau des Zytoskeletts und somit zur Neuritenretraktion führt. Ist nun ein axonaler Wachstumskegel mit PRGs ausgestattet, kann LPA lokal abgebaut und somit der Wachstum-inhibierende Effekt von LPA spezifisch an dieser Stelle aufgehoben werden. Durch dieses Konzept wird unsere Vorstellung über die Kontrollmechanismen des Auswachsens und der Wegfindung, die bisher im wesentlichen von Ligand-Rezeptor Interaktion und direkter Zell-Zell Kom-

munikation durch spezifische Oberflächenmoleküle bestimmt ist, um einen weiteren, wichtigen Mechanismus erweitert. Spannend verspricht nun die Suche nach der Funktion des so auffallenden C-Terminus zu werden, der, ebenso wie das gesamte Molekül, in der Familie der Vertebraten hochkonserviert ist und sicherlich für weiterführende Befunde gut sein dürfte. Denkbar ist es, dass eine Beeinflussung des mit der vorliegenden Arbeit beschriebenen Mechanismus nach axonaler Schädigung, etwa beim Rückenmarkstrauma, auch therapeutisch von Nutzen sein kann.

Mit ihren Untersuchungen haben die Berliner Wissenschaftler einen bemerkenswer-

ten Meilenstein gesetzt in der Charakterisierung molekularer Vorgänge, die repulsiven Signaltransduktionskaskaden beim Neuritenwachstum zugrunde liegen. Wiederum zeigt sich, dass die Natur sich sehr diverser Mechanismen bedient, um eine so wichtige Funktion, wie das Auswachsen neuronaler Fortsätze, zu steuern. Den Autoren der spannenden Studie gebührt ein herzlicher Glückwunsch zu ihrer risikofreudigen Persistenz im Unkonventionellen.

Fragen an Anja Bräuer

Frage: Wie sind Sie auf die im Artikel beschriebenen Befunde gestoßen? Welche Arbeiten haben Sie zu Ihrer Fragestellung inspiriert?

Wir beschäftigen uns schon seit längerem mit der Frage, welche molekularen Mechanismen an der Wegfindung von Axonen während der Entwicklung und nach Schädigung beteiligt sind. Die Arbeiten von Michael Frotscher und Mitarbeitern zeigten, dass auf beiden Seiten, d.h. im Terminationsgebiet der auswachsenden Axonen, wie auch auf den Axonen selbst, Faktoren vorhanden sein müssen, die für das zielgerichtete Auswachsen verantwortlich sind (Frotscher und Heimrich 1993).

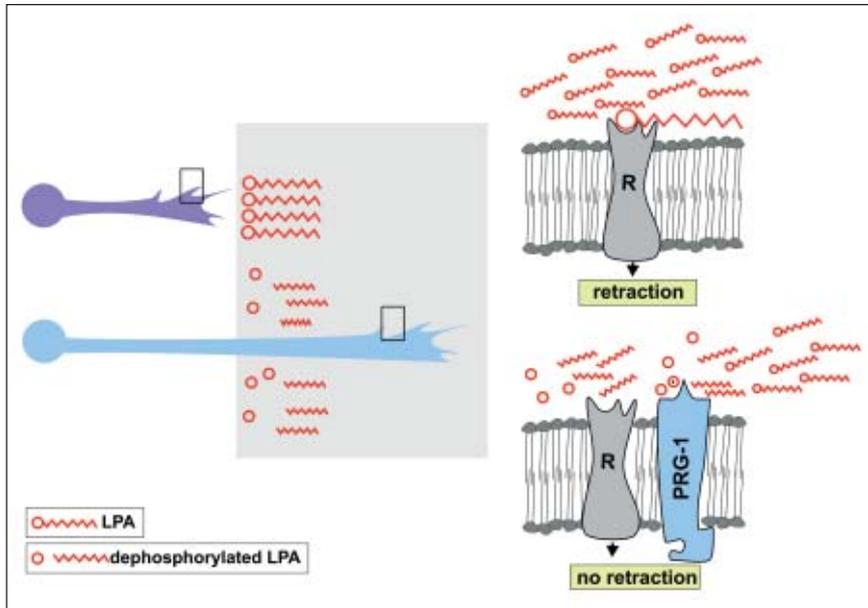
1997 fingen wir an, mit Hilfe von verschiedensten Screening Methoden, wie z.B. dem Differential Display und der substraktiven Hybridisierung, nach den Faktoren zu suchen, die an diesen Prozessen beteiligt sind (Nedivi et al. 1993, Nature).

Die Suche war eine Herausforderung an uns alle, aber das eigentlich Spannende kam danach: Die Funktion der vier neuen Gene der Familie der Phospholipid Phosphatasen, die wir identifiziert haben, herauszufinden. Begonnen haben wir mit PRG-1, da die ersten Resultate der Retraktionsassays uns schon zeigten, dass wir mit diesem Protein einen neuen Mechanismus der axonalen Wegfindung gefunden haben. Spannend wird es auch weitergehen, mit der detaillierten funktionellen Analyse aller vier Gene, im Hinblick auf die Beteiligung zur Entwicklung des Gehirns, wie auch ihre Beteiligung an De- und Regenerationsprozessen. Was ist nämlich in vivo die Funktion und warum gerade sind sie primär im Gehirn exprimiert?

Frage: Wann haben Sie begonnen, sich für die Neurowissenschaften zu interessieren?

Schon während meines Studiums interessierte ich mich besonders für die Molekular- und Zellbiologie und legte in diesen Bereichen meine Studiumsschwerpunkte.

Auf der Suche nach einem geeigneten Pro-motionsthema kam ich in das Labor von Prof.



Robert Nitsch. Nachdem ich einige der interessantesten Arbeiten von z.B. Deller et al. 1995, *J. Neurosci.*; Frotscher and Heimrich 1993, *PNAS*; Nitsch and Frotscher 1992, *PNAS* gelesen hatte, habe ich mich entschlossen, in den Neurowissenschaften zu promovieren.

Man sieht, ich bin eher durch Zufall zur Neurowissenschaft gekommen, aber dann haben mich die Fragestellungen so in den Bann gezogen, das sie mich bis heute faszinieren.

Frage: Warum sind Sie Wissenschaftlerin geworden?

Es ist die einfachste Art, das Hobby zur Arbeit zu machen.

Frage: Wer oder was hat Sie wissenschaftlich besonders geprägt?

Während meines Studiums die Gespräche mit meiner Dozentin Astrid Speer. Danach mit Sicherheit Robert Nitsch mit seiner Begeisterung und Dynamik, verschiedenste, auch unwegsame, Ideen zu entwickeln, Fragen aufzustellen und diese anschließend experimentell umzusetzen.

Frage: Welche menschlichen Eigenschaften sind Ihres Erachtens für eine erfolgreiche wissenschaftliche Karriere eine wichtige Voraussetzung?

Spaß an der Arbeit, Kreativität, Fleiß, Intelligenz, eine gute Selbsteinschätzung und positives Denken sollten ausgeprägt sein. Eigenschaften wie Organisations-, Kooperations- und Kommunikationsvermögen dürfen nicht fehlen.

Frage: Wie schätzen Sie die gegenwärtige Situation an den deutschen Universitäten ein?

Die Begeisterung zur Naturwissenschaft sollte schon in den Oberschulen geweckt

werden. Dazu gibt es in letzter Zeit immer mehr innovative Ideen und Konzepte, wie z.B. ‚Wissenschaft im Dialog‘, mit initiiert von Helmut Kettenmann, oder das „Gläserne Labor“ in Berlin-Buch.

Die Universitäten bieten eine gute Ausbildung, aber es gibt zu wenig Zukunftsperspektiven zum innovativen, dynamischen, wissenschaftlichen Arbeiten. Viele Naturwissenschaftler sagen mir, dass sie eine universitäre Laufbahn gar nicht in Betracht ziehen, da ihnen die Perspektiven auf gute Positionen zu ungewiss sind. Ich glaube, dass wir dadurch viele gute Wissenschaftler verlieren.

Frage: Was raten Sie begabten Studenten, die sich für eine wissenschaftliche Laufbahn interessieren?

Wichtig ist, so schnell wie möglich ins Labor zu gehen. Studierende sollten schon während ihrer Ferien oder neben dem Studium praktische Erfahrungen sammeln. Das gibt ihnen die beste Möglichkeit, einen Einblick in den aktuellen Stand der Forschung zu bekommen, aber auch den Alltag eines Wissenschaftlers kennen zu lernen. Mit den Erkenntnissen kann der Studierende seine Laufbahn gezielter starten und verliert nach dem Studium keine Zeit.

Frage: Wie würden Sie die Sonnen- und Schattenseiten Ihres Wissenschaftlerlebens beschreiben?

