

MÄRZ 2005
XI. JAHRGANG

D 13882 F
ISSN 0947-0875

1.05

Perspektiven der Hirnforschung



Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



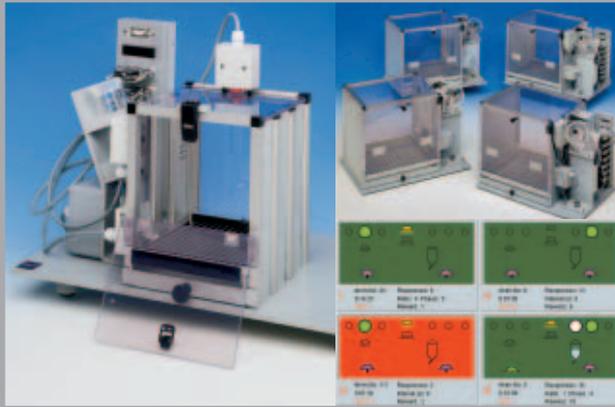
Sekundäre Immundefizienz nach ZNS-Verletzung

Intraoperative Mikroelektrodenableitungen in den Basalganglien des Menschen

Molekulare Pathogenese der Charcot-Marie-Tooth Neuropathie (CMT1A)

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

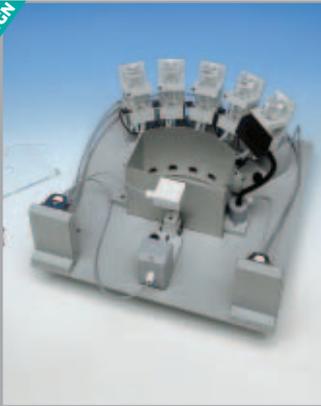
Stereotaxic Systems



- 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



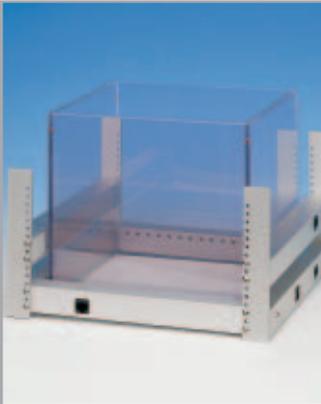
- Versatile attention testing system for rats & mice
- 5-choice serial reaction task
- Pellet feeder or liquid dispenser configuration
- Assess incorrect, correct & premature responses

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



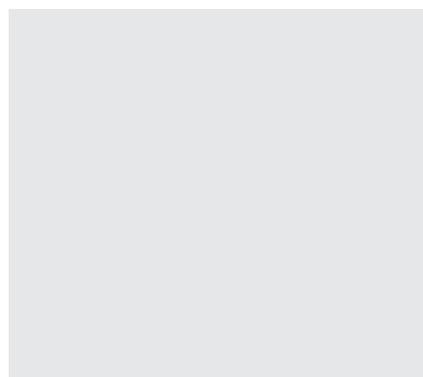
- Study open field behavior or home-cage activity
- Variable box sizes and infra-red sensor densities
- Vertical movement detection
- Detailed spatial & temporal analysis of locomotion

Contact us for other products and details.

TSE Systems GmbH



Siemensstr. 21
61352 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: Bild eines lebenden Fossils, des *Platynereis dumerilii* Zellen (siehe S. 31).



**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 3

INTRO 4

HAUPTARTIKEL

Jan M. Schwab, Konstantin Prass und Andreas Meisel 5
Sekundäre Immundefizienz nach ZNS-Verletzung: Charakteristika, Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Christian K.E. Moll, Albrecht Struppler, Andreas K. Engel 14
Intraoperative Mikroelektroden-ableitungen in den Basalganglien des Menschen

Gerd Meyer zu Hörste und Michael W. Sereda 25
Genetische Defekte der Myelinbildung: Molekulare Pathogenese der Charcot-Marie-Tooth Neuropathie (CMT1A)

ARTIKEL DES QUARTALS

Arendt, D., Tessmar-Raible, K., Snyman, H., Dorresteijn, A.W. & Wittbrodt, J. 31
Ciliary photoreceptors with a vertebrate-type opsin in an invertebrate brain

INSTITUTSVORSTELLUNG

Christiane Buchholz 34
Bernstein-Zentren für Computational Neuroscience – Perspektiven einer neuartigen Förderung des BMBF im Bereich der Lebenswissenschaften

GK-VORSTELLUNG

Andreas Reichenbach 36
Interdisziplinäre Ansätze in den zellulären Neurowissenschaften

STELLENMARKT 37

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Alzheimer Forschung Initiative e.V. fördert Forschungsprojekte mit rund 300.000 € 39
Neuausrichtung des Förderinstruments „Schwerpunktprogramme“ 39
Preis für Hörforschung 39

BÜCHER

Wie funktioniert das Gehirn 41

AUSBLICK/IMPRESSUM 42



Editorial

Vom 17. bis 20. Februar wird in Göttingen die 30. Neurobiologentagung stattfinden. Sie ist gleichzeitig die 6. Jahrestagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft. Das Jubiläum hätte sich an Pfingsten, dem bisherigen Termin, sicherlich heiterer begehen lassen als im zeitigen Frühjahr. Jedoch gibt es wichtige Gründe für die Verlegung. Die Universität Göttingen hat die Pfingstferien abgeschafft. Damit steht uns das Hörsaalgebäude zu diesem Termin zukünftig nicht mehr zur Verfügung. Nach zahlreichen Bemühungen um die Räumlichkeiten und das Vermeiden einer Überschneidung mit den Tagungen wichtiger anderer Gesellschaften blieb für 2005 nur noch die Möglichkeit im Februar. Jedoch werden zukünftige Tagungen (ab 2007) jeweils im Juli stattfinden. Durch diese Terminwahl lässt sich auch die, für viele unangenehme, partielle Überlagerung mit der Jahrestagung der Deutschen Zoologischen Gesellschaft vermeiden, die ebenfalls verlegt wurde und zukünftig im Herbst durchgeführt wird.

Das Tagungsjubiläum lädt zum Rückblick ein. Die erste Tagung wurde 1973 von Otto Creutzfeldt (1927 – 1992) and Ernst Florey (1927 – 1997) initiiert und fand im Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie statt. Damals waren es etwa 120 Teilnehmer. Die Tagung wuchs außerordentlich rasch und schon im Jahre 1982 erwies es sich als notwendig, in das Hörsaalgebäude der Universität umzuziehen. In den letzten Jahren lag die Zahl der Tagungsteilnehmer bei etwa 1.500, mit einem zunehmenden Anteil ausländischer Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen. Neben dem enormen Zuspruch, den die Neurowissenschaft in

den letzten drei Jahrzehnten erfahren hat, trug sicherlich auch die thematische Breite der Tagung wesentlich zum Erfolg bei. Sie umfasst die Neurobiologie von Invertebraten und Vertebraten ebenso wie experimentelle und theoretische wissenschaftliche Ansätze und reicht von der Grundlagenforschung bis in medizinische und industrielle Anwendungsfelder. Satellitensymposien setzen zusätzliche Themenschwerpunkte. Bis 1999 wurde die Tagung jährlich durchgeführt. Der Übergang zu einem zweijährigen Turnus wurde bestimmt durch die Gründung einer Föderation der Europäischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaften (FENS), der inzwischen 32 nationale Gesellschaften aus West- und Osteuropa angehören. Die Tagungen von FENS finden jeweils in den Zwischenjahren statt.

Es gab aber noch einen weiteren und sehr wichtigen Garanten des Tagungserfolgs. Im Jahre 1982 übernahm Prof. Norbert Elsner die Organisation. Er gestaltete die Finanzierung und technische Durchführung und gab die Abstract-Bände und die Tagungsmittelungen heraus. Nach ihrer Gründung stand ihm die Neurowissenschaftliche Gesellschaft mit der Organisation des wissenschaftlichen Programms zur Seite. Prof. Elsner hat nunmehr die Verantwortung für die Durchführung der Tagung an die Neurowissenschaftliche Gesellschaft und an die lokale Organisatorin Prof. Kerstin Kriegstein übertragen. Man kann den Aufwand, den die Organisation dieser umfangreichen Tagung über mehr als zwei Jahrzehnte hinweg gekostet hat, gar nicht überschätzen. Im Namen aller deutschen Neurowissenschaftler bedanke ich mich bei Prof. Elsner für sein außerordentliches Engagement.

Gleichzeitig möchte ich Sie auf den im nächsten Jahr (8. – 12. Juli 2006) in Wien stattfindenden neurowissenschaftlichen

Kongress der FENS hinweisen, das FENS Forum. Es wird gemeinsam von der Österreichischen Gesellschaft für Neurowissenschaften und der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft durchgeführt. Wir erwarten mehr als 5.000 Teilnehmer und hoffen auf eine besonders rege Beteiligung von deutscher Seite. Immerhin zählt unsere Gesellschaft inzwischen über 1.700 Mitglieder. Die Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft sollten möglichst zahlreiche Vorschläge für Symposien einreichen, um die Tagung wissenschaftlich mit zu gestalten und ihre eigenen Arbeitsschwerpunkte in den Mittelpunkt des Kongresses zu rücken (<http://forum.fens.org/2006>). Die Einreichungsfrist endet bereits am 28. Februar 2005. Die Auswahl erfolgt durch das von der FENS bestimmte Programmkomitee. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, Satellitensymposien anzumelden.

Im Januar fanden die Neuwahlen zum Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft statt. Mit dem Ende der Göttinger Tagung werde ich aus dem Amt scheidenden. Ich möchte mich bei den Mitgliedern der Gesellschaft für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die gewährte Unterstützung sehr herzlich bedanken. Bei der Lektüre unserer so erfolgreichen Zeitschrift *Neuroforum* wünsche ich Ihnen weiterhin bestes Vergnügen.

Prof. Dr. Herbert Zimmermann
Präsident der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Sekundäre Immundefizienz nach ZNS-Verletzung: Charakteristika, Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Jan M. Schwab, Konstantin Prass und Andreas Meisel

Zusammenfassung

Infektionen sind die Haupt- Mortalitätsursache bei ZNS- verletzten Patienten nach Schlaganfall, traumatischer Hirnverletzung sowie nach Rückenmarkverletzung. Sie beeinträchtigen die Wundheilung sowie die neurologische Restfunktion. Eine lange Suche nach den zu Grunde liegenden Mechanismen hat zur Identifikation einer ZNS-gesteuerten, sekundären Immunsuppression geführt (CIDS). Diese betrifft sowohl die unspezifische als auch die spezifische Immunabwehr. ZNS-Verletzungen induzieren einen autoregulativen, negativen Feedback-Mechanismus, der zu einer Freisetzung von anti-entzündlichen Zytokinen/Faktoren wie IL-10, TGF- β , Neuropeptiden (α -melanocyte stimulating hormone (MSH), β -endorphin) führt. Zudem wird hauptsächlich durch die freigesetzten Zytokine TNF- α und IL-1 β eine Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems (HHNS) bewirkt. Die HHNS-Aktivierung stimuliert das sympathisch-autonome Nervensystem und führt zu einer Katecholaminliberation. Die freigesetzten Katecholamine bewirken die Deaktivierung und den Zelltod von Monozyten und Lymphozyten in Verbindung mit einer Reduktion der dendritischen Zellzahl. Die post-traumatische neuroendokrine Sympathikus-Aktivierung stellt einen ersten wichtigen Schritt dar, um die neurophysiologischen Grundlagen der induzierten Immundefizienz zu verstehen und damit besonders die Akutbehandlung nach ZNS-Verletzung zu optimieren. Die durch ZNS-Verletzung verursachte prä-ganglionäre Sympathikus-Schädigung (Teil des ZNS-eigenen autonomen Nervensystems) verifiziert das ZNS als immunprivilegiertes Organ – allerdings in neuem Kontext.

Abstract

Secondary immune deficiency after CNS injury: characteristics, pathophysiology and clinical implications.

Infections are a leading cause of death in patients suffering stroke, traumatic brain injury or spinal cord injury additionally impairing wound healing and neurological recovery. A long lasting research for mechanisms leading to an increased susceptibility to infections after CNS-lesions resulted in the identification of a novel, central operated immune suppressive pathway involving the innate and adoptive systemic immune system contributing to a secondary immunodeficiency (CIDS). CNS-injury has been identified to induce an autoregulatory negative feedback by the release of anti-inflammatory cytokines such as IL-10, TGF- β neuropeptides (α -melanocyte stimulating hormone (MSH), β -endorphin) and mainly by the TNF- α or IL-1 β triggered stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal-(HPA) axis. HPA-axis stimulation results in sympathetic activation and release of catecholamines that triggers monocyte and lymphocyte deactivation and cell death accompanied with reduction of dendritic cells. Furthermore CNS-injury can be considered as pre-ganglionic sympathetic lesion. Posttraumatic neuroendocrine crosstalk resulting in sympathetic activation represents the first step towards a deeper understanding of a recent neuro- pathophysiological discovery and its implications as therapeutic target. CNS-injury induced immune deficiency comprises a widely neglected field in neuroimmunology. In the past three decades the functional impact of infiltrating and resident immune cells were of major neuroimmunological interest. However, the properties of CNS operated systemic immune functions initially are beginning to emerge.

Keywords: CNS-injury, infection, immune deficiency, neuroimmunology

Einleitung

Die drei häufigsten akuten ZNS-Schädigungen: Schlaganfall, traumatische Hirnverletzung und Rückenmarkverletzung sind durch eine drastisch erhöhte Infektions-Suszeptibilität gekennzeichnet. Hierbei stehen schwere bakterielle Pneumonien im Vordergrund. Auffällig ist, dass die o.g. akuten ZNS-Schäden eine Immundefizienz induzieren (CIDS, CNS-injury induced immune deficiency). Neue experimentelle Untersuchungen belegen, dass CIDS die gemeinsame pathophysiologische Grundlage der erhöhten Infektionsrate bildet (Dziedzic et al. 2004; Prass et al. 2003; Rieger et al. 2004). Die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-1 β während lokaler (z.B. akute ZNS-Erkrankung, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall) oder systemischer (z.B. Sepsis) Entzündungsreaktionen führt über die Aktivierung des hypothalamisch-hypophysären Systems sowie des sympathischen Nervensystems zur Ausschüttung von Glukokortikoiden und Katecholaminen. Diese neuroendokrinen Stressmediatoren können direkt und indirekt (z.B. über die Freisetzung des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10) die Produktion pro-inflammatorischer Mediatoren hemmen. Sie bilden somit einen negativen Rückkopplungsmechanismus, der eine überschießende Entzündungs- bzw. Schockreaktion verhindert. Grundsätzlich stellt die systemische anti-entzündliche Antwort eine physiologische Reaktion auf unterschiedliche Stress-Stimuli wie Trauma oder Infektion dar. Entzündliche Mediatoren aktivieren autoregulatorische Prozesse und neuroendokrine Kaskaden, die der entzündlichen Antwort entgegenwirken (CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome). Eine exzessive Aktivierung dieses und anderer gegenregulatorischer Mechanismen kann jedoch zu einer generalisierten Immunsuppression mit der Folge einer hohen Infektionsinzidenz führen (Woiciechowsky et al. 1998; 1999). Die bisher vorliegenden Daten sprechen dafür, dass es insbesondere nach akuten ZNS-Schäden zu einer solchen überschießenden Reaktion kommt. Obwohl direkt vergleichende Untersuchungen fehlen, scheint das Ausmaß der Immundepression ebenso wie die Höhe der Infektionsinzidenz bei ZNS-Schäden signifikant höher zu sein, als nach anderen akuten Stress-Stimuli (z.B. Myokardinfarkt). Diese Besonderheiten führen zur Formulierung des CIDS-Konzepts.

Da CIDS über die schweren Infektionen einen wesentlichen, prognostisch negativen Einfluss auf ZNS-verletzte Patienten hat,



Sekundäre Immundefizienz durch ZNS Verletzung

Klinische Signifikanz

- Generalisierte Wundheilungsstörung
- Vergrößerung des neurologischen Defizits
- Erhöhte Mortalität
- Hospitalisierungszeit/Kosten

Abb. 1: Kurzdarstellung der klinischen Relevanz von CIDS

Unsere pathophysiologischen Vorstellungen zu den immunologischen Veränderungen nach ZNS-Verletzung und deren ursächliche Bedeutung für bakterielle Infektionen sind in Abbildung 1-4 modellhaft dargestellt. Wir haben dafür den Begriff des ZNS-Verletzungs-induzierten Immundefizienz-Syndroms vorgeschlagen („CNS injury-induced immunodepression syndrom“: CIDS).

ergeben sich durch die Charakterisierung der pathophysiologischen Mechanismen neue therapeutische Möglichkeiten, um das neurofunktionelle Outcome nach ZNS-Läsionen zu verbessern. Hier möchten wir einen Überblick über die klinische und experimentelle Evidenz eines CIDSs nach ZNS-Verletzung geben und anhand der drei wichtigsten, akuten ZNS-Erkrankungen darstellen, dass die ZNS-gesteuerte Beeinflussung des Immunsystems pathophysiologisch hochrelevant ist und klinisch-therapeutische Optionen aufzeigt (Abbildung 1, 2).

Charakteristika und klinische Bedeutung der sekundären Immundefizienz induziert durch ZNS- Verletzung (CIDS)

CIDS nach traumatischer Hirnverletzung. Nosokomiale Infektionen (>2-3 Tage nach Aufnahme) befallen ungefähr 30 % der Patienten. Hingegen, Patienten die eine traumatische Hirnverletzung (traumatic brain injury, TBI) erleiden, entwickeln in bis zu 50 % infektiöse Komplikationen und in ca. 10 % gar das klinische Bild einer Sepsis. Eine sogenannte „early onset“ Pneumonia entwickelt sich in weit höherer Inzidenz in Patienten nach Neurotrauma - verglichen mit Patienten ohne traumatische Alteration. Beatmungsabhängige Pneumonien sind die häu-

figste Ursache nosokomialer Infektionen. Auch hier ist die Inzidenz bei hirnverletzten Patienten erhöht. Neben dem nach ZNS Verletzung auftretenden „neurogenen Fieber“ tragen also wesentlich auch Infektionen zur Hyperthermie bei. Die Immundysfunktion nach traumatischer Hirnverletzung ist bislang charakterisiert durch Lymphopenie, beeinträchtigte T- und NK-Zellfunktionen und deren Reaktivität sowie einer reduzierten Phagozytose-Leistung und Deaktivierung von Monozyten/Makrophagen (Quattrocchi et al. 1990; Woiczechowski et al. 1999). Die eingeschränkte Monozytenfunktion ist charakterisiert durch eine insuffiziente Antigenpräsentation sowie der verminderten Freisetzung von löslichen und Membran-gebundenen co-stimulatorischen Molekülen. Das Ausmaß und die Dauer eingeschränkter zellulärer Immunfunktionen korreliert direkt mit der Entwicklung infektiöser Komplikationen bei traumatisch hirnverletzten Patienten.

CIDS nach Schlaganfall. Ein erlittener Schlaganfall erhöht nicht nur das Risiko für nicht-vaskuläre Komplikationen erheblich. Die Prognose für Schlaganfallpatienten ist, neben dem erneuten Schlaganfallrisiko, vor allem vom Auftreten medizinischer Komplikationen abhängig. Diese wurden mit bis zu 85% in der Akutphase und bis zu 95% in der späteren Rehabilitationsphase aller Schlaganfallpatienten beziffert. Neben der selbsterklä-

renden Inzidenz von Stürzen und vaskulären Komplikationen (Myokardinfarkt, tiefe Beinvenenthrombose) stellen Infektionen (überwiegend Blaseninfektionen und Pneumonien, sogenannte „stroke associated pneumonia“ (SAP) und Fieber die Hauptkomplikationen dar. Erhöhte Körpertemperatur hat einen wesentlichen Einfluss auf das Infarktvolumen und die neurologische Restfunktion. Ebenso ist die Mortalitätsrate erhöht. So trägt auch hier die Pneumonie als Einzelursache am meisten zur Todesrate nach Schlaganfall (attributable proportion of death: 31,2%) bei. Neben anderen selteneren Komplikationen (z.B. erneutes zerebrales Infarktereignis, Lungenembolie) kommt dem erhöhten intrakraniellen Druck (attributable proportion of death: 28,6%) eine ähnliche Bedeutung zu (Heuschmann et al. 2004).

CIDS nach Rückenmarkverletzung. Lange blieb unklar, weshalb Patienten besonders während der ersten Tage nach Rückenmarkverletzung vornehmlich Blaseninfektionen und Pneumonien (annähernd 90%) entwickeln. Es wurde eine iatrogene Nebenwirkung der bei Rückenmarkverletzung zum Einsatz kommenden hochdosierten Methylprednisolon-Gabe als Hauptursache vermutet. Als Ursache für die in der chronischen Phase zwar abnehmende Rate an Blaseninfektionen galt die zunehmend routinemäßig eingesetzte Blasenkatheterisierung. Nun haben Studien zeigen können, dass rückenmarkverletzte Patienten funktionell immunsupprimiert sind – besonders in der akuten Phase (Campagnolo et al. 1997; Cruse et al. 1992; Riegger et al. 2004). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die hochdosierte Gabe von Methylprednisolon wahrscheinlich lediglich eine iatrogene, die Immunsuppression verstärkende Maßnahme ist. So konnte mit Hilfe eines experimentellen Modells der Rückenmarkverletzung dargestellt werden, dass die Rückenmarkverletzung selbst, ohne Methylprednisolon-Applikation eine qualitativ identische, profunde Immundefizienz induziert (Riegger et al. 2004). Obwohl die Frühmortalität überwiegend direkt durch Komplikationen anderweitiger Organsysteme verursacht wird, sind Infektionen die Haupt-Todesursache in der Postakutphase nach Rückenmarkverletzung (DeVivo et al. 1989; Piepmeier 1996; Maynard und Weingarten 1989). Die erhöhte Infektionssuszeptibilität nach Rückenmarkverletzung (Tetraplegiker) zeigt sich in einer eingeschränkten Phagozytose von *Staphylococcus aureus* (Campagnolo et al. 1997). Bemerkenswert ist die Korrelation der Läsionshöhe mit dem Ausmaß der immunologischen Dysfunktion. Je höher das Verletzungsniveau, desto größer der Schaden sym-



Welcome to Silent-Island

Schwingungsisierte Arbeitstische, Faraday-Käfige und Mikroskop-Positionierer

Equipment für die Forschung im Bereich Neurowissenschaft, Elektrophysiologie, Zellbiologie und angrenzende Gebiete.
Jetzt 600-seitigen Katalog anfordern! +49 (0) 551 6935 0



TableTop™



Mikroskop-Positionierer



Workstations

LINOS Photonics GmbH & Co. KG
Industrial Manufacturing
D-37081 Göttingen, Telefon +49 (0) 551 6935 0
sales@linos.de, www.linos-katalog.de

LINOS



pathischer supraspinaler Verbindungen, welche damit auch die Projektionen im thorakal-lumbalen Rückenmark beeinträchtigen. Je höher das Läsionsniveau, desto mehr Fasern/Neurone des sympathischen zentralen Nervensystems werden geschädigt (sympathetic outflow), desto größer ist das Immundefizit und desto höher die Infektions- und Mortalitätsrate. Aufgrund der häufig polytraumatisierten Patienten blieb lange unklar, ob die Immundepression durch die Rückenmarkverletzung selbst oder durch häufig begleitende polytraumatische Verletzung verursacht wurde.

Mit Hilfe eines experimentellen Rückenmarkverletzungs-Modells ist gezeigt worden, dass die ZNS-Verletzung als solche den wesentlichen Ausschlag gibt (Riegger et al. 2004). Im Vergleich mit kontroll-operierten Tieren ohne Rückenmarkverletzung, die keine wesentliche Immunsuppression aufwiesen, führte erst die Rückenmarkverletzung zu einem drastischen Einbruch des spezifischen und unspezifischen Immunsystems (Riegger et al., 2004). Sowohl im experimentellen Modell als auch beim Menschen induziert die Rückenmarkverletzung einen frühen Einbruch der Leukozytenzahl (Riegger et al. 2004). So kommt es bereits während der ersten 24 Stunden zur drastischen Reduktion der Monozyten, T- Lymphozyten, B- Lymphozyten, der MHC class II⁺-Zellzahl sowie

der dendritischen Zellen. Granulozyten stellen die einzige leukozytäre Population dar, die annähernd auf prä-Verletzungsniveau verblieben (Riegger et al. 2004, Abbildung 3).

**Pathophysiologie:
Wie löst eine ZNS- Verletzung eine Immunsuppression aus?**

Die Suche nach den zugrunde liegenden Mechanismen ist bei den Indikationen Schlaganfall und nach traumatischer Hirnverletzung am meisten vorangeschritten und gilt konzeptionell auch für die Rückenmarkverletzung (Abbildung 2).

Nach traumatischer Hirnverletzung wurde in der wegweisenden Arbeit von Woiciechowski die Katecholamin-induzierte monozytäre Freisetzung des anti-entzündlichen Zytokins IL-10 durch die β -Adrenoreceptor mediierte cAMP/Proteinkinase-A-Kaskade als ein wesentlicher Baustein identifiziert (Woiciechowski et al. 1999). Hinweise aus den 90er Jahren konnten darüber hinaus belegen, dass das ebenfalls anti-inflammatorisch wirksame TGF- β auch bei Hirndruck z.B. durch Ödembildung synthetisiert wird und damit ebenso zur systemischen Immunsuppression beitragen kann (Woiciechowski et al. 1999). Nach der häufigsten ZNS-Verletzung, dem Schlaganfall, sind die Untersuchungen am weitesten fort-

geschritten. So induziert der experimentelle Schlaganfall (MCAO, middle cerebral artery occlusion model) bereits sechs Stunden nach ZNS-Verletzung massiven apoptotischen Zelluntergang von Lymphozyten (T-, B-, und NK-Zellen) sowohl in primärem und sekundärem lymphoidem Gewebe (Thymus, Milz, Lymphknoten) als auch im Blut (Prass et al. 2003). Die Folge ist eine bereits 12 Stunden nach Ereignisbeginn zu beobachtende signifikante Lymphopenie, die über mindestens 14 Tage (für NK-Zellen sogar länger als sechs Wochen) anhält. Ursache der Lymphopenie ist eine überschießende Aktivierung sowohl des sympathischen Nervensystems (SNS) als auch des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems (HHNS). Der mögliche Beitrag einer lokalen Deafferierung der lymphatischen Organe wird unten aufgeführt.

Neben der numerischen Abnahme von Lymphozyten im Blut führt die Aktivierung des SNS zusätzlich zu einer Dysfunktion des verbleibenden Zellpools. Diese zeigt sich vor allem in einer defekten IFN γ - Sekretion durch T- und NK-Zellen, deren Auftreten durch Blockade des SNS verhindert werden kann. Von klinischer Relevanz in diesem ZNS-Verletzungsmodell ist die mit der Immundepression verbundene drastisch erhöhte Infektionssuszeptibilität. Alle Tiere entwickelten spontan, 1-3 Tage nach ZNS-Verletzung, eine schwere bakterielle (Gram-negative) Pneumonie. Zudem zeigten mehr als 50% der Schlaganfall-Tiere das klinische Bild einer Sepsis. Die Infektion führte bei ca. 60% aller Tiere zwischen dem 5. und 7. Tag zum Tode. Die erhöhte Infektionssuszeptibilität ist vor allem durch die gestörte T- und NK-Zellfunktion bedingt, wobei die defiziente IFN γ -Produktion eine entscheidende Rolle spielt. Diese zelluläre Funktionsstörung ist, wie oben bereits erwähnt, Folge der überschießenden SNS-Aktivierung. Eine Blockade dieser SNS-Aktivierung verhinderte nicht nur die Immundepression und die Entwicklung von Infektionen, sondern reduzierte auch die Letalität von 60% auf 15%. Ebenso verhinderte die Rekonstitution von T- und NK-Lymphozyten durch adoptiven Zelltransfer bzw. die Gabe von rekombinantem IFN γ die schweren bakteriellen Infektionen (Prass et al. 2003). Eine Aktivierung des SNS im frühen Verlauf des Schlaganfalls konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden, vor allem bei Patienten mit Infarkten in der Inselregion. Die bisher vorliegenden, wenig systematischen Arbeiten, deuten darauf hin, dass zumindest ein Teil der Schlaganfallpatienten ähnlich den Hirntraumapatienten eine T- und insbesondere NK-Lymphopenie aus-

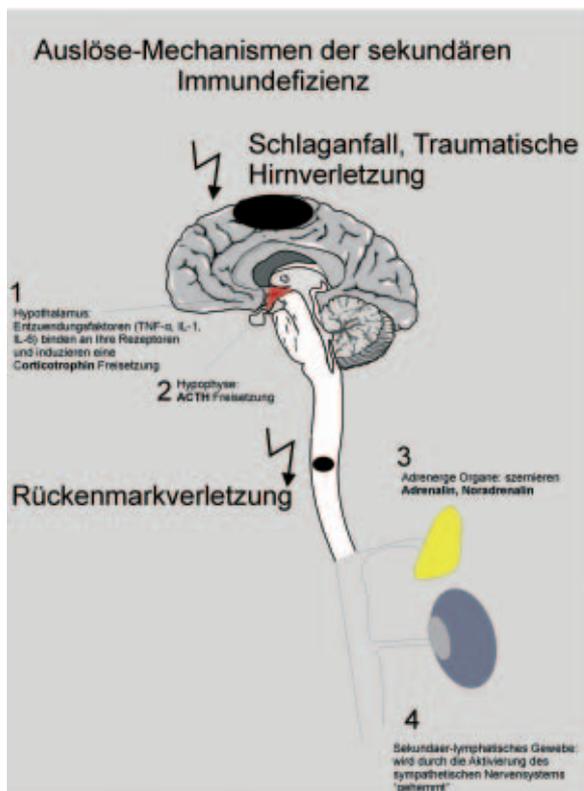


Abb. 2: Auslösemechanismen von CIDS. Die drei wichtigsten Akutverletzungen des ZNS (Schlaganfall, traumatische Hirnverletzung, Rückenmarkverletzung) resultieren in einer überschießenden Sympathikus-Aktivierung. Durch die Bindung von pro-entzündlichen Faktoren (TNF- α , IL-1, IL-6) an ihre Rezeptoren im Hypothalamus wird Corticotrophin freigesetzt und damit das sogenannte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System (HHNS) aktiviert. Durch die Produktion von ACTH in der Hypophyse kommt es zur Katecholaminsynthese in der Nebenniere. Der Beitrag der lokalen Deafferierung der primär und sekundär-lymphatischen Organe ist noch unklar (nicht dargestellt). Konzeptionell-anatomisch stellen ZNS-Läsionen eine prä-ganglionäre Sympathikusschädigung dar.

Eclipse E600FN

Mikroskop für die Neurobiologie

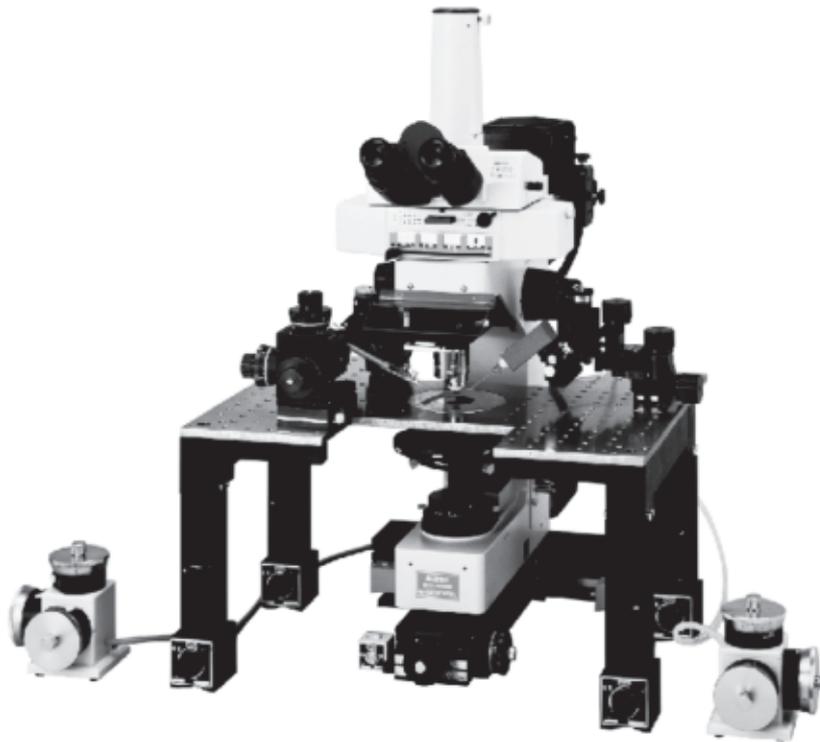
'Patch-Clamp' Mikroskop

für die Intravital-Mikroskopie und Elektrophysiologie

Extrem schlank, stabil und flexibel

IR-DIC

exzellente Bildqualität in der Hirnschnitttiefe



NIKON GmbH
Geschäftsbereich Mikroskope
Tiefenbroicher Weg 25
40472 Düsseldorf
Tel.: 0211-9414-221 (Herr Körner)
Fax: 0211-9414-322
mail: mikroskope.messtechnik@nikon.de
internet: www.nikon-instruments.com





bilden (Harms et al. 2004; Dziedzic et al. 2004; Woiczechowski et al. 1999).

Lokale Deafferierung der sympathisch innervierten primären und sekundären lymphatischen Organe stellt einen weiteren Pathomechanismus dar, wie eine ZNS-Schädigung auf das periphere Immunsystem Einfluss nehmen kann. Das ZNS-eigene vegetative Nervensystem ist im Gehirn (prä-motorischer Kortex, Thalamus/Hypothalamus, Formatio reticularis, Hippocampus, Cerebellum/Hirnstamm) und Rückenmark (Columna lateralis/Ncl. intermediolateralis auf Höhe von C8-L3) lokalisiert. Die sympathischen Neurone im Rückenmark reagieren auf Signale der oben genannten vegetativen Gehirnstrukturen, innervieren die Nebenniere, Thymus, Milz und Lymphknoten und bilden damit die sogenannte „sympathetic-adrenal medullary axis“ (SAM). In diesem Kontext bestimmt die Läsionshöhe nicht nur das Niveau der sensomotorischen Ausfälle, sondern auch das Ausmaß der „Immun-Paralyse“.

Unbestreitbar stellt sich die klinische Situation komplexer dar als die experimentelle. Faktoren wie Bewusstseinsbeeinträchtigung, gestörte Schutzreflexe sowie Immobilisation, die alle die Aspirationsgefahr erhöhen können, sind wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten von Pneumonien. Eine große Metaanalyse von Studien zur Pneumonie z.B. nach Schlaganfall belegt allerdings zweifelsfrei, dass diese Faktoren nicht ausreichend sind (Perry und Love 2001). Andere Faktoren wie z.B. eine gestörte Immunfunktion wurden daher angenommen (Perry und Love 2003; Marik 2001). Unsere tierexperimentellen Untersuchungen belegen, dass erstens die Schlaganfall-induzierte Im-

mundepression essentiell und zweitens die Aspiration allein nicht hinreichend für das Auftreten von Infektionen ist. Aus den vorhandenen klinischen und experimentellen Daten postulieren wir daher folgendes Modell für die ZNS-Verletzungs-assoziierte Pneumonie:

Infolge der ZNS-Schäden kann es einerseits zu einer Immundepression kommen, die hauptsächlich durch eine Hemmung der zellulären Immunität charakterisiert ist (Abbildung 4). Andererseits ermöglichen neurologische Defizite wie Bewusstseinsbeeinträchtigung, gestörte Schutzreflexe, Dysphagie und Immobilisation über (Mikro-) Aspirationen die pulmonale Kolonisierung durch pathogene Bakterien. Eine gestörte Immunabwehr sowie die pulmonale Besiedelung mit pathogenen Bakterien führen dann zur Ausbildung der Pneumonie.