Die Sonnenseiten sind mit Sicherheit das freie und flexible Arbeiten und Denken, Fragen aufzustellen und Ideen zu entwickeln, um die Fragen experimentell beantworten zu können.

Die Schattenseiten sind, dass man kaum genügend Zeit findet, alle Ideen in die Tat

umzusetzen, da auch dem Wissenschaftler nur 24 Stunden am Tag zu Verfügung stehen.

Frage: Womit beschäftigen Sie sich, wenn Sie nicht forschen oder lehren?

Ich lerne Babys, Kindern und Erwachsenen das Schwimmen. Lesen, Sport, wie z.B. Jogging, Ski fahren, Tauchen (Diven-Master-Lizenz) und Pilatus Training

Fragen an Nicolai Savaskan

Frage: Wie sind Sie auf die im Artikel beschriebenen Befunde gestoßen? Welche Arbeiten haben Sie zu Ihrer Fragestellung inspiriert?

Der Startpunkt dieser Arbeit liegt weit zurück, genau genommen im Januar des Jahres 1998, als wir mit dem Aufbau einer differentiellen cDNA Bank aus dem deafferenzieren Hippocampus begannen. Das Konzept, auf dem wir unseren ‚genetic forward screen‘ experimentell setzten, stammt u.a. von Michael Frotscher. In eleganten Experimenten von Frotscher und seinen Mitarbeitern wurde erstmals gezeigt, dass für das schichtenspezifische Einwachsen von Nervenfasern in den Hippocampus während der Entwicklung und nach einer Schädigung zum einen spezifische Moleküle in der Zielregion exprimiert werden (Frotscher und Heimrich, *PNAS* 1993) als auch eine Subklasse von nichtlädierten Axonen existiert, die in die denervierte Zone einsprosst und synaptische Kontakte bildet (Frotscher et al. *TINS* 1997). Ausgerüstet mit der Idee, den Mechanismen des Schichten-spezifischen Auswachsens von Nervenfasern mit diesem Screen auf die Schliche zu kommen, begannen wir, über 3000 differentielle Klone zu screenen und man kann getrost diesen Ansatz zu jener Zeit als naiv bezeichnen. Mit vier neuen full length Klonen in der Hand begannen wir dann, die Funktion dieser Gene herauszuarbeiten. Da diese Klone für völlig verschiedene Proteine kodieren, waren die Assays auch dementsprechend divergent. Das Schlüsselexperiment war dann der Kollaps Assay mit Phospholipiden, bei dem mit einem Schlag uns allen klar war, dass es sich hierbei um einen völlig neuen Mechanismus des axonen Wachstums handeln könnte. Abgesehen von den Phospholipiden und deren Rezeptoren im Gehirn, was an sich ja schon eine spannende Story ist und dass ja auch noch in den Anfängen steckt (lagern sich Phospholipide nicht einfach in die Plasmamembran an?), waren dann die nachfolgenden Experimente sehr klar und damit verloren die anderen Klone ihre Priorität. Eine Reihe aktueller Arbeiten zeigen ja, dass das Phospholipid Signal-



ling ein Netzwerk von Rezeptoren, Phosphatasen, Kinasen, Liganden und deren Metaboliten ist, und dass man vielleicht zurecht von der ‚Lipidomik‘ sprechen könnte.

Frage: Wann haben Sie begonnen, sich für die Neurowissenschaften zu interessieren?

Als Kind wollte ich Arzt werden und so kam ich dann zur Medizin. Durch die Lektüren von Sir John Eccles und Karl Popper war ich so fasziniert, dass außer der Hirnforschung für mich nichts in Frage kam. Auf dem Weg in die Klinik bin ich dann in den Laboratorien hängen geblieben, was sicher auch mit dem Zufall zu tun hat, das ich mit charismatischen Kollegen zur richtigen Zeit zusammen kam.

Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?

Weil das experimentelle Arbeiten und damit das Entdecken von Neuem das spannendste ist, was ich mir vorstellen kann.

Frage: Wer oder was hat Sie wissenschaftlich besonders geprägt?

Ohne Frage die begeisterte Art und die Dynamik von Robert Nitsch, der es aufs Beste versteht, eine produktive, geradezu knisternde Atmosphäre zu schaffen.

Frage: Welche menschlichen Eigenschaften sind Ihres Erachtens für eine erfolgreiche wissenschaftliche Karriere eine wichtige Voraussetzung?

Volle Begeisterungsfähigkeit und Kreativität, viel Fleiß und einen langen Atem. Aber auch Organisationsvermögen und ausgebildete soziale Kompetenzen und Kommunikationsfähigkeit sind unbedingt notwendig, um das gemeinsame Arbeiten angenehm und produktiv zu gestalten.

Frage: Wie schätzen Sie die gegenwärtige Situation an den deutschen Universitäten ein?

Für den wissenschaftlichen Nachwuchs wurde in jüngster Zeit eine Menge geschaffen. Das Problem ist nur: Was ist nach 12 bzw. 15 Jahren? Was ist mit den exzellenten Leuten, die sich bewusst gegen eine Führungsposition entschieden haben und über ein hohes Maß an Expertise verfügen? Der Wegfall dieser Experten ist kein zu unterschätzender volkswirtschaftlicher Schaden. Zum anderen müssen die Universitäten noch stärker Vernetzungen mit außeruniversitären Einrichtungen eingehen und Synergieeffekte nutzen.

Frage: Was raten Sie begabten Studenten, die sich für eine wissenschaftliche Laufbahn interessieren?

Als junger Postdoc ist es vielleicht etwas vermessen und altbacken, Tipps für Studenten zu geben, da mein Studium ja selbst nicht sehr lange Zeit zurück liegt. Deswegen nur meine Erfahrung, so früh wie möglich das wissenschaftliche Arbeiten kennenlernen und seiner Begeisterung vollen Lauf lassen, keine Scheu vor neuen Techniken zeigen und stets kritisch gegenüber festgefahrenen Meinungen sein.

Frage: Wie würden Sie die Sonnen- und Schattenseiten Ihres Wissenschaftlerlebens beschreiben?

Die Sonnenseite ist, dass ich mit meiner Arbeit meinem Hobby nachgehe und sehr selbstbestimmt arbeiten kann. Die Schattenseite ist klar, es fehlt Zeit für andere Dinge. Aber so habe ich es mir eben ausgesucht.

Frage: Womit beschäftigen Sie sich, wenn Sie nicht forschen oder lehren?

Mit Lesen, Fotografieren und Sport.

Neues DFG-Schwerpunktprogramm: Die Rolle der Glia für die neuronale Kommunikation

Joachim W. Deitmer

Der Beitrag der Neuroglia zu synaptischen Funktionen ist eines der aufregendsten neuen Gebiete der Neurobiologie. Obwohl in den letzten Jahren einige vielversprechende Befunde der Neuroglia eine wichtige Rolle für die Bildung und Funktion von Synapsen zuschreiben, ist das jetzige Bild, das wir uns von der Bedeutung der Glia machen, insbesondere was die chemische synaptische Übertragung betrifft, noch äußerst lückenhaft. Ein im Mai dieses Jahres vom Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingerichtete Schwerpunktprogramm¹ soll sich jetzt dieser Thematik widmen.

Das menschliche Gehirn besitzt etwa zehnmal so viele Gliazellen wie Nervenzellen. In den letzten Jahren ist deutlich geworden, dass die Neuroglia einen wesentlichen Anteil an Bildung, Funktion und Plastizität von Synapsen hat. Es sind gerade

neuronale Aktivität modulieren können (Haydon 2001). Astrozyten sind zu einer eigenen, über einen Anstieg der intrazellulären Kalziumionenkonzentration vermittelten, intra- und interzellulären Erregungsausbreitung befähigt, die entfernt liegende neuronale Synapsenbereiche funktionell verbinden könnte (Schipke et al. 2002). Auch bei der Bildung, Reifung und Erhaltung von Synapsen scheinen Gliazellen einen wichtigen Beitrag zu leisten. So liefern Gliazellen, insbesondere Astrozyten, sowohl Glykoproteine und Proteoglycane für die extrazelluläre Matrix als auch Lipide und Peptide, die bei der Ausbildung und Plastizität von Synapsen Signalfunktion besitzen (Mauch et al. 2002).