Viele Stimuli induzieren eine Immundepression. Worin unterscheidet sich die ZNS-Verletzung als Auslösemechanismus?

Postaggressions-Syndrome nach Polytrauma oder größeren chirurgischen Eingriffen als Auslöser einer Immunsuppression sind bereits bekannt. Ebenfalls lösen Herzinfarkt oder Infektionen sekundär eine Immundepression aus. Im Gegensatz zu diesen Auslösern, die allesamt die vegetativen, sympathischen Zentren des ZNS (Haupteffektorstruktur: Thalamus/Hypothalamus) aktivieren und damit eine sogenannte „Flucht und Kampf“-Reaktion (fight and flight reaction) auslösen, kommt es bei der ZNS-Verletzung zur Schädigung sympathischer zen-

traler Neurone selbst. Damit wird die funktionelle Integrität des vegetativ-sympathischen zentralen Nervensystems als solche zerstört. Folglich unterscheidet sich die ZNS-Verletzung als Auslösemechanismus im Sinne einer pre-ganglionären Sympathikus-Läsion paradigmatisch von anderen Stress-induzierten Immundefizienzen. Die Analyse der Auswirkung unterschiedlicher Schädigungsareale in Gehirn und Rückenmark auf die Immundefizienz stellt eine Möglichkeit dar, zukünftig ein genaueres Verständnis über die Hierarchie der Auslösemechanismen dieser Entität der Immunsuppression zu bekommen.

Therapeutische Implikationen – CIDS eine neue wesentliche Determinante der neurologisch-klinischen Restfunktion

Schwere Infektionen können indirekt über pathologische Veränderungen der beiden physiologischen Parameter Körpertemperatur und Blutdruck, Einfluss auf die neurofunktionelle Restfunktion nach ZNS-Verletzung nehmen (Harms et al. 2004; Yu et al. 2001). So haben Fieber und arterielle Hypotonie bekanntermaßen einen negativen prognostischen Effekt. Darüber hinaus spielen wahrscheinlich zusätzliche systemische Mechanismen, wie die im Rahmen von schweren Infektionen freigesetzten pro-inflammatorischen Zytokine, eine Rolle. Alle diese Faktoren können zu einer weiteren Schädigung des um dem primär geschädigten Areal gelegenen Randsaums (so genannte Penumbra oder ‚tissue at risk‘) führen. Im Gegensatz zur primären Schädigung, bei der der neuronale Zelltod innerhalb weniger Minuten eintritt, sind die Neurone in diesem minderperfundierten und metabolisch instabilen Bereich von verzögerten, über Stunden bis Tage wirkenden, Zelltod-induzierenden Mechanismen (Inflammation, Apoptose) bedroht. Der Schutz der Penumbra ist daher das Hauptziel der akuten Therapie nach ZNS-Verletzung. Die Verhinderung von Pneumonien könnte somit einen indirekt neuroprotektiven Effekt mit sich bringen.

Diese Hypothese überprüften wir im Schlaganfall-Modell der Maus. Grundsätzlich bieten sich für die Verhinderung der Schlaganfall-assoziierten Pneumonien zwei verschiedene Strategien an. Zum einen eine präventive antibiotische Therapie (PAT) und zum anderen die Verhinderung bzw. Modulation der gestörten Immunfunktion. Da die Schlaganfall-induzierte Immundepression durch eine SNS-Überaktivierung vermittelt wird, ist es naheliegend, die Immundepres-

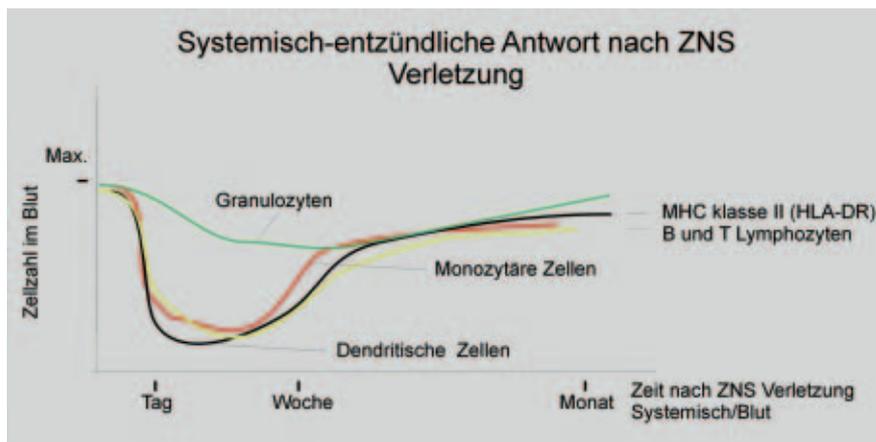


Abb. 3: CIDS - systemische Immunsuppression (quantitativ). Früher und drastischer Einbruch von Immunzellen (B-, T- Lymphozyten, Monozyten, dendritische Zellen) im peripheren Blut durch Zelltod in lymphatischen Organen. Es sind sowohl Zellen der spezifischen als auch unspezifischen Immunabwehr betroffen. Die Suppression hält über Monate an. Granulozyten stellen die einzige leukozytäre Population dar, die annähernd auf prä-traumatischem Niveau verbleibt.

sion z.B. durch einen β -Blocker pharmakologisch zu inhibieren. In der Tat konnten wir durch sehr hohe Propanoldosen im Maus-Modell des Schlaganfalls nicht nur das Auftreten von Infektionen verhindern, sondern auch die Letalität signifikant senken. Der Einsatz einer solchen Therapie beim Menschen ist aber wahrscheinlich nicht sinnvoll. Die Blutdruck senkende Wirkung der β -Blocker führt wahrscheinlich zu einer Perfusionsminderung in der Penumbra und kann dadurch das neurologische Outcome verschlechtern. Alternativ bieten sich immunmodulatorische Strategien an. Dementsprechend konnten wir experimentell zeigen, dass die Substitution der $IFN\gamma$ -Defizienz u.a. durch Gabe von rekombinantem $IFN\gamma$ auch noch 24 Stunden nach dem Schlaganfall wirkungsvoll die Infektionen verhindert (Prass et al. 2003).

Eine präventive antibakterielle Therapie wäre sicher einfacher in der klinischen Praxis umzusetzen. Durch Gabe eines Fluorchinolons (Moxifloxacin; Avalox) ließ sich tierexperimentell nicht nur das Auftreten von Pneumonien nach einem Schlaganfall effek-

tiv verhindern, sondern auch die Letalität und das neurologische Defizit drastisch senken (Meisel et al. 2004). Von besonderer Bedeutung ist, dass diese Effekte auch erreicht werden, wenn die Therapie 12 Stunden nach Schlaganfall begonnen wird, da viele Patienten innerhalb dieses Zeitfensters das Krankenhaus erreichen. Sofern sich unsere experimentellen Ergebnisse auf den Menschen übertragen ließen, würden sich durch diesen Ansatz neue therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung von ZNS-verletzten Patienten ergeben.

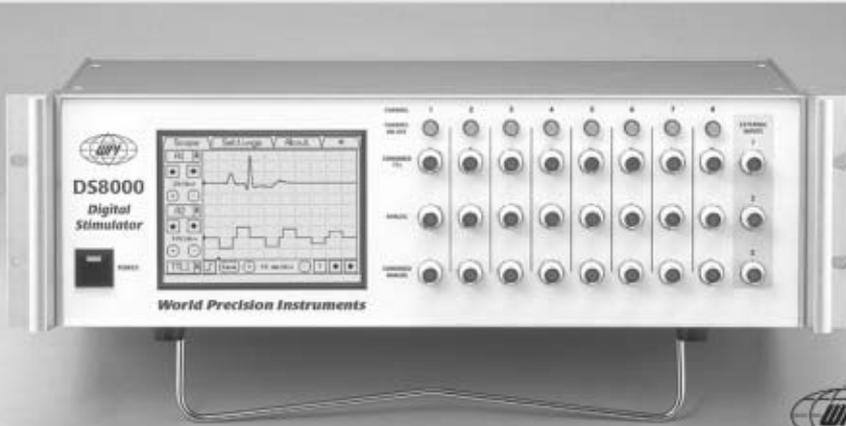
Zusammenfassung

ZNS-Verletzungen verursachen nicht nur neurologische Ausfälle, sondern führen häufig auch zu schweren bakteriellen Infektionen, insbesondere Pneumonien. Patienten mit einer ZNS-Verletzungs-assoziierten Pneumonie haben im Vergleich mit Patienten ohne Infektion eine signifikant höhere Letalität, weisen größere neurologische Defizite auf, verweilen länger im Krankenhaus und bedin-

gen demzufolge einen höheren Ressourcenverbrauch. Immobilität sowie verminderte Schutzreflexe und Vigilanzstörungen erhöhen zwar die Aspirationsgefahr und stellen Risikofaktoren für Infektionen dar, erklären jedoch allein nicht ausreichend das erhöhte Infektionsrisiko. Erkenntnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, dass die Ursache für die erhöhte Infektionsrate vor allem in einer durch ZNS-Verletzung induzierten Immundepression liegt (CIDS). In experimentellen Untersuchungen konnten wir erstmalig den Nachweis erbringen, dass eine durch den Schlaganfall induzierte Immundepression, die vor allem durch eine überschießende Aktivierung des SNS vermittelt und durch eine massive Lymphopenie sowie lymphozytäre Dysfunktion gekennzeichnet ist, ursächlich für die schweren bakteriellen Infektionen verantwortlich ist. Aus dem Verständnis dieser Mechanismen ergeben sich neue therapeutische Ansatzpunkte zur Verhinderung dieser ernsthaften Komplikationen. Experimentell erfolgreich sind sowohl immunmodulatorische als auch präventiv antibakterielle The-

World Precision Instruments

Stimulators,
Isolators





find your tools at:
www.wpi-europe.com

Liegnitzer Str.15 D-10999 Berlin Tel. +49 30 6188845 Email: wpide@wpi-europe.com

- Amplifiers, Electrometers
- Biosensing, Nitric Oxide
- Cell & Tissue Research
- Data Acquisition
- Glass, Holders, Electrodes
- Laboratory Supplies
- Microdissection
- Microinjection, Pumps, Syringes
- Micro-manipulators
- Microscopes, Cameras
- Microforges, Microelectrode Pullers, Bevelers
- Spectroscopy, Fluorometry



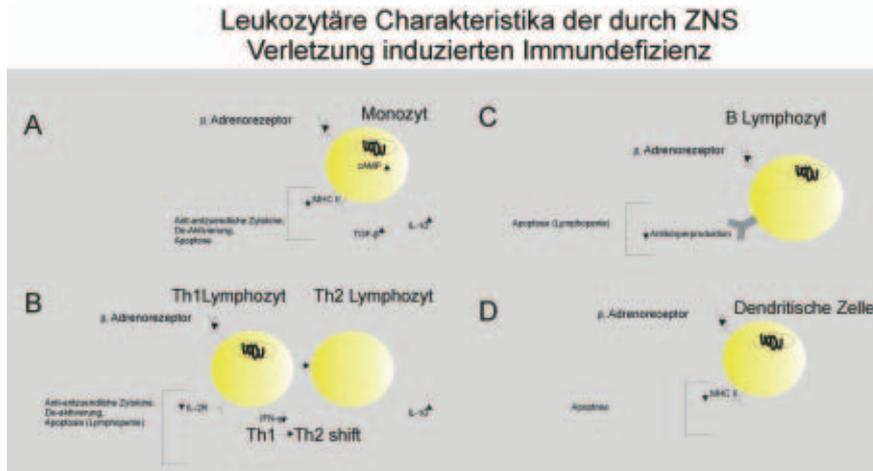


Abb. 4: CIDS – zelluläre Immundefizienz (qualitativ). Im Rahmen von CIDS regulieren Monozyten die Oberflächenexpression von MHC Klasse II im Sinne einer Deaktivierung herunter. Darüber hinaus kommt es zur Liberation der anti-entzündlich wirksamen Zytokine TGF-beta und IL-10. T-Lymphozoten reagieren mit einem sogenannten Th1-Th2 shift, was in einer Herunterregulation pro-entzündlicher Zytokine wie IFN-Gamma und einer Hochregulation von IL-10 mündet. B-Lymphozyten regulieren ihre Antikörperproduktion herunter. Schließlich wird die Anzahl der MHC Klasse II Moleküle der dendritischen Zellen herunterreguliert.

rapiestrategien. Unabhängig davon sollten in der Versorgung von Patienten mit schweren ZNS-Schäden schon heute Maßnahmen zur Prävention, frühe Erkennung und Therapie konsequent eingesetzt werden.

Neben den klassischen Strategien den Sekundärschaden zu minimieren (neuroprotektiv) und die Regeneration (neuroregenerativ) zu fördern, stellt die Behandlung der durch Infektionen verursachten generalisierten Wundheilungsstörung (die damit auch das ZNS betrifft) konzeptionell eine neue Möglichkeit dar, die neurologische Restfunktion nach ZNS-Verletzung zu verbessern. Die Protektion des, wenn auch limitierten, intrinsischen ZNS-Wundheilungs-Potentials stellt ein neues, klinisch hochrelevantes und prospektiv nebenwirkungsarmes Ziel mit neuroprotektiv-neurorestaurativem Charakter dar. CIDS stellt einen ersten Schritt zum besseren pathomechanistischen Verständnis dar, wie das ZNS die systemisch/periphere Immunfunktion reguliert und begründet die klinische Relevanz einer reversen neuroimmunologischen Perspektive („CNS-immune signalling“). Die durch ZNS-Verletzung verursachte prä-ganglionäre Sympathikus-Schädigung (Teil des ZNS-eigenen autonomen Nervensystems) verifiziert das ZNS als immunprivilegiertes Organ – allerdings in neuem Kontext.

Literatur

Campagnolo, D.I., Bartlett, J.A., Keller, S.E., Sanchez, W. und Oza, R. (1997): Impaired

phagocytosis of Staphylococcus aureus in complete tetraplegics. *Am J Phys Med Rehabil* 76: 276-280.
 Cruse, J.M., Lewis, R.E., Bishop, G.R., Kliesch, W.F. und Gaitan, E. (1992): Neuroendocrine-immune interactions associated with loss and restoration of immune system function in spinal cord injury and stroke patients. *Immunol Res* 11: 104-116.
 DeVivo, M.J., Kartus, P.L., Stover, S.L., Rutt, R.D. und Fine, P.R. (1989): Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Intern Med* 149: 1761-1766.
 Dzedzic, T., Slowik, A. und Szczudlik, A. (2004): Nosocomial infections and immunity: lesson from brain-injured patients. *Crit Care* 8: 266-270.
 Harms, H., Prass, K., Dirnagl, U. und Meisel, A. (2004): Therapierelevante Pathophysiologie des akuten ischämischen Schlaganfalls: Was ist gesichert? *Akt Neurologie* 31: 113-121.
 Heuschmann, P.U., Kolominsky-Rabas, P.L., Miseselwitz, B., Hermanek, P., Leffmann, C., Janzen, R.W., Rother, J., Buecker-Nott, H.J., Berger, K.; German Stroke Registers Study Group (2004): Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med* 164: 1761-1768.
 Hilker, R., Poetter, C., Findelsen, N., Sobesky, J., Jacobs, A., Neveling, M. und Heiss, W.D. (2003): Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke* 34: 975-981.
 Katzan, I.L., Cebul, R.D., Husak, S.H., Dawson, N.V. und Baker, D.W. (2003): The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 60: 620-625.
 Perry, L. und Love, C.P. (2001): Screening for dysphagia and aspiration in acute stroke: a system-

atic review. *Dysphagia* 16: 7-18.
 Piepmeier, J.M. (1996): Late sequelae of spinal cord injury. In: Narayan, R.K., Wilberger, J.E. und Povlishock, J.T. (eds): *Neurotrauma*. New York: McGraw-Hill; 1237-1244.
 Marik, P.E. (2001): Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 344: 665-671.
 Maynard, F.M. und Weingarten S. (1989): Secondary complications of spinal cord injury: Proceedings of the national Consensus Conference in Catastrophic Illness and Injury. Atlanta GA: Georgia Regional Spinal Cord Injury System, 57.
 Meisel, C., Prass, K., Braun, J., Victorov, I., Wolf, T., Megow, D., Halle, E., Volk, H.D., Dirnagl, U. und Meisel, A. (2004): Preventive antibacterial treatment improves the general medical and neurological outcome in a mouse model of stroke. *Stroke* 35: 2-6.
 Prass, K., Meisel, C., Hoflich, C., Braun, J., Halle, E., Wolf, T., Ruscher, K., Victorov, I.V., Priller, J., Dirnagl, U., Volk, H.D. und Meisel, A. (2003): Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by post-stroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 198: 725-736.
 Quattrocchi, K.B., Frank, E.H., Miller, C.H., MacDermott, J.P., Hein, L. Frey, L. und Wagner, F.C. Jr. (1990): Suppression of cellular immune activity following severe head injury. *J Neurotrauma* 7: 77-87.
 Rieger, T., Conrad, S., Schluesener, H.J., Kaps, H.P., Badke, A., Baron, C., Gerstein, J., Dietz, K., Adibzadeh, M., Meyermann, R., Schwab, J.M. (2004): Spinal cord injury induced immunodepression syndrome (SIDS) in rat and human. *J Neuroimmunol*, under Revision
 Sekhon, L.H. und Fehlings, M.G. (2001): Epidemiology, demographics and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine* 26: S2-12.
 Soden, R.J., Walsh, J., Middleton, J.W., Craven, M.L., Rutkowski, S.B. und Yeo, J.D. (2000): Causes of death after spinal cord injury. *Spinal Cord* 38: 604-610.
 Vega, J.L., Ganea, D., Jonakait, G.M. (2003): Acute down-regulation of antibody production following spinal cord injury: role of systemic catecholamines. *J Neuropathol Exp Neurol* 62: 848-854.
 Woiciechowsky, C., Schoning, B., Lanksch, W.R., Volk, H.D. und Docke, W.D. (1999): Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. *J Mol Med* 77: 769-80.
 Yu, C.G., Jagid, J., Ruenes, G., Dietrich, W.D., Marcillo, A.E. und Yezierski, R.P. (2001): Deterioral effects of systemic hyperthermia on locomotor function and histopathological outcome after traumatic spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery* 49: 152-158.