Trotz zahlreicher, aufregender Einzelbefunde, gerade aus den letzten Jahren, wird der gliale Beitrag für das synaptische Über-

tragungsgeschehen und damit auch für die integrativen Leistungen des Gehirns bisher noch wenig verstanden. Die Bedeutung glialer Funktionen für Prozesse an zentralen wie peripheren chemischen Synapsen sind lange Zeit stark unterschätzt worden (Fields und Stevens-Graham 2002). Längst können wir viele synaptische Prozesse nicht mehr allein mit neuronalen Eigenschaften erklären. Daher brauchen wir neue Konzepte für die zelluläre Informationsverarbeitung unter der ausdrücklichen Einbeziehung der Neuroglia. Neben Astrozyten, Oligodendrogliazellen und Mikrogliazellen müssen auch Gliavorkörperzellen und pluripotente Stammzellen in die Untersuchungen einbezogen werden, um deren Beitrag zu Synaptogenese und synaptischer Plastizität zu überprüfen. Neue methodische Ansätze und Techniken der Zell- und Molekularbiologie, wie z.B. bildgebende Verfahren („Imaging“) einschließlich computerunterstützter tomographischer Visualisierung, quantitative Transkript-Analysen in einzelnen Zellen, Proteomics, molekulargenetische Methoden unter Verwendung transgener Tiermodelle und *in vivo* Versuche erlauben eine wesentliche Erweiterung der bisherigen Fragestellungen.

Der Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der einmal im Jahr über die Ein-

die Prozesse an den Synapsen, aus denen sowohl die Leistungen als auch viele krankhafte Veränderungen unseres Gehirns resultieren. Der Beitrag der Gliazellen als aktive Partner der Nervenzellen bei synaptischen Prozessen ist lange Zeit unterschätzt und vernachlässigt worden. Daher ist das jetzige Bild, das wir uns von der Bedeutung der Neuroglia, insbesondere bei der chemischen Informationsübertragung, machen können, noch äußerst lückenhaft.

Plastische Veränderungen im Nervensystem, wie sie etwa Lernen und Gedächtnis zu Grunde liegen, beruhen zu einem wesentlichen Teil auf einer Modulation der neuronalen Kommunikationsstellen, den chemischen Synapsen. Dazu gehören kurz- und mittelfristige physiologische Veränderungen im synaptischen Übertragungsverhalten (z.B. *Long Term Potentiation* – LTP – und *Long Term Depression* – LTD – in einem Zeitfenster von Sekunden bis Minuten) sowie morphologische Veränderungen bis hin zu Abbau und Neubildung einzelner Synapsen (Zeitfenster von Stunden bis Tage). Bisher wurden die Ursachen für synaptische Plastizität vorrangig oder ausschließlich in den neuronalen Elementen, den prä- und postsynaptischen Kompartimenten, gesucht. Aufgrund neuerer Ergebnisse müssen gliale Zellausläufer, insbesondere die von Astrogliazellen (Astrozyten), als dritter, integrativer Partner mit in das synaptische Übertragungsgeschehen einbezogen werden (Abbildung 1). Astrozyten treten sehr häufig mit ihren Fortsätzen in unmittelbarem Kontakt zu synaptischen Übertragungsstellen („perisynaptische Ausläufer“, Ventura und Harris 1999). Es wird vermutet, dass sie sowohl als Sensoren als auch als aktive Modulatoren des Übertragungsgeschehens fungieren. Astrozyten bilden im Gehirn eine morphologische und funktionelle Verbindung zu den Blutkapillaren einerseits und den Neuronen andererseits. Astrozyten spielen aber nicht nur eine wichtige Rolle bei der Versorgung der neuronalen Elemente mit energiereichen Substraten und Metaboliten sowie Aminosäuren (Deitmer 2000), die für die Synthese von Neurotransmittern benötigt werden, sie exprimieren auch ein großes Repertoire an funktionellen ionotropen und metabotropen Rezeptoren für Neurotransmitter. Sie besitzen zudem hochaffine Aufnahmesysteme für Neurotransmitter und setzen nach Aktivierung Signalstoffe frei, die ihrerseits die

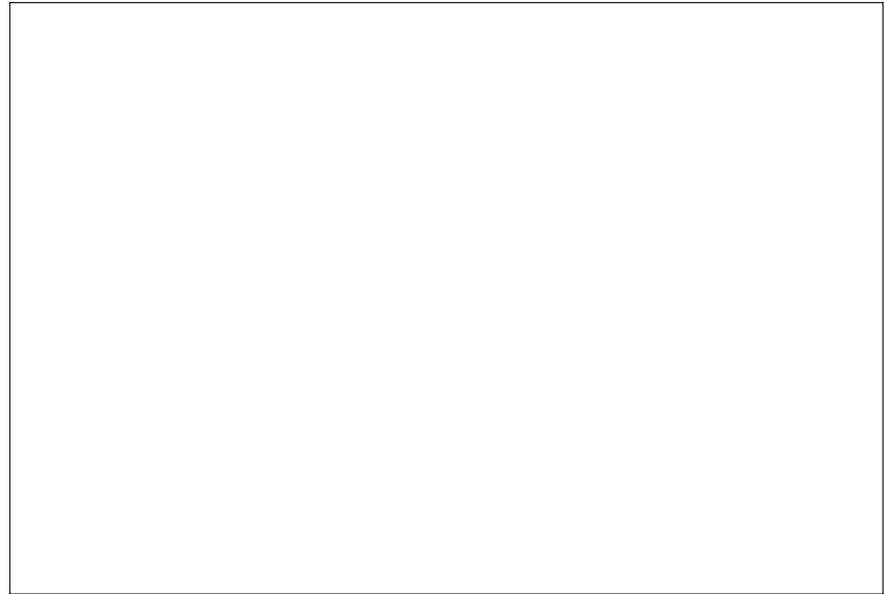


Abb. 1: Schematische Darstellung der Beziehung zwischen Neuroglia und Synapse (Micrograph nach Jens Grosche)

richtung von Schwerpunktprogrammen entscheidet, hat in seiner Sitzung im Mai dieses Jahres von 14 Anträgen aus den Lebenswissenschaften zwei zur Förderung empfohlen, darunter ein Schwerpunktprogramm mit dem Titel „Die Bedeutung der Neuroglia für Bildung, Funktion und Plastizität von Synapsen“. Ziel des neu eingerichteten Schwerpunktprogramms ist es, die in Deutschland vorhandenen Forschungsansätze zu bündeln und auf zentrale Fragen der Glia-Synapsen-Wechselwirkungen zu fokussieren. Es sollen methodische und konzeptionelle Ansätze erarbeitet werden, vor allem auch in vernetzten Projekten, die die Bedeutung der Interaktionen zwischen Neuronen und Gliazellen an synaptischen Domänen für komplexe Hirnfunktionen definieren. In dem Schwerpunktprogramm soll die Rolle von Gliazellen bei der Bildung sowie dem Ab- und Umbau von Synapsen und der Signalaustausch zwischen Gliazellen und Neuronen an Synapsen mittels einzelner Moleküle wie Transmittern, Peptiden, Proteinen und Ionen bearbeitet werden. Darüber hinaus werden sich Projekte auf aktivitätsabhängige Interaktionen und den Stoffaustausch zwischen Gliazellen und Neuronen an Synapsen beziehen. Es sollen also Glia-Neuron-Beziehungen mit dem Fokus auf chemische Synapsen über alle Entwicklungsstadien, von mole-

kularen Prozessen bis hin zu systemischen Auswirkungen untersucht werden.

Literatur

- Deitmer, J.W. (2000): Glial strategy for metabolic shuttling and neuronal function. *BioEssays* 22: 747-752.
- Fields, R.D. and Stevens-Graham, B. (2002): New insights into neuron-glia communication. *Science* 298: 556-562.
- Haydon, P.G. (2001): Glia: Listening and talking to the synapse. *Nat.Rev. Neurosci.* 2:185-193.
- Mauch, D.H., Nägler, K., Schumacher, S., Goritz, C., Müller, E.C., Otto, A. and Pfrieger, F.W. (2001): CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294: 1354-1357.
- Schipke, C.G., Boucsein, C., Ohlemeyer, C., Kirchhoff, F. and Kettenmann, H. (2002): Astrocyte Ca^{2+} waves trigger responses in microglial cells in brain slices. *FASEB J.* 16: 255-257.
- Ventura, R. and Harris, K.M. (1999): Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. *J. Neurosci.* 19: 6897-6906.

Kontaktadresse

Prof. Dr. Joachim W. Deitmer
 Abteilung für Allgemeine Zoologie
 FB Biologie, Universität Kaiserslautern
 Postfach 3049
 D-67653 Kaiserslautern
 Tel.: ++ 49 (0) 631 205 2877
 Fax: ++ 49 (0) 631 205 3515
 e-mail: deitmer@rhrk.uni-kl.de

¹ Die Anträge in englischer Sprache und in dreifacher Ausfertigung müssen bis zum 15.11.2003 bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingegangen sein (siehe die Richtlinien auf der Homepage der DFG: http://www.dfg.de/forschungsfoerderung/formulare/download/1_02e.pdf). Die Förderung der Vorhaben kann voraussichtlich Mitte 2004 beginnen. Der Antragszeitraum beträgt jeweils zwei Jahre, das Programm läuft insgesamt über sechs Jahre. Weitere Informationen erteilt Frau Dr. T. Hogenkamp, DFG, Tel.: 02 28 / 8 85 – 2468.