Danksagung

Die Autoren danken allen Personen, mit denen im Rahmen der hier vorgestellten Arbeiten zusammengearbeitet wurde. Besonders



gilt unserer Dank Herrn Professor Ulrich Dirnagl für die hilfestellende, ermunternde Stimulation und kritische Diskussion, Frau Sabine Conrad und Herrn cand. med. Tino Riegger für technische Unterstützung, sowie Frau Simone Mucha für die Hilfestellung bei der Erstellung des Manuskripts. Herrn Professor Schluessener sei für seine langjährige Unterstützung gedankt. J.M. Schwab wird unterstützt von der Wings for Life Spinal Cord Injury Research Foundation und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SchwII64/I-I). Die Arbeiten von K. Prass und A. Meisel werden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Erbe Pusch, dem Althoff-Programm der Charité, der Bayer Vital GmbH sowie der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung unterstützt.

Kurzbiographien

Jan M. Schwab: geboren 1969, 1992-1998 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und Cornell University, Medical College, New York. 1999-2000 AIP im Fach Neuropathologie und von 2000-2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen, 2000 Promotionsstudiengang mit naturwissenschaftlicher Promotion 2003 an der Graduate School of Neural and Behavioural Sciences, International Max-Planck Research School, University of Tuebingen. 2004 Habilitation im Fach Experimentelle Neuropathologie, Universität Tübingen. 2004-2005 Poste-Rouge-Fellow am CNRS UMR 7102, Equipe Développement Neuronal, Université Pierre et Marie Curie, Paris. Ab 2005 DFG-Research Fellow am Brigham and Women's Hospital, Center of Experimental Therapeutics, Harvard Medical School, USA.

Konstantin Prass: geboren 1971, 1992-1997 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin und an der Charité (Humboldt-Universität zu Berlin); 1994-1997 Doktorarbeit in der Klinik Berlin (Abt. für neurologische Rehabilitation, Prof. Mauritz); seit 1997 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Neurologie (Prof. Dr. K.M. Einhäupl) sowie in der Abteilung für Experimentelle Neurologie (Prof. Dr. U. Dirnagl).

Andreas Meisel: geboren 1967; 1987-1994: Studium der Humanmedizin an der Charité (Humboldt-Universität zu Berlin); 1990: EMBO-Fellow am Biozentrum der Universität Basel (Prof. Dr. T.A. Bickle); 1988-1993: Diplom- und Doktorarbeit am Institut für Medizinische Virologie der Charité (Prof. Dr. D. Krüger); 1995: wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Neurologie (Prof. Dr. K.M. Einhäupl) sowie in der Abteilung für Experimentelle Neurologie (Prof. Dr. U. Dirnagl). Seit 2002: Leiter der Althoff-Nachwuchsgruppe der Charité an der Experimentellen Neurologie. 2003: Facharzt für Neurologie.

Korrespondenzadressen

Priv.-Doz. Dr. Dr. Jan M. Schwab
*Brigham and Women's Hospital Center of
Experimental Therapeutics
Harvard Medical School, 75 Francis Street
Boston, MA 02115, USA*

Dr. Konstantin Prass und Dr. Andreas Meisel
*Neurologische Klinik und Abteilung für experimentelle Neurologie
Charité Universitätsmedizin, Campus Charité Mitte
Schumannstr. 20/21
D-10098 Berlin*

Neuroforum 1/05

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

Im Weiher 12
D-69121 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



Intraoperative Mikroelektrodenableitungen in den Basalganglien des Menschen

Christian K.E. Moll, Albrecht Struppler, Andreas K. Engel

Zusammenfassung

Operative Eingriffe in den Basalganglien zur Therapie schwerer Bewegungsstörungen werden bereits seit über 50 Jahren durchgeführt. Seit der Ablösung der klassischen läsionellen Operationstechnik durch die chronische Tiefenhirnstimulation haben stereotaktische Operationen in den letzten Jahren als Behandlungsalternative wieder an Bedeutung gewonnen. Der Operationserfolg hängt dabei von einer präzisen Platzierung der zur Stimulation verwendeten Elektrode am Zielort ab. Für die millimetergenaue Orientierung in den Tiefenstrukturen des Gehirns zeichnet man Nervenzellsignale mit Hilfe von Mikroelektroden auf. Diese Technik ermöglicht die Darstellung der subkortikalen Kerngrenzen, die Abgrenzung funktioneller Kernregionen sowie die Bestimmung pathologischer neuronaler Aktivitätsmuster, und ist damit im klinischen Kontext von grosser Bedeutung. Intraoperative Mikroelektrodenableitungen ermöglichen aber auch einzigartige Einblicke in die neuronalen Vorgänge in Tiefenstrukturen des menschlichen Gehirns. Neben einem Überblick über den praktischen Einsatz von Mikroelektroden in den Basalganglien des Menschen soll skizziert werden, wie mit dieser Technik aktuelle, aus der tierexperimentellen Physiologie herrührende Hypothesen getestet werden können.

Abstract

Micro-electrode recordings in the human basal ganglia. For more than 50 years, functional neurosurgery for movement disorders comprised the placement of circumscribed lesions in various subcortical nuclei. Since the introduction of deep brain stimulation (DBS) as a novel therapeutic strategy in the late 1980s, chronic stimulators are increasingly used and have gradually replaced conventional lesional surgery. Success of the stereotactic intervention critically depends on a precise placement of the DBS-electrode in the respective target structure. To this end, microelectrodes are used that allow the recording of single-cell activity from subcortical structures. Target refinement comprises the delineation of nuclear boundaries, the determination of functional subdivisions of a nucleus and the localization of neural sites displaying pathological firing patterns. Besides their practical relevance, intraoperative microelectrode-recordings provide unique close-up views of neural processes in the human basal ganglia. A better understanding of movement disorders will help to further improve therapeutic strategies. We discuss current hypotheses concerning the pathophysiology of such disorders that can be tested by intraoperative recordings.

Key words: basal ganglia; microelectrode recording; neuronavigation; oscillations, synchrony

Einleitung

Operative Eingriffe in den Basalganglien zur Therapie schwerer Bewegungsstörungen wie der Parkinson-Krankheit werden bereits seit über 50 Jahren durchgeführt. Sie stehen als ultima ratio am Ende oft jahre- bzw. jahrzehntelanger medikamentöser Behandlungsversuche. Seit der Ablösung der klassischen läsionellen Operationstechnik durch die chronische Tiefenhirnstimulation hat die stereotaktische Operation in den letzten Jahren

als Behandlungsalternative zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der Operationserfolg hängt dabei von einer präzisen Platzierung der zur Stimulation verwendeten Elektrode am Zielort ab. Für die millimetergenaue Orientierung in den Tiefenstrukturen des Gehirns zeichnet man Nervenzellsignale mit Hilfe feiner Mikroelektroden auf. Dieses physiologische Verfahren ist für die Darstellung der subkortikalen Kerngrenzen und die Abgrenzung funktioneller Kernregionen von grosser Bedeutung. Darüberhinaus ergeben

sich aus der mit dieser Technik möglichen Bestimmung pathologischer neuronaler Aktivitätsmuster (z.B. Zellen, die im Tremor-Rhythmus aktiv sind) direkte Implikationen für die klinische Therapie.

Neben ihrer praktischen Relevanz ermöglichen intraoperative Mikroelektrodenableitungen aber auch einzigartige Einblicke in die neuronalen Vorgänge in der Tiefe des erkrankten menschlichen Gehirns, zumal die meisten stereotaktischen Interventionen in Lokalanästhesie durchgeführt werden und somit die Möglichkeit besteht, vom wachen, sich verhaltenden Patienten Signale aufzuzeichnen. Seit ihrer Einführung in den 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts verbindet sich daher mit dieser Technik die Hoffnung, wichtige Einblicke in die Pathophysiologie verschiedener Bewegungsstörungen zu gewinnen.

Der vorliegende Artikel besteht aus drei Teilen. Zunächst wird die historische Entwicklung der Operations- und Ableitetechnik nachgezeichnet. Der zweite Abschnitt gibt einen Überblick über den praktischen Einsatz von Mikroelektroden in verschiedenen Tiefenstrukturen des Menschen bei unterschiedlichen Bewegungsstörungen. Der letzte Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, wie Einzelzelleitungen am Menschen dazu beitragen können, unser Wissen über die Pathomechanismen der Bewegungsstörungen zu erweitern und aktuelle, im wesentlichen aus der tierexperimentellen Physiologie stammende, Hypothesen zu testen.

Historische Entwicklung der Operationstechnik

Seit den richtungsweisenden klinischen Arbeiten von Vogt (C. Vogt 1911; C. u. O. Vogt 1920) und Wilson (1912) war bekannt, dass pathologische Veränderungen der Basalganglien beim Menschen hauptsächlich motorische Störungen verursachen. In der Folgezeit wurden die klinischen Symptome der Bewegungsstörungen (unwillkürliche Überbewegungen wie z.B. Tremor; Veränderungen des Muskeltonus) unter dem Begriff der Basalganglien-Syndrome zusammengefasst und die basalen Ganglien als extra- oder parapyramidales System dem Pyramidensystem gegenübergestellt. Die genaue Funktion und die Verbindungen der Basalganglien wurden zunächst jedoch wenig verstanden, so dass sich die operative Behandlung von Bewegungsstörungen in ihrer Anfangszeit (erste Hälfte des 20. Jh.) auf die Unterbrechung efferenter motorischer Bahnen auf verschiedenen Ebenen des kortikospinalen Systems beschränkte. Bei der Resektion gan-

zer Motorkortex-Areale bzw. der Durchtrennung pyramidal-motorischer Bahnen konnte man die hyperkinetische Symptomatik allerdings nur auf Kosten einer mehr oder weniger ausgeprägten Lähmung lindern. Auf der Suche nach nebenwirkungsärmeren Eingriffen machte der amerikanische Neurochirurg Russell Meyers Anfang der 1940er Jahre eine verblüffende Beobachtung. In einer prospektiven Serie von Eingriffen konnte er zeigen, dass umschriebene Läsionen innerhalb der Basalganglien selbst, wie z.B. die Durchschneidung der in der *Ansa lenticularis* verlaufenden pallido-fugalen Fasern, die Symptome der Bewegungsstörungen auch ohne Zurückbleiben größerer motorischer Defizite beheben können (Meyers et al. 1949). Seine Beobachtungen lieferten die entscheidenden Hinweise für die Einführung der stereotaktischen Operationsmethode am Menschen durch den in die USA emigrierten österreichischen Neurologen Ernst Spiegel im Jahre 1947 (Spiegel et al. 1947). Mit Hilfe des von ihm entwickelten stereotaktischen Zielgerätes führte man fortan ohne

wesentliche Verletzung des darüberliegenden Gewebes selektive und umschriebene Ausschaltungen in tief liegenden Kern- und Fasersystemen durch.

Definition der stereotaktischen Zielpunkte

Die zunächst durchgeführten kortikalen Exstirpationen konnten nur die hyperkinetische Symptomatik lindern (bei Essentiellem Tremor, Dystonie, Athetose und beim Ruhetremor des Morbus Parkinson). Überraschenderweise beobachtete man bei umschriebenen Läsionen des Pallidums einen günstigen Effekt auch auf die Muskelsteifigkeit (Rigor) des Parkinsonkranken, so dass mit Einführung dieser sog. Pallidotomien auch die akinetisch-rigide Form der Parkinsonkrankheit operativ bekämpft werden konnte (Ortner 1959). Die stereotaktische Pallidotomie blieb während vieler Jahre die Wahlmethode, bis sich die ventrolaterale Thalamotomie durchsetzte, die Hassler und Riechert in den 1950er Jahren einführen (Hassler et al.

1954; Hassler 1955). Insgesamt wurde seit den 1950er Jahren eine Vielzahl von subkortikalen Kerngebieten auf ihre Relevanz als stereotaktische Zielregion untersucht (Siegfried 1968). Zu den „alten“ Zielpunkten im Pallidum und Thalamus kam erst sehr viel später der heute favorisierte *Nucleus subthalamicus* (STN) hinzu. Die klinischen Ergebnisse zeigen, dass die Läsion (oder Hochfrequenzstimulation) einzelner Kerngebiete bei verschiedenen motorischen Störungen unterschiedlich effektiv ist. Die Wahl der Zielstruktur hängt somit vom dominierenden Krankheitssymptom ab. Tabelle 1 zeigt in der Übersicht, welcher Zielpunkte *heute* bei welcher Krankheit bzw. bei welchem Symptom stereotaktisch aufgesucht werden.

Neurophysiologie im Operationssaal

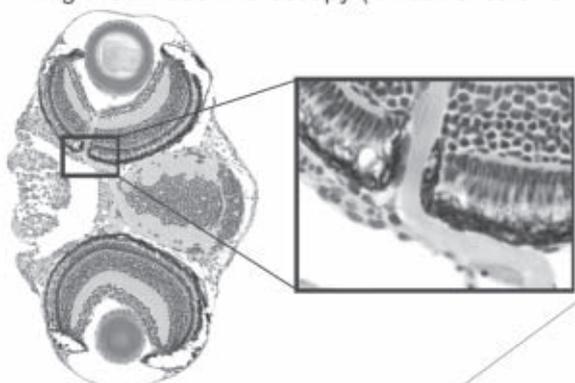
So wie der sich entwickelnden Neurophysiologie des 18. Jahrhunderts der Umstand zu Gute kam, dass sich die damalige Chirurgie mit großem Eifer dem Studium der Schädelverletzungen zuwandte (Neuburger



The brain mapping and neuron tracing system providing the greatest accuracy, versatility, value and results!

Additional software modules are available for:

- high-res video microscopy (Virtual Slice and - **NEW!** - Virtual Slide Database)



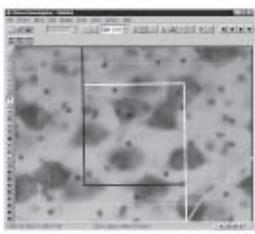
- the analysis of confocal or MRI image stacks
- Solid Modelling

Obtain efficient, precise, unbiased and reliable estimates of the morphometric properties of biological structures. Create comprehensive maps of cells and anatomical regions - And much more...

for design based Stereology:



... with a continuously growing number of probes!





MicroBrightField Europe e.K.

Matthissonstrasse 6 • D-39108 Magdeburg • Tel. / Fax: +49 (0)391 732 6989
E-mail: rbraul@microbrightfield.com • <http://www.microbrightfield.com>

Please visit us at the
30th Göttingen Neurobiology
Conference, 17-20.2.2005



Exkurs I

Funktionelle Stereotaxie

Bei den stereotaktischen Operationen (griech., stereos = räumlich, taxis = Einführung) berechnet man die drei Raumkoordinaten des gewählten Zielpunktes im Gehirn. Diese Koordinaten werden auf Referenzstrukturen zurückgeführt, deren Lagebeziehung zum Gesamthirn eine gewisse Gesetzmäßigkeit aufweist. Anders als bei den meisten tierexperimentell verwendeten Spezies ist die Schädelform und damit die Lagebeziehung zu intrakraniellen Strukturen beim Menschen einer größeren Variationsbreite unterworfen, weshalb man eine von den Knochenstrukturen unabhängige Referenz-Ebene wählt. Dazu wird in der Regel die „Interkommissuralebene“ verwendet, d.h., die Ebene entlang einer gedachten Linie zwischen vorderer und hinterer Kommissur. Die funktionelle Stereotaxie moduliert durch millimetergenau platzierte Ausschaltungen definierte Funktionskreise des Gehirns. Ziel ist dabei ein optimaler therapeutischer Effekt bei möglichst wenig Ausfallserscheinungen.

1897), bot die Einführung und Verbreitung der stereotaktischen Operationsmethode die Möglichkeit zu vielfältigen physiologischen Beobachtungen und zur Erweiterung des Wissens über Physiologie und Pathophysiologie der Basalganglien. Während die klassische elektrische Stimulation zur funktionellen Kartierung von Hirnarealen während offener Operationen an der Hirnoberfläche ausreichte, war die Orientierung während stereotaktischer Operationen komplizierter, da hier etliche Zentimeter unter der Hirnoberfläche und nicht unter Sicht operiert wurde. Um dennoch unterschiedliche Kerngebiete voneinander abgrenzen zu können, zeichnete man bei stereotaktischen Operationen von Anfang an routinemäßig die elektrischen Potentiale aus exakt vorausberechneten Tiefenstrukturen auf. Der lokalisationistische Informationswert dieser EEG-ähnlichen „Subkortikogramme“ erwies sich allerdings als relativ gering, so dass man den anvisierten Zielpunkt in der Tiefe des Gehirns zunächst nur indirekt mittels elektrischer Stimulation und röntgenologischer Positionskontrolle bestimmen konnte. Erst seit der Entwicklung feiner Mikroelektroden mit einem Spitzendurchmesser von unter 20 µm (Hubel 1957) und der hierdurch ermöglichten

Tab. 1: Übersicht über die derzeit wichtigsten Zielpunkte in der stereotaktischen Behandlung von Bewegungsstörungen: Nucleus subthalamicus (STN), Globus pallidus internus (GPI) und Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM). Die Wahl des Zielpunktes hängt von der Art der Bewegungsstörung und der dominierenden Symptomatik ab. Die wichtigsten Leitstrukturen werden genannt, die mit Hilfe intraoperativer Mikroelektrodenableitungen darstellbar sind und somit zur Tiefen-Orientierung dienen.

Struktur	Krankheitsbild	Zielsymptom	Leitstrukturen
STN	M. Parkinson	Rigor, Tremor, Akinese	ventraler Thalamus Kerngrenzen des STN, Subst. nigra (p. reticulata)
GPI	Dystonie/M. Parkinson	Dyskinesien, Rigor	Übergang GPe -> GPi Optischer Trakt
VIM	Essentieller Tremor/ M. Parkinson (tremor-dominant)	Tremor	Dorsaler + ventraler Thalamus (V.i.m., V.c.)

ten Aufzeichnung der Entladungsmuster einzelner Neurone konnte man – neben der Grobunterscheidung von Ventrikel, weißer und grauer Substanz – auch eine Feindifferenzierung verschiedener Kerngebiete vornehmen. Die ersten Mikroelektroden-Ableitungen in den Basalganglien des Menschen durch Madame Albe-Fessard im Jahre 1961 erregten dementsprechend großes Aufsehen in der stereotaktischen Gemeinschaft (Albe-Fessard et al. 1961), da man nun die individuellen anatomischen Gegebenheiten ermitteln und berücksichtigen konnte. Trotz der technischen Schwierigkeiten, der erforderlichen Asepsis und der zeitlichen Beschränkung während des operativen Eingriffs wurden bereits in der Prä-Levodopa-Ära Mikroelektrodenableitungen auf zum Teil sehr hohem Niveau durchgeführt. Exemplarisch seien die Arbeiten der damals führenden Arbeitsgruppen um Guiot und Albe-Fessard in Paris und der Gruppe in Montreal um Jasper

und Bertrand genannt, die mit systematischen Ableitungen ein detailliertes anatomophysiologisches Bild des menschlichen Thalamus erarbeiteten. Sie beschrieben erstmals Nervenzellen, deren rhythmische Entladungen einen direkten Bezug zum Tremor aufwiesen (Albe-Fessard et al. 1962; Jasper et al. 1965). Vom Beginn der stereotaktischen Ära an zählte das Freiburger Team um Riechert, Munding und Hassler zu den innovativsten und produktivsten Gruppen, gerade auch mit Blick auf die elektrophysiologischen Untersuchungen (Hassler 1960). Mit dem von Riechert entwickelten Zielgerät charakterisierte Umbach bereits Mitte der 1960er Jahre bewegungsabhängige Neurone im Pallidum und im motorischen Thalamus des Menschen, die er zusammen mit der elektromyographischen Aktivität registrierte (Umbach 1966). Die Blütezeit der stereotaktischen Operationen und der damit verbundenen Untersuchungen am Menschen

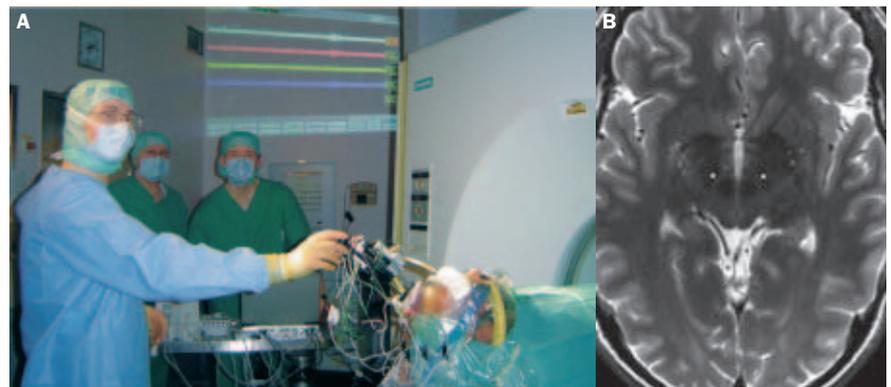


Abb. 1: (A) Blick in den Operationssaal der Neurochirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf während intraoperativer Mikroelektrodenableitungen. Im Vordergrund erkennt man den in den stereotaktischen Rahmen eingespannten Patienten und das am Zielbügel montierte Mikrotriebssystem, über das die Mikroelektroden in die Tiefe des Patientengehirns vorgeschoben werden. (B) Horizontalschnitt des mesenzephalien Übergangs im T2-gewichteten Magnetresonanztomogramm. Die Zielstruktur STN ist mit einem Stern gekennzeichnet und befindet sich rostro-lateral vom gut erkennbaren Nucleus ruber.



währte jedoch nicht lange. Vor allem die Einführung von Dopamin in die klinische Praxis im Jahre 1967, aber auch die Kritik an der Psychochirurgie in den 1970er Jahren führten dazu, dass die funktionelle Stereotaxie in einen Märchenschlaf verfiel, aus dem sie erst eine verbesserte Darstellbarkeit intrakranieller Strukturen durch Computer- und Magnetresonanztomographie sowie die Einführung der Tiefenhirnstimulation Ende der 1980er Jahre befreite (Abbildung 1).

Praktische Relevanz der Mikroelektrodenableitungen

Aufgrund der irreversiblen Destruktion von Hirngewebe war bereits bei der (in manchen Zentren nach wie vor verwendeten) konventionellen stereotaktischen Ausschaltung die millimetergenaue Platzierung einer Läsion in besonderem Maße zu fordern, um die Miteinbeziehung benachbarter Strukturen und damit verbundene unerwünschte

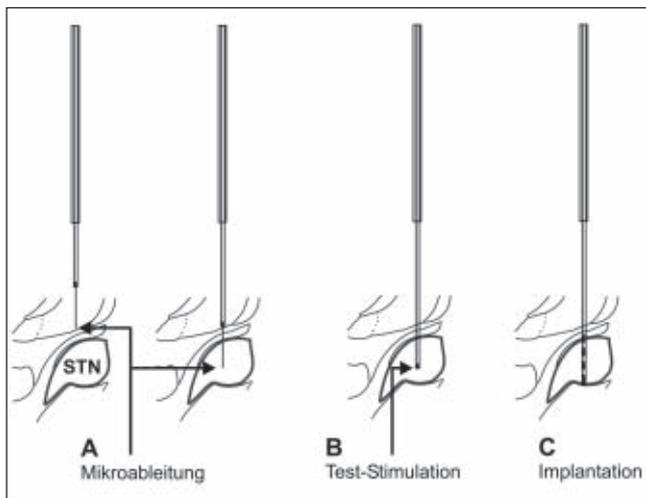


Abb. 2: Schematische Übersicht über das prinzipielle Vorgehen bei der Implantation einer DBS-Elektrode. (A, links) Startposition der Mikroelektrode ca. 10 mm oberhalb des theoretischen Zieles. (A, rechts) Sondierung des Zielgebietes mit der Mikroelektrode. (B) Als nächstes erfolgt die elektrische Stimulation des Zielgebietes mit Hilfe hochfrequenter Testpulse. Erwünschte und unerwünschte Stimulationseffekte werden genau aufgezeichnet. (C) Unter Berücksichtigung der Daten aus der Mikroelektrodenmessung erfolgt schließlich die Entscheidung über das Trajekt und die genaue Tiefe, in der die Stimulationselektrode implantiert werden soll. Man beachte die vier Pole der DBS-Elektrode, die einen möglichst großen Anteil des Kerngebietes abdecken sollten.

Nebenwirkungen zu vermeiden. Im Sinne eines optimalen klinischen Effektes ist auch bei der Implantation einer Stimulationselektrode der oberste Grundsatz die größtmögliche Exaktheit der anatomischen Lokalisation. Zwar sind durch die modernen bildgebenden Verfahren die subkortikalen Zielpunkte darstellbar geworden, doch ist die Auflösung der Schnittbilder zu gering und mit Verzerrungen belastet, so dass eine genaue Bestimmung der Kerngrenzen (wie etwa des STN) nicht möglich ist. Daraus folgt bereits, dass intraoperative Mikroelektrodenableitungen nach wie vor unverzichtbar sind, um die exakte Ausdehnung eines Kerngebietes zu bestimmen. Über die Erstellung eines Aktivitäts-Tiefenprofils hinaus gestatten die Mikroelektrodenableitungen eine Orientierung über die funktionelle Organisation des Zielgebietes und die Bestimmung der sensomotorischen Region innerhalb einzelner Kerne.

1984-2004

npi
Electronic Instruments
for the Life Sciences

20 years!!

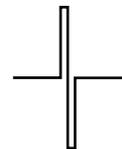
Single Electrode High Speed Voltage/Patch Clamp Amplifiers



Further improvements of the famous SEC amplifier

- ◇ **VCcCC** option:
Voltage **C**lamp controlled **C**urrent **C**lamp
Ref.: Sutor et al. (2003), Pflügers Arch. 446:133-141
- ◇ **DHC** option:
Dynamic **H**ybrid **C**lamp
Ref.: Dietrich et al. (2002), J.Neurosci.Meth. 116:55-63
- ◇ **MODULAR** option (**SEC-03M**):
Versatility of Single Electrode Clamping in modular design for maximum flexibility
- ◇ **LINEAR VC** option:
Highly reduced noise for measurements in the low pA range with sharp and patch electrodes

Stimulus Isolators without batteries and bipolar stimulus generation



Extracellular LoosePatch Clamp Amplifier with Differential Input



Other npi electronic instruments

- Two Electrode voltage clamp amplifiers
- Temperature control systems
- Bridge-/Intracellular amplifiers
- Extracellular amplifiers
- Modular system
- Low pass Bessel filters
- Fast iontophoretic drug application systems
- Fast pneumatic drug application systems
- Automatic chlorider
- ALA Scientific perfusion systems and accessories
- EXFO Burleigh micropositioners
- Scientifica Slice-/Fiber Master

npi electronic GmbH

Hauptstrasse 96, D-71732 Tamm, Germany
Phone +49 (0)7141-601534; Fax: +49 (0)7141-601266
support@npielectronic.com; <http://www.npielectronic.com>



Verschiedene Kerngebiete haben unterschiedliche Aktivitätsmuster

Ein entscheidender Schritt in der Planungsphase der Operation besteht in der genauen Berechnung des Trajekts zwischen dem theoretisch kalkulierten Zielpunkt und der Eintrittsstelle in das Gehirn im präfrontalen Kortex. Dieses Trajekt muss so gewählt werden, dass die Mikroelektrode unter Umgehung der Seitenventrikel und Vermeidung von Blutge-

fäßen auf dem Weg von der Oberfläche in die Tiefe des Gehirns den gewünschten Zielpunkt trifft. Die Effizienz der Mikroelektrodenuntersuchung wird dadurch erheblich erhöht, dass man im Regelfall fünf Elektroden gleichzeitig einbringt, die einen Abstand von 2 mm zueinander haben und parallel vorgeschoben werden. Die Sondierung des Zielgebietes (Abbildung 2A) ergibt somit für jede Mikroelektrode ein anderes Aktivitäts-Tiefenprofil, so dass man sich ein Bild über die Lage der Elektroden und die Ausdehnung von Kerngebieten machen kann. Gemeinhin wählt man von den fünf untersuchten Trajekten diejenigen aus, die den Zielkern durchqueren und über eine längere Strecke Zellaktivität zeigen. Bei der Frage, auf welcher Höhe in diesen

Trajekten im nun folgenden Schritt die Teststimulation erfolgen soll (Abbildung 2B) werden besonders die Ergebnisse der funktionellen Kartierung herangezogen. Im optimalen Fall lässt sich nun ein Trajekt identifizieren, in dem die Teststimulation einen besonders guten Effekt auf die klinische Symptomatik zeigt, ohne Nebenwirkungen hervorzurufen. Im letzten Schritt wird die Elektrode zur permanenten Stimulation in genau dieses Trajekt eingeführt und fixiert. Man implantiert die Stimulationselektrode so, dass der unterste der vier Kontaktpunkte am ventralen Kernrand zu liegen kommt, der vorher mit Hilfe der Mikroableitungen definiert wurde (Abbildung 2C). Die DBS-Elektrode wird schließlich über ein subkutan verlegtes Ka-

Exkurs II

Tiefenhirnstimulation

Während früher die Zielstruktur mittels Hochfrequenzkoagulation ausgeschaltet wurde, werden bei der heute weit verbreiteten Tiefenhirnstimulation (engl. *deep brain stimulation*, DBS; im Volksmund auch „Hirnschrittmacher“ genannt) die Kern- und Fasersysteme über eine in der Tiefe des Gehirns implantierte Elektrode dauerhaft mit hochfrequenten Reizen (>100 Hz) elektrisch stimuliert. Die chronische Stimulation führt zu einer unmittelbaren (Tremor, Rigor bei M. Parkinson) bzw. zeitverzögerten (Dystonie) Linderung von motorischen Störungen. Die Beobachtung, dass eine hochfrequente Stimulation die klinische Symptomatik beeinflusst, hatte man schon in den 60er Jahren während stereotaktischer Eingriffe gemacht, als man durch die Beobachtung motorischer oder sensibler Effekte bei umschriebener Tiefenstimulation mit schwächsten Reizen die individuellen Varianten der subkortikalen Kerne ermittelte. Von einer dauerhaften Stimulation sah man damals allerdings noch ab, da man befürchtete, epileptische Anfälle auszulösen (Hassler et al. 1961). Erst Ende der 1980er Jahre wurde die chronische Tiefenhirnstimulation von Benabid in Grenoble und von Siegfried in Zürich eingeführt. Ihr maßgeblicher Vorteil gegenüber der destruktiven läSIONellen Chirurgie ist die prinzipielle *Reversibilität* und *Modulierbarkeit* bei gleicher Wirksamkeit. Die Frage, wie die hochfrequente elektrische Stimulation bestimmter Kerne zu einer Modulation pathologischer Netzwerkaktivität in den motorischen Basalganglienschleifen führt, ist bislang ungeklärt. Als mögliche Wirkmechanismen werden Depolarisationsblockade, synaptische Inhibition und synaptische Depression diskutiert.

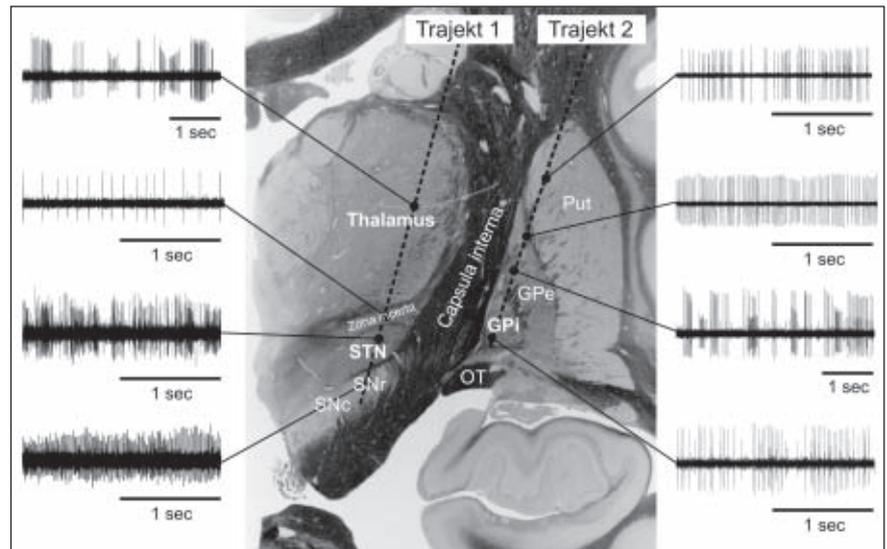


Abb. 3: Ein „Aktivitäts-Tiefenprofil“ stellt die charakteristische neuronale Aktivität in den subkortikalen Kerngebieten dar, die nacheinander entlang des geplanten Trajekts durchfahren werden. Die Aktivitätsmuster in den verschiedenen Kernarealen unterscheiden sich voneinander und werden als Orientierungshilfe verwendet. Die Abbildung illustriert beispielhaft zwei typische Trajekte. Trajekt 1 zeigt die charakteristische neuronale Aktivität auf dem Weg zum STN. Im anterioren bzw. retikulären Thalamus findet man häufiger als in anderen Arealen Gruppenentladungen (sog. „Bursts“), die sich mit Einzelentladungen abwechseln können. Das Niveau der Hintergrundaktivität reduziert sich am ventralen Thalamusrand. Die hier in der Zona incerta sporadisch angetroffenen Nervenzellen haben oftmals ein sehr regelmäßiges, relativ niederfrequentes Feuermuster. Der Kerneintritt in den zellreichen STN imponiert durch eine dramatische Zunahme des Hintergrundrauschens. Die Aktivität im STN ist sehr irregulär und weist Feuerraten zwischen 20 und 50 Hertz auf. Sehr gleichmäßige und hochfrequente Entladungen bis zu 100 Impulsen pro Sekunde zeigen die unterhalb des STN gelegenen Neurone des retikulären Anteils der Substantia nigra. Trajekt 2 hat das innere Pallidumsegment als Zielpunkt. Das weit dorsal gelegene Striatum ist in den elektrophysiologischen Ableitungen vergleichsweise ruhig. Vereinzelt findet man tonisch aktive Neurone mit Feuerraten bis zu 10 Hz, die den cholinergen Interneuronen entsprechen. Die an den medullären Grenzstrukturen auftretenden Grenzzellen sind ebenfalls tonisch aktiv, haben aber eine viel höhere Feuerfrequenz (bis zu 60 /Sekunde). Die Nervenzellen im internen Pallidumsegment weisen gegenüber Neuronen des GPe ebenfalls eine höhere Entladungsrate und eine größere Regelmäßigkeit der Entladungen auf. Die gezeigten Daten stammen aus unveröffentlichten Originalaufzeichnungen von C.K.E. Moll, W. Hamel, C. Buhmann, M. Westphal, D. Müller, und A.K. Engel, eingezeichnet in einen Frontalschnitt (Schnittführung 16mm hinter der vorderen Kommissur) aus dem Atlas of the human brain von Mai et al. (2. Aufl., 2004, S.160).

bel mit dem Impulsgeber verbunden, der unterhalb des Schlüsselbeins des Patienten implantiert wird.