Gesellschaft für Kognitionswissenschaft

In der vorliegenden Ausgabe des NeuroForums ist die Kolumne der Gesellschaft für Kognitionswissenschaft dem Interdisziplinären Kolleg für Kognitions- und Neurowissenschaften (IK) gewidmet. Diese Veranstaltung, die mit Unterstützung der Gesellschaft für Kognitionswissenschaft und unter Beteiligung vieler Mitglieder sowohl der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft als auch der GK jährlich als Frühjahrsschule in Günne am Möhnesee (Kreis Soest) stattfindet, bietet in konzentrierter Form einen Überblick über Grundlagen und wechselnde Spezialthemen aus der Neurobiologie, der Neuroinformatik, der Kognitionswissenschaft und der Künstlichen Intelligenz. Kognitionswissenschaft als Studienfach wird in Deutschland bisher nur an den Universitäten von Osnabrück, Freiburg i. Br. und Potsdam angeboten, im deutschsprachigen Ausland z.B. in Basel. Darüber hinaus sind Studienangebote meist über viele Fächer und Fakultäten verstreut. Das IK will hier einen Beitrag leisten, einerseits um die kognitionswissenschaftliche Ausbildung zu verbessern, andererseits aber auch, um ein interdisziplinäres Forum zu schaffen, auf dem Kognitionswissenschaft als Brücke zwischen Geisteswissenschaften, Informatik und Naturwissenschaften diskutiert werden kann. Seit diesem Jahr werden die Kurse durchgehend in englischer Sprache durchgeführt, wodurch zunehmend auch ein internationales Publikum angesprochen werden konnte.

Im vergangenen Frühjahr stand das IK unter dem Thema „Applications, Brains and Computers“, das Programm wurde von Prof. Gerhard Strube (Abteilung für Kognitionswissenschaft, Institut für Informatik und Gesellschaft, Universität Freiburg i. Br.) und Dr. Rainer Malaka (European Media Laboratory, Heidelberg) koordiniert. Ein großes Feld für Anwendungen der Kognitionswissenschaft ist in den letzten Jahren im Bereich der Wechselwirkung von Benutzern mit ihrem Computer entstanden. Wie gestaltet man Programm-Oberflächen so, dass sie „selbsterklärend“ sind, dass der Benutzer also Informationen und Menüs da findet, wo er sie sucht? Wie organisiert man Internet-Seiten so, dass man sich im Hypertext nicht verirrt? Hierbei spielen Designfragen mit Wahrnehmung und Aufmerksamkeitssteuerung, das Gedächtnis und auch das Erlern

nen allgemeiner Stilkonventionen eine große Rolle. Von technischer Seite ist man umgekehrt daran interessiert, den Benutzer zu verstehen, um so auf seine Wünsche besser reagieren zu können. Hierbei entsteht das Problem der Nutzermodellierung, bei der die Methoden der Kognitionswissenschaft ebenfalls einsetzbar sind. Allgemein gesagt geht es hier um Mensch-Machine Schnittstellen, und zwar solche, die die gewöhnlichen Sinne und Effektoren des Menschen nutzen. Neuroprothesen sind demgegenüber ein Beispiel für „invasive“ Mensch-Machine-Schnittstellen. Die Informationsübertragung von solchen Prothesen in das Nervensystem und zurück ist ebenfalls Gegenstand kognitionswissenschaftlicher Untersuchungen.

Die nächste Veranstaltung dieser Reihe, die vom 5.-12.März 2004 wiederum in Günne am Möhnesee stattfinden wird, hat das Thema „Body and Motion“. Die Wissenschaftliche Leitung haben Prof. Herbert Jaeger (School of Engineering and Science, International University Bremen) und Prof. Holk Cruse (Institut für Biologische Kybernetik, Universität Bielefeld). Das Programm wird sich, zusätzlich zu den üblichen Grundkursen, speziell mit der zentralen Steuerung einfacher und komplexer Bewegungen sowie mit der sensomotorischen Integration beschäftigen. Dies mag auf den ersten Blick nicht besonders „kognitiv“ erscheinen, trägt aber der Tatsache Rechnung, dass die kognitiven Leistungen der Tiere und des Menschen auf evolutionär älteren Koordinations- und Regelungsleistungen aufbauen und insofern durch diese geformt sind. Dieser Gedanke wird in der Künstlichen Intelligenz und der Robotik unter dem Stichwort „Embodiment“ zur Zeit viel diskutiert und bedeutet in der Konsequenz eine Abkehr von der Idee, dass Intelligenz unabhängig von ihrem Substrat verstanden werden könne. Ein Beispiel für die innige Verquickung von Verhalten und Intelligenz ist die sensomotorische Koordination, etwa von Augen- und Handbewegungen mit dem visuellen Arbeitsgedächtnis, bei der Gedächtnisleistungen durch Augenbewegungen ersetzt werden können.

Das Interdisziplinäre Kolleg wird auch im nächsten Jahr neben einem aktuellen wissenschaftlichen Programm wieder eine anregende Atmosphäre für den wissenschaft-

lichen und persönlichen Austausch zwischen Vertretern verschiedener Fachrichtungen bieten. Die meisten Dozenten werden wieder während der gesamten Veranstaltung in Günne bleiben. So können sich intensive, fachübergreifende Gespräche entwickeln, die zu einem besonderen Kennzeichen des IK geworden sind.

Kontaktadresse

Christine Harms

*c/o Fraunhofer Gesellschaft
Schloß Birlinghoven
D-53754 Sankt Augustin
Tel.: ++49 (0) 2241 14 2473
Fax: ++49 (0) 2241 14 2472
e-mail: Christine.Harms@Bi.FhG.de
<http://www.ik2004.de/>*

Prof. Dr. Hanspeter A. Mallot

*Stellvertretender Vorsitzender der Gesellschaft für Kognitionswissenschaft
Lehrstuhl für Kognitive Neurowissenschaft
Zoologisches Institut der Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 28
72076 Tübingen
www.uni-tuebingen.de/cog*



Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Protokoll der Mitgliederversammlung am 14. Juni 2003 während der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Versammlungsleiter ist der Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Herbert Zimmermann

Protokollführer ist der Generalsekretär der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Prof. Dr. Helmut Kettenmann

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 95.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung war den Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden, eine Ergänzung der Tagesordnung wurde nicht gewünscht.

Beginn: 12.00 Uhr
Ende: 13.00 Uhr

Tagesordnung

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bericht über die Arbeit des Vorstandes
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Aktivitäten der Gesellschaft
5. Öffentlichkeitsarbeit
6. FENS
7. Überreichung des TILL Photonics Preises und des Norvatis Preises
8. Verabschiedung des alten und Einführung des neuen Vorstandes
9. Sonstiges

1. Begrüßung durch den Präsidenten

H. Zimmermann begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

2. Bericht über die Arbeit des Vorstandes

Wahl zum neuen Vorstand

Die Wahl zum neuen Vorstand ist im Herbst 2002 erfolgt. Die Wahlergebnisse wurden in Neuroforum 1/03 veröffentlicht.

H. Zimmermann dankt den Kandidaten dafür, dass sie sich zur Wahl gestellt haben.

H. Zimmermann weist darauf hin, dass das Wahlverfahren einer Revidierung bedarf. Die Kandidatenzahl sollte eingeschränkt werden, ev. sollten einzelne wenige Kandidaten vom Vorstand zur Wahl empfohlen werden.

H. Zimmermann wird einen Vorschlag zum Wahlverfahren machen.

DFG- Fachgutachterwahl

Die DFG hat Neurowissenschaften als neues Fachkollegium eingerichtet und hatte die NWG zur Benennung von Kandidaten für Gutachter aufgefordert. Die NWG hat eine Kandidatenliste bei der DFG eingereicht. Die beabsichtigte Abstimmung mit anderen Fachgesellschaften hat sich allerdings wegen Zeitknappheit in den meisten Fällen als schwierig erwiesen. Die Abstimmung innerhalb der DFG scheint abgeschlossen zu sein, ein Ergebnis ist jedoch noch nicht bekannt. H. Zimmermann dankt den Mitgliedern für die Einreichung von Kandidatenvorschlägen.

Vertretung der NWG im IBRO Council

Es wurden von der IBRO Kandidaten für Neuwahlen des Western European Chapter (WERC) gesucht. Die NWG hatte M. Bähr vorgeschlagen, er war aber von der IBRO nicht auf die Vorschlagsliste genommen worden.

3. Bericht des Schatzmeisters

H. J. Pflüger stellt fest, dass die Mitgliederzahlen weiterhin leicht ansteigen, sie liegen momentan bei etwas über 1.600 Mitgliedern. Die prozentuale Verteilung auf Sektionen ist weiterhin wenig verändert. Die Zahl der NWG-Mitglieder unter den Teilnehmern an der Göttinger Tagung ist mit etwas über 200 immer noch sehr gering.