Typischerweise beginnt man ca. 10 mm oberhalb des theoretischen Zielpunktes mit der Ableitung. Diese kann kontinuierlich während des langsamen Vorschubs der Mikroelektrode (manuell oder motor-gesteuert), oder aber in diskreten Abständen (z.B. alle 0.5 – 1 mm) erfolgen. Abbildung 3 gibt einen Überblick über das Profil neuronaler Aktivitätsmuster von verschiedenen subkortikalen Kerngebieten. Generell fällt zunächst ins Auge, dass die subkortikalen Kerngebiete im Unterschied zum Kortex eine hohe Spontanaktivität zeigen. Insbesondere in den Ausgangskernen der Basalganglien (Substantia nigra, pars reticulata und Globus pallidus internus) finden sich Nervenzellen, die Spontanfeuerraten von über 80 Impulsen pro Sekunde aufweisen. Neurone mit deutlich niedrigeren Feuerraten finden sich beispielsweise im Striatum oder der Zona incerta. Wie Abbildung 4 zeigt, kann die Feuerrate eines Neurons in Abhängigkeit des afferenten Zustroms erheblich schwanken. Zu sehen ist eine thalamische Zelle aus dem kaudalen Ventralkern (V.c.) des Thalamus, in dem die sensiblen lemniskalen Afferenzen endigen. Während leichter Berührungen der kontralateralen Wange zeigt das Neuron eine erhebliche Zunahme der Feuerfrequenz.

Neben der Beurteilung der mittleren Spontanaktivität zieht man zur Differenzierung einzelner Kerngebiete die zeitliche Strukturierung der neuronalen Aktivitätsmuster heran (Abbildung 3). Als Beispiel hierfür mögen die sogenannten *Border-Cells* dienen. *Border-Cells* markieren die medullären Grenzstrukturen, welche die meisten subkortikalen Kerngebiete schalenartig umgeben, und sind versprengte cholinerge Neurone, die eine Feuerfrequenz zwischen 30 und 50 Impulsen pro Sekunde aufweisen. Allein anhand der mittleren Feuerfrequenz ließen sich *Border-Cells* nicht von subthalamischen Nervenzellen unterscheiden. Allerdings ist das charakteristische hoch regelmäßige Feuern der Grenzzellen deutlich verschieden von dem irregulären Spikemuster der STN-Neurone. Besondere Beachtung verdient die Faustregel, dass ein und dasselbe Neuron zu verschiedenen Zeitpunkten ein unterschiedliches Feuermuster aufweisen kann. Beispielsweise zeigen Nervenzellen in verschiedenen Kerngebieten während Tremorepisoden rhythmische Gruppenentladungen, die einen engen zeitlichen Bezug zum peripheren Tremor aufweisen (Abbildung 5). Wenn der Tremor sistiert, kann sich das Feuermuster desselben Neurons jedoch völlig anders darstellen.

Während der Ableitungen im Operationssaal ist weiterhin in Betracht zu ziehen, dass sowohl die Vigilanz des Patienten als auch die Verabreichung von Pharmaka (z.B. kurzwirksame Hypnotika oder Sedativa) einen Effekt auf die Spontanaktivität subkortikaler Neurone haben und die Ableitungen mitunter erheblich verzerren können. Diese Schwierigkeit gilt vor allem für die Aufzeichnungen, die in Vollnarkose gemacht werden (etwa bei Patienten mit generalisierter Dystonie). Neben der Beurteilung von Frequenz und Muster der Nervenzellaktivität gibt das Niveau des Hintergrundrauschens wertvolle Hinweise zur Differenzierung einzelner Kerngebiete. Die Hintergrundaktivität verhält sich proportional zur Zelldichte in einem Areal und ist von den oben diskutierten Einflüssen unabhängig. So ist das Niveau der Hintergrundaktivität in der zellarmen Zona incerta sehr gering und steigt mit dem Eintritt in den zellreicheren STN drastisch an (siehe Abbildung 3).

Renaissance der Regio subthalamica und des STN als Zielpunkte beim M. Parkinson

Das interne Pallidumsegment und der ventrolaterale Thalamus sind historisch gesehen beides „alte“ Zielpunkte, die sich gegenüber ei-

ner Reihe anderer diencephaler und mesencephaler Kerngebiete für die stereotaktische Behandlung von Bewegungsstörungen durchgesetzt haben. Für Furore als „neuer“ Zielpunkt in der operativen Behandlung des Morbus Parkinson sorgte am Beginn der 1990er Jahre der STN. Interessanterweise führte man bereits in den 1960er Jahren Operationen in der Area subthalamica aus (Andy et al. 1965). Struppler und Lücking berichteten neben den ersten mikrophysiologischen Ableitungen aus dieser Region über einen eindrucksvollen Effekt auf die Tremorsymptomatik, der sich bereits beim bloßen Einbringen der Koagulationselektrode zeigte (Struppler et al. 1969, Lücking et al. 1971). Die besondere Wirksamkeit einer Subthalamotomie beim Tremor führte man auf die Rarefizierung der hier in besonderer Dichte verlaufenden pallidofugalen und dentatotalamischen Fasern zurück. Die frühen Eingriffe im Subthalamus umfassten allerdings die Zerstörung des Forelfeldes bzw. der Zona incerta im Bereich der Radiatio praelemniscalis unter Aussparung des Nucleus subthalamicus, da man die Auslösung eines hemiballistischen Syndroms fürchtete, dessen Vergesellschaftung mit einer Läsion des STN bereits seit langem bekannt war (von Monakow 1895; Jakob 1928; Carpenter et al. 1951). 1990 erkannte man, dass eine Läsion des STN bei MPTP-behandelten Primaten die Parkinson-Symptomatik sehr günstig beeinflusste, ohne den gefürchteten Hemiballismus auszulösen (Bergman et al. 1990). Die Befunde wurden unter anderem durch die Arbeitsgruppe von Benabid in Grenoble an Parkinson-kranken Patienten bestätigt und führten zu einer Neubewer-

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 feuerpolierten Enden
- aus Borosilicat-, Soda-, Quarz- und Bleiglas

Verschiedene Formen:

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

Verschiedene Wandstärken:

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



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

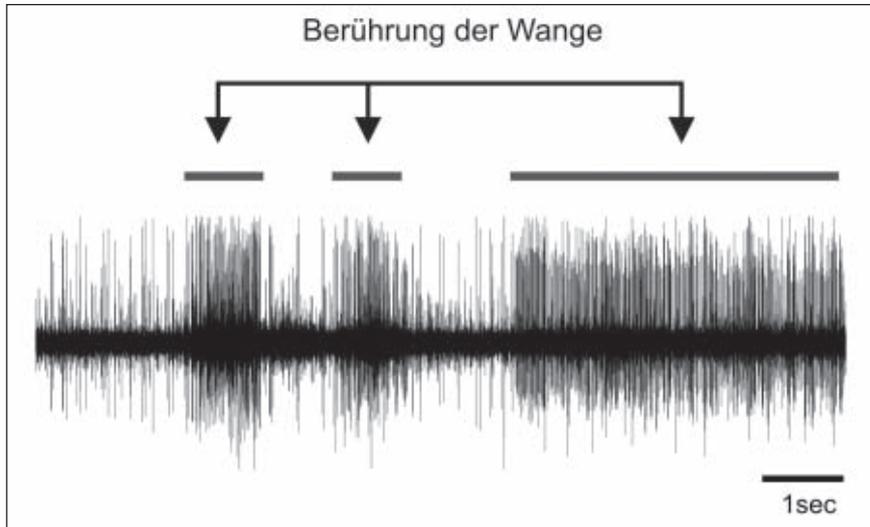


Abb. 4: Beispiel für eine berührungsempfindliche Zelle im ventralen Kaudalkern des Thalamus (V.c.), dem thalamischen Endigungsort lemniskaler Afferenzen. Der V.c. ist unmittelbar hinter dem VIM lokalisiert. Das hier abgeleitete Neuron wies ein relativ kleines rezeptives Feld auf. Bei Berührung eines umschriebenen Bereiches der kontralateralen Wange (angezeigt durch den Balken oberhalb der Spur) sieht man eine deutliche, nicht adaptierende Zunahme der Feuerrate. Die Abbildung zeigt unveröffentlichte Daten von C.K.E. Moll, W. Hamel, C. Buhmann, M. Westphal, D. Müller, und A.K. Engel.

tion des Kernes als einem potenten Modulator des neuronalen Basalganglien-Schaltkreises und zur heutigen Sonderstellung des STN in der operativen Behandlung des Morbus Parkinson (Pollak et al. 1993; Ashkan et al. 2004; Hamani et al. 2004). Die besondere Herausforderung bei der mikrophysiologischen Zielfindung im STN besteht zum einen darin, dass der STN ein relativ kleines Kerngebiet ist. Zudem sind Mikroableitungen im STN zur funktionellen Differenzierung der Kernregion von besonderer Wichtigkeit. Man geht heute davon aus, dass der optimale Zielpunkt im sensomotorischen Anteil des STN liegt, welcher den oberen antero-lateralen Kernbereich umfasst.

Klassische Vorstellungen zur Pathophysiologie der Basalganglien-erkrankungen

Man erkannte bereits früh, dass die bei stereotaktischen Operationen durchgeführten mikrophysiologischen Ableitungen neben praktisch-medizinischen Zwecken auch der Hirnforschung dienen (Jung 1967). Operationsbefunde am Menschen trugen von Anfang an dazu bei, ältere Ansichten über die funktionelle Organisation der Basalganglien, wie z.B. Foersters Lehre vom Pallidum-Syndrom, zu revidieren (Foerster 1921; Orthner et al. 1959). Anfangs waren es vor allem die klinisch-neurologischen Beobachtungen nach stereotaktischen Ausschaltungen von Kerngebieten, die die Konzeption eines kortiko-

striato-pallido-thalamo-kortikalen Neuronenkreises verfeinerten, welche sich aus den bahnbrechenden physiologischen Arbeiten von Dusser De Barenne und den anatomischen Studien von Papez entwickelt hatte (Dusser De Barenne et al. 1938; Papez 1941; Bucy 1942). Eine herausragende Stellung in diesem Zusammenhang nimmt Hasslers Darstellung der mannigfaltigen Beziehungen zwischen Basalganglien, Thalamus und Mittelhirn ein. Die Korrelation seiner pathoanatomischen Studien (Hassler 1949) mit den im Freiburger Operationssaal erhobenen physiologischen Befunden (Hassler et al. 1960, 1961) führten zu seinen elaborierten, an Gleispläne von Verschiebebahnhöfen erinnernden, Darstellungen von Neuronensystemen, die den Wissensstand der damaligen Zeit zusammenfassten. Das Ende der Blütezeit stereotaktischer Operationen (und damit das vorläufige Ende der Einzelzelluntersuchungen am Menschen) Ende der 1960er Jahre fällt zeitlich zusammen mit der Einführung der Einzelzelleitungen am wachen, sich verhaltenden Tier (Evars 1966). Viele Einzelheiten der motorischen Steuerung auf kortikaler (Evars 1967; Georgopoulos et al. 1982), zerebellärer (Thach 1968) und basal-ganglionärer Ebene (DeLong 1971) wurden in der Folgezeit mit dieser Methode im Labor von Evars und seinen Schülern experimentell untersucht und aufgeklärt. Die tiereperimentellen Einzelzell-Untersuchungen deckten eine somatotopische Organisation innerhalb der verschiedenen subkortikalen Kerngebiete

te und ihrer Verbindungen auf, welche man als Hinweis auf das Vorhandensein multipler, paralleler Schleifen deutete, über die Kortex und Subkortex verbunden sind (DeLong et al. 1984). Die aus diesen Arbeiten resultierenden *Box & Arrow*-Diagramme galten in der Erklärung pathophysiologischer Zustände als sehr erfolgreich und haben seit den 1990er Jahren als "Albin-DeLong-Modell" Eingang in viele Lehrbücher gefunden. Sie sind übersichtlicher gestaltet als die komplexen Schaubilder Hasslers und erklären, wie Läsionen im GPi und STN zur Linderung der Parkinson-Symptomatik führen (Albin et al. 1989; Alexander et al. 1990; Bergman et al. 2002).

Limitationen des klassischen Basalganglien-Modells

In jüngerer Zeit durchgeführte Studien zeigten allerdings verschiedene Schwächen der enormen Komplexitätsreduktion des Albin-DeLong-Modells auf (Obeso et al. 2000). Zum einen bezieht sich die Kritik auf die Vereinfachung der anatomischen Gegebenheiten. So sind bedeutende Strukturen und Verbindungen, wie beispielsweise die massiven thalamo-striatalen Projektionen, oder die Projektionen der Basalganglien zum Hirnstamm, über viele Jahre fast gänzlich aus dem Aufmerksamkeitsfokus der Wissenschaftler verschwunden, da sie in der *Box & Arrow* – Darstellung unterrepräsentiert sind. Andere Verbindungen, wie die direkten kortiko-subthalamischen Projektionen, sind in ihrer Bedeutung erst durch die STN-Operationen an Parkinson-Patienten erkannt und experimentell untersucht worden (Nambu et al. 2002). Zum anderen berücksichtigen die Modell-Annahmen nur die Feuerratenänderungen von Nervenzellen in den einzelnen Strukturen. Eine Kernvorhersage des klassischen Modells ist, dass eine überstarke pallidale Inhibition des motorischen Thalamus die Aktivität im motorischen Kortex reduziert. Eine Läsion im Pallidum (und STN) würde demzufolge über eine Vermehrung der motor-kortikalen Aktivität quasi die Bremse lösen, die zur Bewegungsarmut des Parkinsonkranken führt. Entgegen der Vorhersage führen Läsionen des Pallidums aber auch zu einer wirkungsvollen Linderung der hyperkinetischen Parkinson-Symptomatik, und werden beispielsweise zur Behandlung Levodopa-induzierter Dyskinesien eingesetzt (Marsden et al. 1994; Obeso et al. 2000; Bergman 2002). Unter dem Einfluss der am Menschen gewonnenen physiologischen Erkenntnisse entwickeln sich in jüngster Zeit wieder komplexere modellhafte Darstellungen

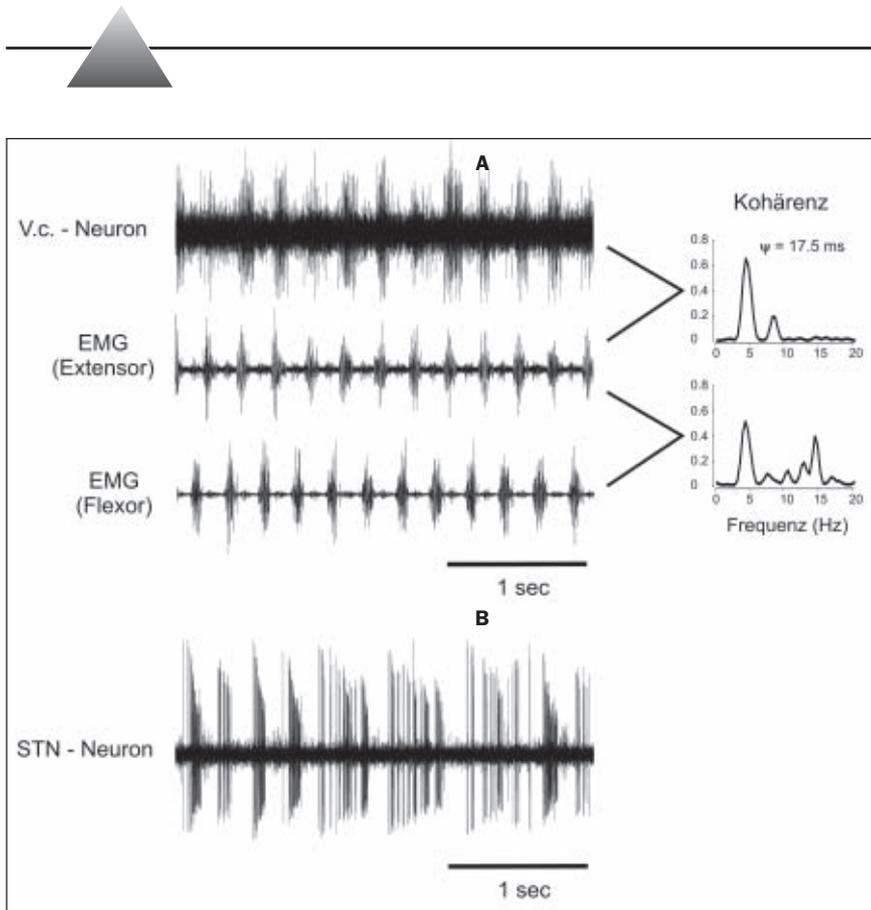


Abb. 5: (A, links) Parallele Ableitung einer Tremorzelle aus dem ventralen Kaudalkern des Thalamus (V.c.) zusammen mit dem EMG des Extensors und des Flexors des Handgelenks. (A, rechts) Die Berechnung der Kohärenz zwischen neuronaler und muskulärer Aktivität zeigt ein deutliches Maximum im Bereich der Tremorfrequenz (ca. 4,5 Hz) und einen kleineren Gipfel im Frequenzbereich der Harmonischen. Die Phasenanalyse zeigt, dass die Tremorzelle in ihrer Aktivität um 17,5 ms gegenüber der EMG-Aktivität des Extensors verzögert ist. Das weist darauf hin, dass diese Zelle von peripheren sensiblen Afferenzen im Tremor-Rhythmus getrieben wird. Beim Sistieren des Tremors sieht man eine Verschiebung des oszillatorischen Grundmusters der Zelle hin zu einer höheren Frequenz im Beta-Band. (B) Tremorzellen finden sich in den verschiedenen Abschnitten der Basalganglien. Hier dargestellt ist eine Tremorzelle, die im STN eines Parkinson-Patienten abgeleitet wurde, der intraoperativ einen ausgeprägten Tremor aufwies. Unveröffentlichte Originalaufzeichnungen von C.K.E. Moll, W. Hamel, C. Buhmann, M. Westphal, D. Müller, und A.K. Engel.

gen der Basalganglienschleifen (Benabid 2003, Vitek et al. 2004). Diese Modelle berücksichtigen neben den Entladungsraten verstärkt die zeitlichen Muster der Nervenzellentladungen und die neuronalen Interaktionen.