Er gibt den Kassenbericht für das Jahr 2002: die Einnahmen betragen 206.854,19 €, die Ausgaben 214.978,62 €. Der Kas-

senbestand zum 31.12.02 betrug auf dem Girokonto 3.260,86 €, dazu kamen Sparanlagen in Höhe von 77.300,00 €. Damit beläuft sich das Vermögen der Gesellschaft zum 31.12.02 auf 80.560,86 €. Allerdings wurde für 2002 noch keine Rechnung für Neuroforum vom Verlag gestellt, so dass dafür noch ca. 20.000,00 € in Abzug gebracht werden müssen.

Während der zehnjährigen Amtszeit von H. J. Pflüger konnte die NWG zusätzlich zu den regelmäßigen Einnahmen aus den Mitgliedsbeiträgen Drittmittel in Höhe von über 450.000,00 € einwerben. H. J. Pflüger dankt dem Generalsekretär H. Kettenmann, dessen Engagement diese Drittmittel im wesentlichen zu verdanken sind.

Für 2003 wurde noch keine abschließende Abrechnung vorgelegt, da H. J. Pflüger bis zum Ende der Tagung noch im Amt ist. Ein Abschlussbericht wird nach erfolgter Kassenprüfung erstellt werden. Als Kassenprüfer werden der Mitgliederversammlung wieder U. Dirnagl und A. Elefant vorgeschlagen. Die Mitgliederversammlung bestätigt die Kassenprüfer einstimmig ohne Enthaltungen oder Gegenstimmen.

4. Aktivitäten der Gesellschaft

Lehrerfortbildung

Für die Fortsetzung des Fortbildungsprogramms für Gymnasiallehrer konnten 20.000,00 € von der Hertie-Stiftung eingeworben werden. Mit dieser neuen Finanzierung können in den nächsten Jahren weiterhin Fortbildungsveranstaltungen unterstützt werden.

H. Zimmermann fordert die Mitglieder auf, Vorschläge für Fortbildungsveranstaltungen bei der Geschäftsstelle einzureichen.

Methodenkurse

Die Methodenkurse der NWG sind sehr gut etabliert und werden weiterhin von G. Reifenberger koordiniert. H. Zimmermann dankt G. Reifenberger für sein Engagement.



Neuroforum

Neuroforum entwickelt sich weiterhin positiv und wirft einen kleinen Rückfluss aus dem Gewinn für die Gesellschaft ab. Neu seit der ersten Ausgabe 2003 ist die Rubrik „Artikel des Quartals“, in der eine herausragende Publikation eines deutschen Autors im vergangenen Quartal vorgestellt wird.

Slots für SfN-Meeting

Die NWG hat auch in 2003 wieder 100 Abstract-Slots von der Society for Neuroscience für deren Annual Meeting erhalten, die über die Geschäftsstelle verteilt wurden.

Homepage

Die Homepage der NWG wurde um einen Kongresskalender in Form einer Datenbank erweitert.

Meistbesuchte Unterseite ist das Glossar, was eine Verbesserung dieser Seite, vor allem eine Erweiterung auf Bildmaterial, nahe legt. Dafür müssten mit einem Antrag Mittel zur Finanzierung eines Mitarbeiters eingeworben werden.

„Jugend forscht“- Preis

Der Vorstand hat beschlossen, dass die NWG einen interdisziplinären „Neuro-Preis“ stiftet, der beim Bundeswettbewerb von „Jugend forscht“ an einen Schüler verliehen wird, der an einem Neuro-Thema im Bereich Biologie, Chemie oder Physik arbeitet. Der Preisträger wird einen Geldpreis in Höhe von 500,00 € erhalten und zusätzlich auf die Jahrestagung der Gesellschaft eingeladen werden (Erstattung der Reise- und Hotelkosten). Außerdem bekommt der Preisträger ein Freiabonnement für Neuroforum für ein Jahr.

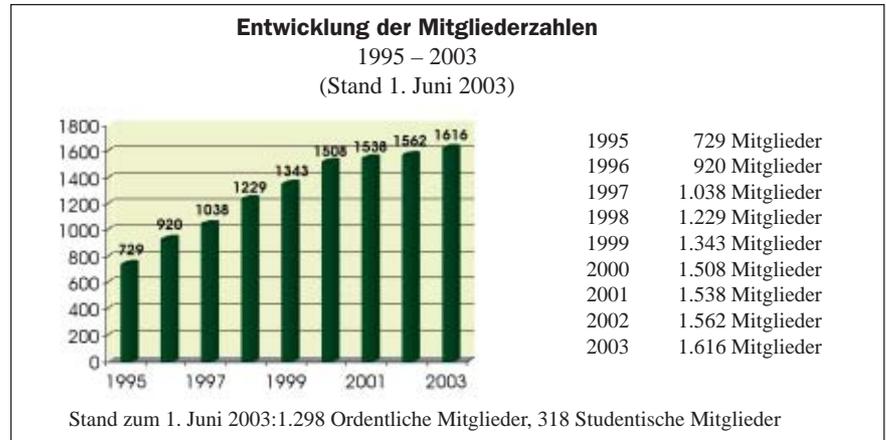
5. Öffentlichkeitsarbeit

Ausstellung „10 Jahre NWG“ für Göttingen

Eine Posterausstellung über die Entwicklung der NWG seit Anbeginn ist im Eingangsbereich des Hörsaalgebäudes der Göttinger Tagung zu sehen.

EDAB

H. Zimmermann stellt kurz die amerikanische Dana Alliance und deren europäischen Ableger EDAB vor, die alljährlich im März die „Week of the Brain“ lancieren. Da kein nationaler Ansprechpartner gefunden werden konnte, wurde beschlossen, die Koordination über die Geschäftsstelle laufen zu lassen. Es soll ein Aufruf an die Mitglieder, vor allem in den SFBs, GRKs und Neuroscience Schools ergehen. Den lokalen Or-



ganisatoren wird die NWG eine Unterstützung in Höhe von max. 500,00 € zur Verfügung stellen.



Dr. Andreas Nieder nimmt den Novartis Preis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft für seine Arbeiten auf dem Gebiet der „Repräsentation von Anzahlen im Neokortex von Primaten“ entgegen. (von links: Prof. Dr. Herbert Zimmermann, Dr. Andreas Nieder, Prof. Dr. Katharina Braun)

6. FENS

FENS Schools / Educational Program

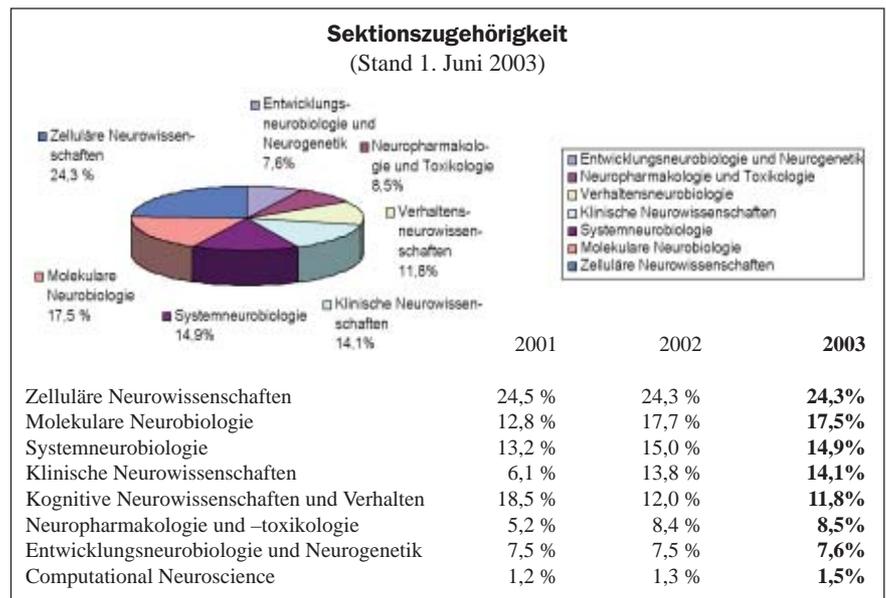
Die NWG-Mitglieder sind aufgefordert worden, sich mit Vorschlägen an der Gestaltung der FENS Schools zu beteiligen. Ein Treffen von Vertretern aller europäischen Educational Programs im Bereich Neurowissenschaften ist in Vorbereitung und wird in Berlin stattfinden.

Wien 2006

Der gemeinsame Vorschlag der NWG und der ANA für das FENS Forum 2006 wurde angenommen. Es wird vom 8. – 12. Juli 2006 in Wien stattfinden.