Wissenszuwachs durch intraoperative Einzelzelleitungen am Menschen?

Die Wiederentdeckung der funktionellen Stereotaxie führte auch zu einer Renaissance der intraoperativen Zelleitungen am Menschen. Die einstmalig so kapriziöse Kunst, unter Operationsaalbedingungen qualitativ hochwertige Einzelzellpotentiale abzuleiten, hat sich durch die Einführung anwenderfreundlicher Technologien drastisch vereinfacht und wird inzwischen vielerorts routinemäßig zur Zielpräzisierung eingesetzt.

Intraoperative Zelleitungen, die beim Parkinsonkranken generell im Medikamenten-OFF durchgeführt werden, sind geeignet, zur Aufklärung alter und neuer Fragen beizutragen. Schon lange rätselte man über den Ursprung des Tremors als einer der charakteristischen Begleiterscheinungen bei Störungen innerhalb des extrapyramidal-motorischen Systems. Bevor die subkortikalen Kerngebiete des Menschen einer experimentellen Untersuchung zugänglich waren, hatte Jung die Bedeutung des Schaltzellen-Apparates im Vorderhorn des Rückenmarkes für die Auslösung der rhythmischen, reziproken Dauerinnervation der Agonisten und Antagonisten betont (Jung 1941). Die Präsenz tremor-synchroner Nervenzellentladungen im Ventrointermedialkern (VIM), dem Endigungsbereich zerebellärer Afferenzen im Thalamus, unterstützte hingegen die

FOR LIFE SCIENCES RESEARCH

ImmunoTrend

Antibodies for Neuroscience and Signal Transduction Research

Antibodies for Cell Biology

Cell Sorting and Immunopathology

Conjugated Antibodies and Substrates

Lectins and Affinity Matrices

Custom Antibody Production and Conjugation Service

BIO TREND®

BIOTREND Chemikalien GmbH
 Im Technologiezentrum Köln
 Eupener Str. 157 • D-50933 Cologne
 Tel. +49 (0) 22 1/9 49 83 20
 Fax. +49 (0) 22 1/9 49 83 25
 eMail: jaeger@biotrend.com
www.biotrend.com

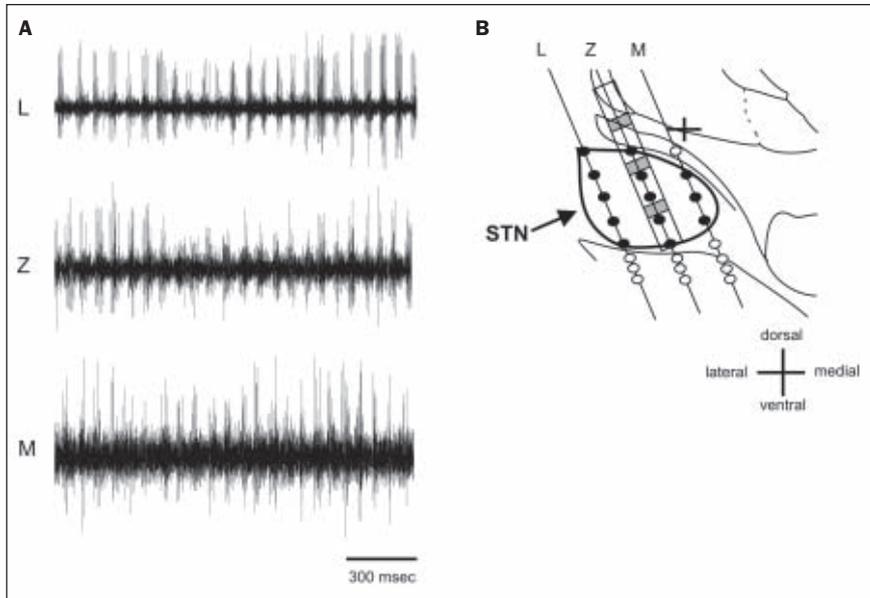


Abb. 6: (A) Beispiel für eine synchrone Ableitung neuronaler Aktivität von drei parallel in einem Abstand von 2 mm in den STN eingebrachten Mikroelektroden (lateral-L, zentral-Z, medial-M). In allen Ableitungen erkennt man deutlich das oszillatorische Aktivitätsmuster im niedrigen Beta-Band (ca. 17Hz). Wie die Kreuzkorrelationsanalyse ergab, war die neuronale Aktivität an den Ableitstellen während der oszillatorischen Episoden hochsynchon. **(B)** Schematische Projektion der drei eingebrachten Trajekte auf die Schemazeichnung eines 12 mm lateral der AC-PC-Linie gelegenen Sagittalschnittes aus dem stereotaktischen Hirnatlas von Schaltenbrand und Wahren (Schaltenbrand et al. 1954). Die dick umrandete Struktur in der Mitte des Bildes entspricht dem STN. Schwarz ausgefüllte Kreise entsprechen den Ableitpunkten, an denen oszillatorische Aktivität im Beta-Band gefunden wurde. Man beachte, dass sich die Oszillationen auf das Kerngebiet des STN beschränken. Vermutlich werden diese Beta-Oszillationen über den sogenannten „hyperdirekten“ Weg, i.e., vom primären Motor-Kortex direkt getrieben. Unveröffentlichte Originalaufzeichnungen von C.K.E. Moll, W. Hamel, C. Buhmann, M. Westphal, D. Müller, und A.K. Engel.

These einer zentralen Steuerung des Parkinson-Tremors deutete auf die Beteiligung des cerebello-thalamo-kortikalen Systems hin (Albe-Fessard et al. 1962, Jasper et al. 1965). Ebenso wie im motorischen findet man auch im sensiblen Thalamus Tremorzellen (Lenz 1988), die von lemniskalen Afferenzen aus der Peripherie im Rhythmus „getrieben“ werden und einen zeitlichen Verschiebung gegenüber der Muskelaktivität aufweisen (Ein Beispiel für eine solche Zelle findet sich in Abbildung 5A). Andererseits findet man aber auch in den Basalganglien von Parkinsonpatienten tremor-bezogene Aktivität, so etwa im Pallidum (Hutchison et al. 1997) und im STN (Rodriguez et al. 1998; für ein Beispiel siehe Abbildung 5B). Man geht heute von der Existenz multipler zentraler Neuronenkreise aus, die sich gegenseitig beeinflussen können und den Tremor unterhalten (Hurtado 1999). Während das neuronale Korrelat des Parkinson-Tremors also relativ gut untersucht ist (Bergman et al. 2002), weiß man nach wie vor relativ wenig über die Pathophysiologie anderer Tremorformen (Deuschl et al. 2002).

Ebenso wenig verstanden sind die neuronalen Korrelate der Muskelsteifigkeit (Rigor) und der Bewegungsarmut (Akinese) beim M. Parkinson. Klinische Relevanz erhält diese Fragestellung unter anderem durch die Vision eines „bedarfsgesteuerten Hirnschrittmachers“, an dessen Entwicklung derzeit fieberhaft gearbeitet wird und der zu einer schonenderen Linderung der klinischen Symptomatik führen soll (Tass 2001). Ein Kernbestandteil dieses intelligenten Systems ist die Detektion eines pathologischen elektrischen Signals im Gehirn. Beim Tremor entsteht dieses pathologische Signal durch eine abnorme Synchronisation ganzer Neuronenverbände im Takt des Zitterns. Diese synchronen Oszillationen werden nun durch den bedarfsgesteuerten Schrittmacher registriert und mit Hilfe eines desynchronisierenden Impulses unterdrückt. Damit ein solches System auch für die Behandlung des akinetisch-rigiden Phänotyps der Parkinsonerkrankung eingesetzt werden könnte, muss zunächst der neuronale Patho-Mechanismus der Akinese bzw. des Rigors geklärt werden.

Pathophysiologische Bedeutung synchroner Oszillationen in den Basalganglien

Neuere Modelle zur Erklärung von Basalganglienstörungen gehen unter anderem davon aus, dass oszillatorische Aktivität in verschiedenen Frequenzbändern in kritischer Weise an der Funktion der Basalganglien beteiligt ist (Brown und Marsden 1998, Brown 2003). Einen wichtigen Beitrag zur möglichen Bedeutung synchroner neuronaler Oszillationen in der Pathophysiologie des Morbus Parkinson lieferten Multielektrodenableitungen in den Basalganglien des Primaten. Bergman und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Behandlung mit dem Neurotoxin MPTP sowohl das Entladungsmuster als auch den Interaktionsgrad von Nervenzellen in den Basalganglien verändert. Während pallidale Neuronen im Normalzustand tonisch hochfrequent und unabhängig voneinander feuerten, waren die Nervenzellen des parkinsonkranken Tiers zeitgleich aktiv (synchronisiert) und zeigten oszillatorische Entladungsmuster. Interessanterweise zeigte die Frequenzanalyse der synchronen Oszillationen eine bimodale Verteilung. Es zeigten sich oszillatorische Gruppenentladungen sowohl im Frequenz-Bereich des Parkinson-Tremors (4-8Hz), als auch im Beta-Band (10-30Hz). Diese hochfrequenten Oszillationen waren auch bei parkinsonkranken Primaten stark ausgeprägt, die keinen Tremor aufwiesen. Nach der Applikation von Dopamin feuerten die Zellen wieder unabhängig voneinander und die Beta-Oszillationen verschwanden (Nini et al. 1995; Raz et al. 1996; Raz et al. 2001). Diese Resultate führten zur Hypothese, dass durch den Dopamin-Mangel beim Morbus Parkinson die unabhängige Informationsverarbeitung in den Basalganglienschleifen zusammenbricht (Bergman et al. 1998). Es konnte gezeigt werden, dass die resultierende abnormale Synchronisation von Nervenzellen auch zu einem pathologisch veränderten Feuermuster im motorischen Kortex führt und so zur Ausprägung der akinetisch-rigiden Symptomatik beiträgt (Goldberg et al. 2002). Am Menschen wurde die Präsenz von synchronen Beta-Oszillationen in ersten Untersuchungen für Zellen des STN von tremor-dominanten Parkinsonpatienten bestätigt (Levy et al. 2000; Levy et al. 2002). Wir konnten kürzlich zeigen, dass synchrone Beta-Oszillationen auch in den Basalganglien von Parkinson-Patienten zu finden sind, die *keinen* Tremor haben (Moll et al. 2004). Abbildung 6 zeigt ein solches Beispiel für synchrone Einzelzell-Ableitungen aus verschiedenen Bereichen des Nucleus subthalamicus.

Grenzen und Perspektiven der Technik

Es ist selbstverständlich, dass unter Operationsaalbedingungen und der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit keine mit dem Tierexperiment vergleichbaren Untersuchungen durchgeführt werden können. Dennoch sind physiologische Untersuchungen während stereotaktischer Operationen am Menschen wichtig und werden auch in Zukunft wichtige Beiträge zur Aufklärung der pathophysiologischer Mechanismen liefern, die den verschiedenen Basalganglien-Syndromen zugrunde liegen. Zum einen, weil sich die basalen Ganglien der Vögel, Reptilien und Karnivoren strukturell und funktionell gänzlich von denen der Primaten unterscheiden (Krieg, 1953). Zum anderen, weil die derzeit verfügbaren Tiermodelle die klinische Symptomatik des Menschen oft nur unvollständig reproduzieren. Dabei mag der Umstand eine entscheidende Rolle spielen, dass im Tiermodell zumeist mittels Neurotoxinen ein akuter neurodegenerativer Status erzeugt wird (für die Parkinson-Krankheit z.B. das MPTP-Modell des Primaten oder das 6-OH-DA-Modell der Ratte), während die neurodegenerativen Prozesse, die beim Menschen zur Ausprägung einer klinischen Symptomatik führen, oft Jahre bzw. Jahrzehnte dauern. Intraoperative Untersuchungen am Menschen eröffnen somit wertvolle Möglichkeiten, unser Wissen über die aus Tiermodellen ableitbaren Erkenntnisse hinaus zu erweitern. Wie gezeigt, hat die Aufklärung der Basalgangli-

en-Pathophysiologie unmittelbare Konsequenzen für Weiterentwicklungen der klinischen Therapie. Darüber hinaus zeigt die jüngst erschienene Arbeit von Patil et al. (Patil et al. 2004), dass man prinzipiell die von subkortikalen Neuronen abgeleiteten Signale zur Steuerung von Brain-Machine Interfaces einsetzen kann. Die Indikation zur Durchführung mikrophysiologischer Untersuchungen am Menschen wird dessen ungeachtet weiterhin ausschließlich klinisch-praktisch gestellt werden. Der von Umbach (1966) formulierte Grundsatz, dass Tiefenelektroden „beim Menschen nicht aus wissenschaftlichen Erwägungen oder dem Drang zur Erforschung subcorticaler Strukturen allein eingeführt werden dürfen, wenn nicht vorbestehende Krankheiten oder die Notwendigkeit einer Hirnoperation die Anwendung rechtfertigt“, hat heute unverändert Gültigkeit. In diesem Kontext haben auch die auf dem Neurologenkongreß 1961 in Rom erarbeiteten Richtlinien und Voraussetzungen für den Einsatz von Tiefenableitungen am Menschen nach wie vor ihre Bedeutung (Rémond 1961).

Literatur

- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovian, H., Abeles, M. und Vaadia, E. (1998): Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends in Neurosciences* 21: 32-38.
- DeLong, M.R., Georgopoulos, A.P., Crutcher, M.D., Mitchell, S.J., Richardson, R.T. und

Alexander, G.E. (1984): Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Found Symp* 107: 64-82.

Engel, A.K., Moll, C.K.E., Fried, I. und Ojemann, G.A. (2005) Invasive recordings from the human brain: clinical insights and beyond. *Nature Reviews Neuroscience* 6: 35-47.

Mai J.K., Assheuer J., Paxinos G. (2004): Atlas of the human brain, second edition. Amsterdam Boston Heidelberg: Elsevier Academic Press.

Patil, P.G., Carmena, J.M., Nicolelis, M.A.L. und Turner, D.A. (2004): Ensemble recordings of human subcortical neurons as a source of motor control signals for a brain-machine interface. *Neurosurgery* 55: 27-38.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Danksagung

Den Autoren ist es ein besonderes Anliegen, dem interdisziplinären Operationsteam am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zu danken, ohne deren Kooperation die mikrophysiologischen Arbeiten nicht durchgeführt werden könnten. Es sind dies im einzelnen Dr. Wolfgang Hamel, Dr. Hannes Koeppen und Prof. Dr. Dieter Müller (Neurochirurgie), Dr. Carsten Buhmann und Ute Hidding (Neurologie), sowie Dr. Einar Gøbell (Neuroradiologie). Diese Arbeit wurde von der Studienstiftung des Deutschen Volkes und mit Mitteln des BMBF-MOS (Deutsch-israelische Forschungsförderung) unterstützt.

SCIENCE PRODUCTS GmbH - The Full System Concept -

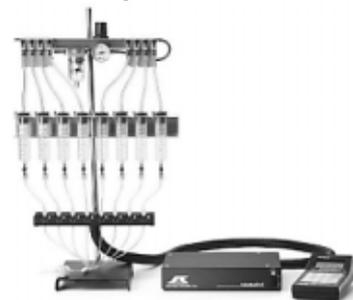


Amplifiers
Data Acquisition and Data Analysis Systems
Electrodes, Wires & Glasses
Electrode Holders
Laboratory Animal Research Equipment
Micropipette Pullers
Microforges and Bevelers
Micromanipulators
Microinjection Systems
Solutiion Changers
Stimulators and Stimulus Isolators
Tables and Faraday Cages
Temperature Controllers

... and more!

SCIENCE PRODUCTS GmbH

Hofheimer Str. 63
65719 Hofheim
Tel.: 06192/ 901396 · Fax: 06192/901398
info@science-products.com
www.science-products.com





Kurzbiographien

Christian K.E. Moll: Studium der Medizin in Freiburg, Wien, Düsseldorf und Hamburg. Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Von 2001-2003 Anfertigung einer experimentellen Doktorarbeit im Rahmen eines DFG-Stipendiums (Graduiertenkolleg 320, Universität Düsseldorf) im Forschungszentrum Jülich. Seit 2003 Durchführung der intraoperativen Mikrophysiologie und Mitarbeit beim Aufbau der AG Tiefenhirnstimulation am Uniklinikum Hamburg-Eppendorf.