7. Überreichung des TILL Photonics und Novartis Förderpreises

H. Zimmermann dankt den beiden Firmen TILL Photonics und Novartis GmbH für die Bereitstellung der Preise.



Der Till Photonics Preis wird von Dr. Michael Delay von Till Photonics an Dr. Silke Sachse verliehen. K. Braun übergibt den Novartis-Preis an Dr. Andreas Nieder.

8. Verabschiedung des alten und Einführung des neuen Vorstandes

H. Zimmermann dankt den scheidenden Vorstandsmitgliedern für die gute Zusammenarbeit und ihr Engagement bei der Mitgestaltung der Gesellschaft. Er stellt die neuen Vorstandsmitglieder vor und betont, dass er sich auf eine zukünftige gute Zusammenarbeit freut.

9. Sonstiges

Gedenken an W. Rathmayer

H. Zimmermann erinnert an den kürzlich verstorbenen W. Rathmayer (Konstanz). Ein Nachruf von H. J. Pflüger ist sowohl im Programmheft der Göttinger Tagung als auch in Neuroforum zu finden.

Neues Schwerpunktprogramm

J. Deitmer verweist auf ein neues Schwerpunktprogramm „Die Rolle der Glia für die neuronale Kommunikation“, das voraussichtlich im September 2003 von der DFG ausgeschrieben wird.

Göttinger Tagung 2003

Die Teilnehmerzahl wird von Herrn Elsner auf 1.500 geschätzt. Es gibt 1.200 Posterbeiträge. H. Zimmermann dankt Herrn Elsner für den Erfolg und die Organisation der Göttinger Tagung.

Es wird angeregt, bei der nächsten Göttinger Tagung ein Namensregister in das Programmheft aufzunehmen. Außerdem wäre es wünschenswert, dass die Registrierungsgebühr über Kreditkarte bezahlt werden kann.

Neues Beschäftigungsgesetz

Auf die Frage aus den Reihen der Mitglieder, was die NWG gegen das neue Beschäftigungsgesetz unternimmt, berichtet H. Zimmermann, dass er diesbezüglich einen Brief an die Bundesministerin Bulmahn gerichtet habe, der auch in Neuroforum zu lesen war, dass es darauf aber keinerlei Reaktion gegeben habe. Er sieht im Moment keine Möglichkeit zur Einflussnahme.

Presseartikel gegen H. Breer*

Aus dem Kreis der Mitglieder wird darauf hingewiesen, dass in mehreren Pressearti-



Der TILL Photonics Technologie-Preis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft wird an Dr. Silke Sachse für Ihre Arbeiten über „Neue Methoden zur Erforschung komplexer neuronaler Netzwerke“ verliehen. (von links: Dr. Silke Sachse, Dr. Michael Delay (TILL Photonics), Prof. Dr. Herbert Zimmermann)

keln über eine Anschuldigung gegen H. Breer berichtet wurde. Es wird weiter darauf verwiesen, dass eine öffentliche Diskussion noch vor einer Klärung dem Ansehen H. Breer's schweren Schaden zufügen könnte. Die NWG sieht keine direkte Möglichkeit, gegen die Presse vorzugehen, wenn auch deren Vorgehensweise höchst bedenklich erscheint. Die NWG verfügt nicht über die Informationen, um eine eigene Stellungnahme zu konzipieren. Sie wird sich weiter um eine rasche Klärung durch die DFG bemühen, damit der Kampagne der Wind aus den Segeln genommen werden kann.

Versammlungsleiter:

Prof. Dr. Herbert Zimmermann
(Präsident)

Protokollführer:

Prof. Dr. Helmut Kettenmann
(Generalsekretär)

Stipendien für die Teilnahme am Annual Meeting der Israel Society for Neuroscience 2003 in Eilat, Israel

Im Rahmen einer langen Tradition der Zusammenarbeit zwischen deutschen und israelischen Neurowissenschaftlern vergibt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zusammen mit dem israelischen Ministerium für Wissenschaft und Technologie (MOS) 20 Stipendien für die Teilnahme am *Annual Meeting der Israel Society for Neuroscience 2003* (zur Info <http://isfn.org.il>). Dieses findet vom 14. – 16. Dezember 2003 in Eilat, Israel statt. Bewerben können sich junge deutsche Wissenschaftler (Doktoranden und Postdocs). Pro Stipendium werden 2.000 Euro für Reisekosten, Unterkunft und Registrierungsgebühren vergeben.

Bewerbungsfrist für die Stipendien ist der 31. Oktober 2003, allerdings ist die Einreichungsfrist für Abstracts bereits der 30. September 2003.

Folgende Unterlagen in englischer Sprache müssen der Bewerbung beigelegt werden:

- ein kurzer Lebenslauf
- eine Kopie des Abstracts
- eine Publikationsliste
- ein Empfehlungsschreiben eines renommierten Wissenschaftlers.

Kontaktadresse

PD Dr. Marlies Dorloechter
DLR, Projektträger des BMBF
Gesundheitsforschung
Südstr. 125
53175 Bonn
Tel.: 0228 3821 249
Fax: 0228 3821 257
eMail: marlies.dorloechter@dlr.de

* Anmerkung der Redaktion: In Ihrer Pressemitteilung vom 3. Juli 2003 stellt die DFG erste Untersuchungsergebnisse zu den gegen Prof. Heinz Breer erhobenen Vorwürfen vor. Bezüglich der Publikation J. Biol. Chem. 275, 24115 (2000) ist der Vorwurf wissenschaftlichen Fehlverhaltens nicht zu rechtfertigen.



FENS News



FENS EJM Award

In collaboration with *EJN*, the European Journal of Neuroscience (<http://www.blackwellpublishing.com/ejn>) FENS is launching a Distinguished Achievement Award in 2004: the "FENS EJM Award".

This biennial award donated by Blackwell, publishers of *EJN*, will be given in recognition of outstanding scientific work in all areas of neuroscience. This is a personal prize of 18.000 Euro.

Candidates should be nominated by a FENS member (i.e. no self application) and must be either working in an European institute or be of European origin working abroad. There is no age limit.

The Award will be presented in Lisbon during the Forum of European Neuroscience 2004 (10 – 14 July 2004). The prize winner will be required to give a Special Lecture at the Forum and to write a minireview for publication in *EJN* (these are conditions of the Award).

The nomination should be accompanied by the following documents:

- short CV
- list of publications
- short summary outlining the main scientific contributions of the candidate, supported by key publications
- two letters of nomination and recommendation from two key scientists in the field who are FENS members

The candidate will be evaluated by a Committee formed by the *EJN* Receiving Editors.

The deadline for application is September 30, 2003.

Please send written nominations to:

FENS Office Berlin
Att : Meino Alexandra Gibson
Max Delbrueck Center for Molecular Medicine
Robert Roessle Str. 10
D-13092 Berlin
Germany
e-mail: gibson@mdc-berlin.de

VolkswagenStiftung richtet weitere Nachwuchsgruppen ein

Die VolkswagenStiftung richtet im Rahmen ihrer Initiative „Nachwuchsgruppen an Universitäten“ weitere sechs Nachwuchsgruppen für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ein. 55 Anträge waren eingegangen. Rund 6,44 Millionen Euro stellt die Stiftung jetzt für die sechs neuen Gruppen zur Verfügung, sie werden eingerichtet in Berlin – je eine an der Technischen und der Humboldt-Universität – den Universitäten in Köln, Bonn und Potsdam sowie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Wer als junger Wissenschaftler solch eine Nachwuchsgruppe leitet, verwaltet die eingeworbenen Gelder eigenständig und hat zunächst fünf Jahre Zeit – ein sechstes ist bei zwischenzeitlicher positiver Begutachtung möglich –, die selbst gesteckten Forschungsziele zu erreichen.

Zwei der geförderten Nachwuchsgruppen beziehen auch den Bereich Neurowissenschaften mit ein:

Mit 1,3 Millionen Euro gefördert wird eine Gruppe, die Dr. Martin C. Göpfert am Zoologischen Institut der Universität Köln einrichtet. Göpfert beschäftigt sich mit Hörvorgängen bei Insekten, und zwar mit den

mechanischen Prozessen und den zellulären und molekularen Mechanismen. Untersuchungsobjekte sind die Taufliege *Drosophila*, Stechmücken und Nachtfalter. Kennzeichen des im hohen Maße interdisziplinären Vorhabens der Nachwuchsgruppe mit dem Titel „Active auditory mechanics in insects“ ist es, dass die Gebiete Biomechanik, Akustik und Genetik in noch ungewohnter Weise verbunden werden.

Kontakt

Dr. Martin Göpfert,
e-mail: m.gopfert@bristol.ac.uk

Mit 954.500 Euro unterstützt die Stiftung die Gruppe „Selbstbewusstsein und Begriffsbildungen beim Menschen. Eine philosophisch-kognitionswissenschaftliche Untersuchung“ von Privatdozent Dr. Albert Newen am Philosophischen Seminar der Universität Bonn. In diesem Forschungsprojekt fließen die Ergebnisse der Philosophie und der empirischen Kognitionswissenschaften, insbesondere der Hirnforschung, der Entwicklungspsychologie und der Sprachwissenschaften zusammen. Newens Vorhaben

zeichnet sich auch dadurch aus, dass er mit einer Vielzahl exzellenter Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet kooperiert: mit Wissenschaftlern an den philosophischen Instituten in Bonn, Stanford und der New York University, an neurowissenschaftlichen Instituten in Bonn und Jülich, an der Universität Bremen beziehungsweise beim Hanse-Wissenschaftskolleg Delmenhorst sowie am Germanistischen Seminar der Universität Bonn. In enger Zusammenarbeit mit Vertretern dieser Fächer sollen Experimente zur Bestimmung der neuronalen Grundlagen menschlichen Selbstbewusstseins entworfen und durchgeführt werden.

Kontakt

Dr. Albert Newen
Telefon: 02 28/73 – 5067
e-mail: newen@uni-bonn.de

Weitere Informationen:
VolkswagenStiftung
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Dr. Christian Jung
Telefon: 05 11/83 81 – 380
e-mail: jung@volkswagenstiftung.de

Neurowissenschaften in der gymnasialen Oberstufe 2000

Gemeinnützige
Hertie-Stiftung



Nachdem zum Ende des Jahres 2002 die Mittel aus dem PUSH Preis für Fortbildungsveranstaltungen für Gymnasiallehrer aufgebraucht waren, ist es der NWG gelungen, für die kommenden drei Jahre neue Mittel für Lehrerfortbildungen einzuwerben. Die Gemeinnützige Hertie-Stiftung stellt 20.000 Euro für die Jahre 2003 bis 2005 zur Verfügung. Damit kann die NWG auch in Zukunft weiterhin kostenlos bundesweit Fortbildungsveranstaltungen für Lehrer der gymnasialen Oberstufe anbieten.

Die Fortbildungsveranstaltungen im Jahr 2003 stehen nun fest:

► 23. September 2003 / Berlin

„Früherkennung von Schizophrenie und Risiko von Cannabis“

Kontakt: G. Juckel

Tel.: 030 450 517 042 / 034

Fax: 030 450 517 962

e-mail: georg.juckel@charite.de und

„Grundlagenforschung und Epilepsiechirurgie: Chancen für Patienten“

Kontakt: PD Dr. R.A. Deisz

Tel.: 030 450 528 055

Fax: 030 280 214 60

e-mail: rudolf.deisz@charite.de

► 27. September 2003 / Dresden

„Zur Biologie des menschlichen Verhaltens Teil II“

Kontakt: Prof. Dr. Jochen Oehler

Tel.: 0351 458 4450

Fax: 0351 458 5350

e-mail: jochen.oehler@mailbox.tu-dresden.de

► 7. Oktober 2003 / Oberhausen

„Sucht als Fehlleistung des Gehirns“

Kontakt: Dr. A. Görtzen

Tel.: 0208 837 1

Fax: 0208 837 359

e-mail: Goertzen@t-online.de

Prof. Dr. R.W. Veh

Tel.: 030 450 528 062

Fax: 030 528 912

e-mail: ruediger.veh@charite.de

► 9. Oktober 2003 / Tübingen

„Anliegen und Methoden der Kognitiven Neurowissenschaft“

Kontakt: Priv. Doz. Dr. Uwe Ilg

Tel.: 07071-29 8 7602

Fax: 07071-29 5 724

e-mail: uwe.ilg@uni-tuebingen.de

► 14. Oktober 2003 / Berlin

„Das ist ja irre: theoretische und klinische

Konzepte der Psychiatrie“

Kontakt: Prof. Dr. Isabella Heuser

Tel.: 030 844 58 701

Fax: 030 844 58 726

e-mail: isabella.heuser@medizin.fu-berlin.de

► 27. Oktober 2003 / Magdeburg

„Mechanismen von Lernen und Gedächtnis“

Kontakt: Dr. Sabine Staak

Tel.: 0391 626 3218

Fax: 0391 616 160

e-mail: staak@ifn-magdeburg.de

► 4. November 2003 / Berlin

„Wie Gehirne lernen“

Kontakt: Dr. Petra Skiebe-Corrette / Dr. Natalie Hempel de Ibarra

Tel.: 030 8385 4905

Fax: 030 8385 5455

e-mail: skiebe@zedat.fu-berlin.de

► 5. November 2003 / Münster

„Zeitstrukturen im Nervensystem: Neuronale Grundlagen der Chronobiologie“

Kontakt: Prof. Dr. Ulrich Mußhoff, Prof. Dr. Erwin-Josef Speckmann

Tel.: 0251 8355 538

e-mail: mushoff@uni-muenster.de

► 21. November 2003 / Aachen

„Grundlegende Neurobiologie“

Kontakt: Prof. Dr. Hermann Wagner

Tel.: 0241 8024 835

Fax: 0241 8888 133

e-mail: wagner@bio2.rwth-aachen.de

► 27. November 2003 / Frankfurt/Main

„Neue Methoden und Ergebnisse der kognitiven Hirnforschung“

Kontakt: Dr. Frank Tennigkeit

Tel.: 069 96769 337

Fax: 069 96769 327

e-mail: tennigkeit@mpih-frankfurt.mpg.de

Interessierte Lehrer sind herzlich zur Teilnahme eingeladen. Das Programm der einzelnen Veranstaltungen wird rechtzeitig mit einem Plakat angekündigt werden. Die Geschäftsstelle erteilt gern weitere Auskünfte:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e. V.

Geschäftsstelle

Robert-Rössle-Str. 10

D-13092 Berlin

Tel.: 030 9406 3133

Fax: 030 9406 3819

e-mail: gibson@mdc-berlin.de

Demenzen: Grundlagen und Klinik

Besprochen von Thomas Georg Ohm, Humboldt-Universität, Institut für Anatomie, 10098 Berlin

Auf über 400 Seiten versuchen insgesamt 32 deutschsprachige Autoren, darunter einige der international anerkanntesten Experten, ein vollständiges Bild über Grundlagen und Klinik verschiedenster adulter Demenzerkrankungen zu geben. Wenn es eine Legitimation für das von den vier Herausgebern editierte Buch über die Demenzerkrankungen bräuchte, so würde schon die im Vorwort vermerkte Feststellung reichen, dass sich nämlich „die Demenzen zur zahlenmäßig, wissenschaftlich und wirtschaftlich mit Abstand bedeutendsten neuropsychiatrischen Krankheitsgruppe entwickelt“ haben.

Im ersten Kapitel wird das Spannungsfeld zwischen normalem und pathologischem kognitiven Altern reflektiert. Das zweite Kapitel widmet sich der epidemiologischen Forschung, wobei auch dem weniger in der Materie und Terminologie steckenden Leser Hilfe angeboten wird. Das dritte Kapitel beschreibt die klinische Diagnosefindung und Abgrenzung verschiedener Demenzformen untereinander. Das eigentliche Hauptkapitel des Buches ist das vierte Kapitel, welches auf ca. 170 Seiten sich der Alzheimer-Demenz widmet. Allein 13 Autoren waren an der Abfassung dieses Kapitels befasst, wobei das Spektrum der Unterthemen von molekular-zellulärer Pathologie bis hin zu Neuroradiologie und Therapie der Alzheimer-Demenz reicht. Zerebrovaskuläre Demenzformen bilden Gegenstand des fünften Kapitels. Das sechste Kapitel behandelt fronto-temporal betonte Demenzformen. Hier findet der Leser Informationen zum Morbus Pick oder der dem Chromosom 17 zugeordneten fronto-temporalen Demenz mit Parkinsonismus, der eine Mutation im Tau-Gen zugrunde liegt. Andere mit motorischen Störungen einhergehende Demenzformen sind die in Kapitel sieben vorgestellten subkortikalen Degenerationen. Das achte Kapitel ist den infektiösen Demenzerkrankungen, d.h. Virus- und Prionenerkrankungen gewidmet. Seltene Demenzformen sind im neunten Kapitel zusammengefasst. Und – vielleicht als hoffnunggebender Schluss gedacht – das zehnte Kapitel ist mit „Potenziell behebbarer Demenzen“ betitelt. Hierunter finden sich



Ausblick

Folgende Beiträge werden für die nächsten Ausgaben von *Neuroforum* vorbereitet:

Kortikale Verarbeitungswege der visuomotorischen Koordination

Hans-Otto Karnath und Marc Himmelbach

Integrationszentrum oder ausführende Struktur? Neue Befunde zur Stellung des Mittelhirns der Wirbeltiere

Harald Luksch und Bernhard Gaese

FIRE & FLOWER oder Wie die Haarsinneszellen in unseren Cochlea Thyroid-Hormon abhängig erblühen

Jürgen-Theodor Fränzer und Marlies Knipper

Neurotransmitter-Freisetzung an chemischen Synapsen: Zusammenbau und molekulare Organisation der aktiven Zone

Eckart D. Gundelfinger und Thomas Dresbach

Kortikale Repräsentation von Schmerz

Markus Ploner und Alfons Schnitzler

Impressum

Herausgeber:

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Bankverbindung: Berliner Bank AG,
BLZ 100 200 00, Kto.-Nr. 810 505 1800
Homepage: <http://nwg.glia.mdc-berlin.de>

Redaktion:

Helmut Kettenmann (v.i.S.d.P.)
Meino Alexandra Gibson

Redaktionsanschrift:

Max-Delbrück-Centrum für
Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin
Tel.: 030 9406 3133, Fax: 030 9406 3819
e-mail: gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium:

Matthias Bähr, Göttingen
Cord-Michael Becker, Erlangen
Heinz Breer, Stuttgart
Ulf Eysel, Bochum
Karl Friedrich Fischbach, Freiburg
Michael Frotscher, Freiburg
Sigismund Huck, Wien
Georg W. Kreutzberg, Martinsried
Wolfgang H. Oertel, Marburg
Klaus Pawelzik, Bremen
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Werner J. Schmidt, Tübingen
Petra Störig, Düsseldorf
Herbert Zimmermann, Frankfurt/Main

Verlag:

Spektrum Akademischer Verlag GmbH
Slevogtstr. 3-5
69126 Heidelberg
Tel.: 06221/9126-300
Fax: 06221/9126-370
<http://www.spektrum-verlag.com>

Geschäftsführer:

Detlef Büttner

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Hammelbacherstr. 30, 69469 Weinheim
Tel.: 06201/185-908, Fax: 06201/185-910
e-mail: info@top-ad-online.de

Satz:

polycom Media Service
Brunnenstr. 128, 13355 Berlin
Tel.: 030/26484087, Fax: 030/26484088
e-mail: service@polycom.de

Druck, Auslieferung, Vertrieb, Abo-Service:

Druckhaus Beltz, Herr Herzog
Tilsiter Str. 17, 69502 Hemsbach
Tel.: 06201/703-134, Fax: 06201/703-100
e-mail: k.herzog@druckhaus-beltz.de

Titelgestaltung:

Eta Friedrich, Berlin

Erscheinungsweise viermal im Jahr.

Neuroforum ist das Publikationsorgan der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft.

Bezugspreise (jeweils zzgl. Versandkosten):
Einzelheft EUR 25,-; Jahresabonnement Inland Einzelperson EUR 45,-; Jahresabonnement Inland Firmen, Bibliotheken EUR 89,-; Studentenabonnement EUR 15,- bei Vorlage der Immatrikulationsbescheinigung o.ä.
Eine Abonnement-Bestellung kann innerhalb von zwei Wochen schriftlich bei Druckhaus Beltz widerrufen werden. Für das Ausland gelten besondere Tarife. Das Abonnement gilt zunächst für ein Jahr und verlängert sich jeweils um ein weiteres Jahr, falls es nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf gekündigt wird. Bei Nichtlieferung aus Gründen, die nicht vom Verlag zu vertreten sind, besteht kein Anspruch auf Nachlieferung o. Erstattung vorausbezahlter Bezugsgelder. Gerichtsstand, Erfüllungs- u. Zahlungsort ist Heidelberg.

z.B. Tumor-assoziierte Demenzformen, Intoxikations-bedingte kognitive Abbausyn-drome und andere Ursachen, denen gemeinsam ist, dass die ihnen zugrunde liegenden Ursachen bereits heute therapierbar sind.

Das Buch bietet lehrbuchartig eine komprimierte, doch immer noch gut lesbare Übersicht über eine Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen. Zum Teil sind die Informationen sehr detailliert und spiegeln den gegenwärtigen Kenntnisstand der Forschung wider, wobei im einen oder anderen Fall die Forschung schneller ist als die Autoren und Herausgeber bei der Aktualisierung. Man wünscht schon aus diesem Grund, dass es dem Buch vergönnt sein wird, dass noch viele Auflagen nachfolgen werden. In einem anderen Teil des Buches nehmen die lehrbuchartigen Züge überhand. Da liest sich das Buch nicht mehr so spannend und lebendig und durch eigene Forschungserfahrung oder eigene klinische Anschauung geprägt. Das betrifft natürlich viele der eher seltenen Demenzformen. Zu diesen bringt das Buch dann auch nur ein Aneinanderreihen von wenigen, mageren Zeilen. Die Autoren haben eine Reihe verdienstvoller zusammenfassender Abbildungen und Tabellen eingearbeitet. Es wäre sicher attraktiver, wenn es dabei etwas mehr Farbe gegeben hätte. Wer lilablau liebt, kommt allerdings bei den monochromen Abbildungen voll auf seine Kosten.

Insgesamt wird dem Leser ein Angebot gemacht, sich aus erster Hand über das weite Feld der adulten Demenzformen informieren zu können. Damit kann es einen wichtigen Beitrag zur schnellen aber auch detaillierten Informationsgewinnung im Rahmen der gerontopsychiatrischen Aus- und Weiterbildung leisten.

Beyreuther, K., Einhäupl, K. M.; Förstl, H., Kurz, A. (Hrsg.)

Demenzen: Grundlagen und Klinik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2002
Gebunden, 448 S. 140 Abb.

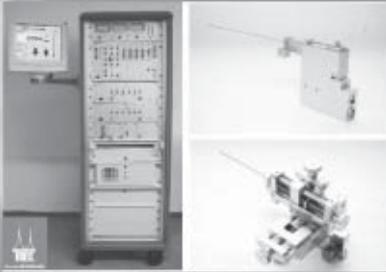
ISBN 3 13 128971 6

EUR 149,-, CHF 257,-

Call for Abstracts

TRECSCAN Neuronavigation system

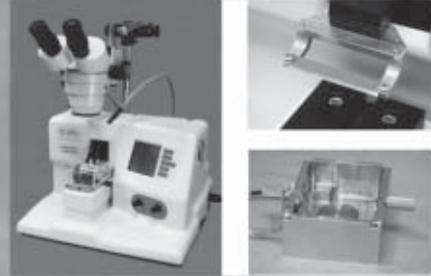
For electrophysiological recordings during neurosurgery



Visit us
at SfN Meeting
in New Orleans
Sept. 8-12, 2003

CAMPDEN INTEGRASLICE

High precision oscillating microtome
New: ceramic blades for highest precision



MEA60 Multi-Electrode-Array System

Now with online spike sorting and analysis



New LRE Stereomicroscopes

High performance at low price



LOHMANN RESEARCH EQUIPMENT

Am Förderturm 9, 44575 Castrop-Rauxel, Germany
Ph. +49-(0)2305-9232550, Fx. +49-(0)2305-9232551
email horst.lohmann@t-online.de http://www.lohres.de



Lohmann Research Equipment



Thomas RECORDING GmbH

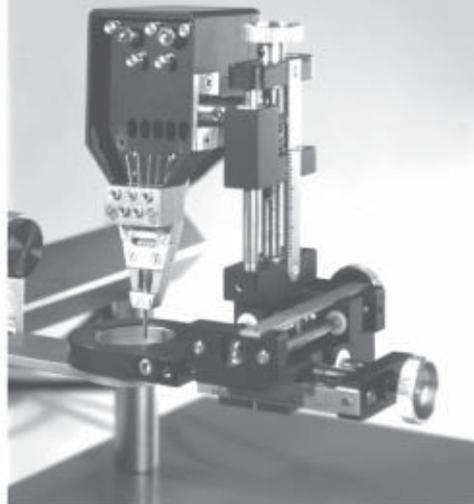
Winchester Strasse 8, Europaviertel, D-35934 Giessen, Germany
Tel: +49-(0) 641-94414-0, Fax: +49-(0) 641-94414-14, email: info@trec.biz

TETRODE / HEPTODE
Multi-Core-Electrodes
4 or 7 platinum/tungsten cores



Mini-Matrix (5 channel)

Preamps, Motorcontrol, x-y-z- Manipulator

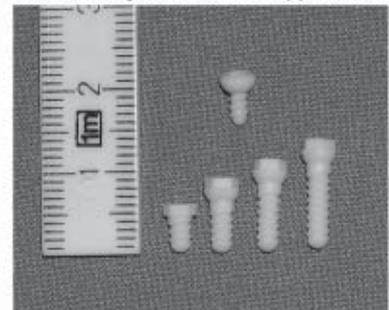


FIBER-ELECTRODE MANIPULATOR

Eckhorn-System 1-3-7-12-16-28-64 channel

CERAMIC SCREWS

Preferentially used for MRI- applications



Programmable Gain Main Amplifier



www.ThomasRECORDING.com