Albrecht Struppler: Studium der Medizin in München, Ausbildung in Innerer Medizin und Neurologie. Nach der Ernennung zum außerplanmäßigen Professor 1961 ärztliche Tätigkeit in Freiburg und Düsseldorf. Danach Gründung einer Arbeitsgruppe für Stereotaxie in der Neurochirurgischen Klinik der LMU München. Im Dezember 1968 Berufung auf den neugegründeten Lehrstuhl für Neurologie und Klinische Neurophysiologie an der TU München. Bis zu seiner Emeritierung leitete Albrecht Struppler 20 Jahre lang die Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München und schuf in dieser Zeit eine hochmoderne, weltweit anerkannte klinische und wissenschaftliche Einrichtung. Seine wissenschaftlichen Interessen konzentrierten sich vor allem auf sensomotorische und schmerzleitende Systeme. Seit seiner Emeritierung ist Struppler Leiter der Arbeitsgruppe Sensomotorische Integration an der TU München. Richtungsweisende Arbeiten zur peripheren Magnetstimulation. Zahlrei-

che Ehrenmitgliedschaften in verschiedenen Europäischen Neurologischen Gesellschaften, Verleihung des Hans-Berger-Preises durch die deutsche EEG-Gesellschaft, Deutscher Förderpreis für Schmerzforschung, zuletzt Verleihung des Bayerischen Verdienstordens.

Andreas K. Engel: Studium der Medizin und Philosophie in Saarbrücken, München und Frankfurt. Doktorarbeit zwischen 1983 und 1986 am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. 1987 Promotion an der Technischen Universität München. Von 1987-1995 wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Neurophysiologischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung, Frankfurt (Direktor: Prof. Wolf Singer). 1995 Habilitation am Fachbereich Humanmedizin der Universität Frankfurt, danach von 1995-2002 dort Privatdozent für Physiologie. Von 1996-2000 Aufbau und Leitung einer unabhängigen Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Hirnforschung als Heisenberg-Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Von 1997-1998 wissenschaftliches Mitglied (Daimler-Benz-Fellow) am Wissenschaftskolleg zu Berlin. Zwischen 2000-2002 Aufbau und Leitung der neugegründeten Arbeitsgruppe „Zelluläre Neurobiologie“ am Institut für Medizin im Forschungszentrum Jülich. Seit Oktober 2002 Professor für Physiologie und Direktor des Instituts für Neurophysiologie und Pathophysiologie im Universitätsklinikum Eppendorf an der Universität Hamburg. Hauptarbeitsgebiete: zeitliche Dynamik in sensorischen Systemen, neuronale Grundlagen der Gestaltwahrnehmung und der sensomotorischen Integration, Mechanismen von Aufmerksamkeit und Bewusstsein, philosophische Wahrnehmungs-, Bewusstseins- und Handlungstheorien.



1st International Congress
of the Center for Systems Neuroscience

Zentrum für systemische Neurowissenschaften Hannover

Brainstorming

Interdisciplinary Aspects of Neuroscience

The objective is to establish a communication platform for
future neuroscientists.

18.-21. May 2005
in Hannover

<p>General Topics: New Strategies in Neuroscience Emotion and Consciousness Behavior and Addiction Philosophical and Ethical Aspects of Neuroscience</p>	<p>Speakers: Frotscher, M., Freiburg Ghazanfar, A., Tübingen Hopkins, W., Atlanta USA Logothetis, N., Tübingen Nikkhah, G., Freiburg Roth, G., Bremen Schmidt, W., Tübingen</p>
---	--

**Online registration and submission of
abstracts: www.zsn-hannover.de**

Deadline for registration: 15. April 2005
Deadline for submission of abstracts: 1. April 2005

Contact:
Dr. Stephanie Schwab
e-mail: stephanie.schwab@tiho-hannover.de
phone: +49-511-9538684
<http://www.zsn-hannover.de>

Glossar

Basalganglien: Unterhalb des Hirnmantels gelegene Gruppe von Kerngebieten, die untereinander und zum Kortex eine enge Beziehung haben. Eine mögliche Definition der Basalganglien im engeren Sinne umfaßt das aus Putamen und Nucleus caudatus bestehende Striatum, das äußere und innere Pallidumsegment, den Nucleus subthalamicus und den retikulären Teil der Substantia nigra.

Lokales Feldpotential (LFP): EEG-ähnliches Makropotential, bestehend aus den gemittelten postsynaptischen Potentialen mehrerer tausend Neurone um eine relativ großflächige Elektroden Spitze herum. Die frühen Aufzeichnungen von subkortikaler Hirnaktivität waren allesamt Aufzeichnungen von LFPs, genauso wie die heute oft postoperativ untersuchten elektrischen Potentiale aus den Tiefenstrukturen, die über die Kontakte der implantierten Stimulationselektrode aufgezeichnet werden können.

MPPT: 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin. Neurotoxin, das (nach enzymatischer Umwandlung zu dem hochgiftigen Metaboliten MPP+) die dopaminergen Nervenzellen in der pars compacta der Schwarzen Substanz zerstört. MPPT-behandelte Affen gehören zu den wichtigsten Tiermodellen der Parkinson-Krankheit.

Korrespondenzadresse

Christian K.E. Moll
Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, D-20246 Hamburg
Tel.: +49 (0) 40 42803 6170
Fax: +49 (0) 40 42803 7752
e-mail: c.moll@uke.uni-hamburg.de

Genetische Defekte der Myelinbildung: Molekulare Pathogenese der Charcot-Marie-Tooth Neuropathie (CMT1A)

Gerd Meyer zu Hörste und Michael W. Sereda

Zusammenfassung

Erbliche Neuropathien sind genetisch bedingte Erkrankungen des peripheren Nervensystems. In dieser Krankheitsgruppe führt ein zugrundeliegender genetischer Defekt häufig zur Fehlfunktion von myelinisierenden Schwannzellen. Neben der Dys- und Demyelinisierung der Nerven ist die Degeneration der betroffenen Axone und der denervierten Muskelfasern der wichtigste Grund für die charakteristische Muskelschwäche bei dieser Krankheit. Die mit Abstand häufigste Neuropathie wird durch eine 1.5Mb große Duplikation auf Chromosom 17 hervorgerufen (CMT1A). Die Überexpression eines in dieser Region enthaltenen Gens für ein Strukturprotein der Myelinscheide ist für die Demyelinisierung und für sekundäre axonale Schäden verantwortlich. Dies lässt sich durch Tiermodelle mit transgener Überexpression des PMP22 Gens formal beweisen. Solche Tiermodelle sind nicht nur für die Analyse des Krankheitsmechanismus wichtig. Sie sind, wie jetzt gezeigt, auch für erste experimentelle Therapien der CMT1A unverzichtbar.

Abstract

Genetic defects of myelination: molecular pathogenesis of the Charcot-Marie-Tooth disease (CMT1A).

Hereditary neuropathies comprise a heterogenous group of genetic disorders of the peripheral nervous system. Among the underlying defects, the malfunction of myelin-forming Schwann cells is most common and associated with dys- and demyelination of peripheral nerves. However, clinically important is the secondary degeneration of affected axons and denervated muscle fibres, both of which underlie the characteristic muscle weakness in this disease. The most frequent hereditary neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT1A), is caused by a 1.5Mb genomic duplication within chromosome 17. Overexpression of a structural myelin protein gene (PMP22) contained in this region leads to demyelination and axonal loss. This has been formally proven by overexpression of PMP22 in transgenic disease models. Such models are not only important for analysing pathomechanisms of the disease. They have also proven as invaluable tools to explore novel experimental therapies for CMT1A.

Keywords: myelin proteins, PMP22, Charcot-Marie-Tooth neuropathy, transgenic disease models, anti-progesterone therapy

Die Charcot-Marie-Tooth Neuropathie

Als periphere Neuropathie wird eine Erkrankung des peripheren Nervensystems bezeichnet. Periphere Neuropathien zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt, wobei besonders diabetische und toxische Formen verbreitet sind. Hereditäre, also vererbliche, Formen machen einen eher kleinen Teil aus. In diesem Bereich konnten in den letzten Jahren jedoch große Fortschritte bei der Aufdeckung der verantwortlichen Mutationen und der

zugrunde liegenden Pathophysiologie erzielt werden.

Die hereditären Neuropathien erscheinen als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Ihr gemeinsames Merkmal ist die Tatsache, dass ein Gendefekt zu einem Schaden der peripheren Nerven führt, wobei ganz unterschiedliche Gene und Strukturen beeinträchtigt sein können. Sie wurden vor der Aufklärung ihrer genetischen Grundlagen eingeteilt nach dem hauptsächlich betroffenen Nervenfasertyp und nach ihren klinischen Charakteristika (Dyck und Lambert

1968) (Tabelle 1). Die häufigste Form wird dabei nach ihren Erstbeschreibern „Charcot-Marie-Tooth“-Erkrankung (CMT) genannt. Von Neurologen wird sie bevorzugt auch als „hereditäre motorisch sensible Neuropathie“ (HMSN) bezeichnet. Die Prävalenz der hereditären Neuropathie wird mit bis zu 1:2500 angegeben (Skre 1974).

Symptome der CMT

Klinisches Hauptmerkmal der CMT ist eine über Jahre hinweg von distal nach proximal progrediente, symmetrische Muskelatrophie vor allem der unteren Extremitäten. Zunächst zeigt sich eine schwächer werdende Muskulatur im Bereich der Unterschenkel und Füße mit Betonung der „kleinen“ Fußmuskeln sowie der Peroneusmuskelgruppe, was klinisch als so genannter „Steppengang“ auffällt. Die Atrophie der Unterschenkel kann das Bild der Storchenbeine hervorrufen (Dyck 1993). Anamnestisches Erstsymptom können die sich häufig ausbildenden Fußdeformitäten wie Hohlfuß, Pferdefuß und Hammerzehen sein. Patienten geben initial Schwierigkeiten beim Schuhkauf und leichte Gehbehinderungen an. Bei manchen Patienten kommt eine Atrophie der intrinsischen Handmuskulatur dazu. Die Sensibilitätsausfälle treten anfänglich in den Hintergrund, können aber später bei genauer Prüfung objektiviert werden (Dyck 1993).

Die Klinik der CMT-Erkrankung ist durch eine starke Variabilität zwischen verschiedenen Patienten gekennzeichnet. Das Alter beim Auftreten erster vom Patienten wahrnehmbarer Symptome variiert zwischen 10 und 40 Jahren (Dyck 1993). Auch der Schweregrad der Erkrankung unterscheidet sich zwischen einzelnen Patienten. Teilweise werden die Symptome vom Patienten trotz genetisch gesicherter Diagnose einer Subform der CMT nicht wahrgenommen (Birouk et al. 1997). Andererseits kommen Fälle starker körperlicher Behinderung vor, so dass manche Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Interessanterweise bestehen auch zwischen Geschwistern und sogar einiigen Zwillingen klinische Unterschiede (Garcia et al. 1995). Die Ursache dieser Variabilität ist bisher unbekannt.

Elektrophysiologie und Pathologie der CMT

Für die korrekte Funktion der peripheren Nerven sind neben den Nervenzellfortsätzen (Axonen) auch die Gliazellen des peripheren Nervensystems (Schwannzellen) essentiell. Diese umhüllen die Axone mit einer



Tab. 1: Klassifikation hereditärer Neuropathien. Hereditäre Neuropathien werden nach der Klinik und den beteiligten Nervenfasertypen klassifiziert.

Klasse	Gruppe	Merkmale
CMT	CMT1 / HMSN1	demyelinisierende, neurale Form
	CMT2 / HMSN2	axonale, neuronale Form
	CMT3 / HMSN3	Dejeriene-Sottas-Syndrom
	CMT4 / HMSN4	M. Refsum
	CMT5 / HMSN5	spastische Paraplegie mit Amyotrophie
	CMT6 / HMSN6	CMT mit optischer Atrophie
	CMT7 / HMSN7	CMT mit Retinitis pigmentosa
Sonderformen	CHN	kongenitale Hypomyelinisierung
	HNPP	hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareesen
dHMN	dHMN-2 bis dHMN-7	rein motorische Ausfälle
HSAN	HSAN-1 bis HSAN-6	reine Sensibilitätsausfälle, autonome Störungen

Myelinscheide, die für die schnelle, saltatorische Signalweiterleitung notwendig ist.

Trotz molekularer Diagnostik stellt die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) in Kombination mit morphologisch-biopsytischen Befunden bei der CMT heute noch das wichtigste diagnostische Kriterium dar. Mit Hilfe der Elektrophysiologie werden grundsätzlich zwei Formen der CMT unterschieden. Bei deutlich verlangsamerer Schwannzellen beeinträchtigt. Man spricht von der demyelinisierenden CMT Typ 1. Bei normaler oder nur leicht verzögerter NLG handelt es sich um die axonale CMT Typ 2. Dabei gilt eine NLG des N. medianus von 38 m/s als Trennlinie (Harding und Thomas 1980). Die CMT Typ 1 ist die häufigste Form der CMT und wird daher hier ausführlich behandelt.

Trotz der klinischen Variabilität ist die NLG der motorischen und sensiblen Fasern bei der CMT1 regelmäßig reduziert und bleibt im Verlauf des Lebens reduziert (Kilian et al. 1996). Elektromyographisch finden sich Zeichen eines chronischen Denervierungsprozesses mit Spontanaktivität. Diese neurophysiologischen Befunde sprechen dafür, dass der axonale Verlust und damit die Denervierung entsprechender Muskelgruppen die Klinik der CMT1 verursacht, obwohl es sich um eine primär demyelinisierende Neuropathie handelt.

Zu den histologischen Befunden der CMT1 gehören eine segmentale Demyelinisierung von vornehmlich großkalibrigen motorischen Axonen und die so genannten „Zwiebelschalenformationen“ (Dyck 1993). Axone werden nicht von jeweils einer myelinisierenden Schwannzelle umgeben, sondern von mehreren Lagen konzentrisch angeordneter Zellen und ihren Fortsätzen. Diese Zellen zeigen Merkmale undifferenzierter, promyelinisierender Schwannzellen (Guenard et al. 1996). Dies könnte die Folge eines parallel ablaufenden Prozesses von De- und Remyelinisierung sein. Diese neuropathologischen Prozesse lassen Nerven von CMT1-Patienten gelegentlich verdickt erscheinen (Dyck 1993). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es infolge der Demyelinisierung zu einem Untergang großer, motorischer Axone (Lewis et al. 2003). Dies bedingt die dargestellte Muskelatrophie und die klinische Behinderung der Patienten. Eine ursächliche Therapie der Erkrankung ist nicht möglich.

Genetische Grundlagen der CMT

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Mutationen beschrieben, die die CMT verursachen können (Tabelle 2). Eine regelmäßig aktualisierte Liste ist verfügbar unter: <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/default.cfm>. Die klinisch orientierte Einteilung hereditärer peripherer Neuropathien wurde daher in den letzten Jahren erweitert durch Erkenntnisse der Molekularbiologie und Genetik. Es wurde deutlich, dass klinisch vergleichbare Symptome durch Mutationen in ganz unterschiedlichen Genen verursacht werden können. Umgekehrt können Mutationen im gleichen Gen eine sehr unterschiedliche Klinik hervorrufen. Daher muss derzeit eine adäquate Klassifikation der CMT nach sowohl klinischen, als auch genetischen Kriterien erfolgen (Tabelle 2).

Pathomechanismen der CMT

Eine Vielzahl von Gendefekten wurde mit CMT-Formen assoziiert. Es können Myelinproteine mutiert sein, wie das Periphere Myelin Protein-22 (PMP22), das Myelin Protein Zero (MPZ / P0) und Connexin-32 (Cx32). Außerdem führen Veränderungen des Tran-

skriptionsfaktors Early Growth Response (EGR2) sowie axonaler Proteine (NEFL, G-axonin, KIF1B β) zu verschiedenen Formen der CMT.

Eine Reihe kürzlich identifizierter Mutationen erlaubt interessante Einblicke in mögliche Pathomechanismen der CMT. Das Protein Dynactin ist am schnellen retrograden Transport im Axon beteiligt. Die Mutation des Dynactin-Gens (DCTN1) führt zu einer längenabhängigen axonalen Degeneration (Puls et al. 2003) und zu einer hereditären Neuropathie (dHMN).

Punktmutationen im Mitofusin-Gen (MFN2) und in einem Kinesin-Gen (KIF1B β) wurden mit der CMT2A assoziiert (Zhao et al. 2001; Zuchner et al. 2004). Beide Gene werden in Neuronen exprimiert. Die Mutation des Mitofusin-Gens beeinträchtigt die Morphologie und den Transport der Mitochondrien am Zytoskelett entlang (Chen et al. 2003). Diese Bewegung der Mitochondrien an den Mikrotubuli ist Teil des schnellen anterograden Transports im Axon. Das intrazelluläre „Motorprotein“ KIF1B β transportiert Vorläufer synaptischer Vesikel und Mitochondrien im Axon (Zhao 2001). Es wird vermutet, dass die Transportbehinderung von Mitochondrien zu einem Mangel in der Energieversorgung des distalen Axons und zu dessen Degeneration führt.

In Nerven von „trembler“-Mäusen, die eine natürlich vorkommende PMP22-Mutation tragen, konnte eine verminderte Phosphorylierung von Neurofilamenten und eine gesteigerte Neurofilamentdichte im Axon gezeigt werden (de Waegh et al. 1992). In Xenotransplantationsversuchen konnte gezeigt werden, dass Schwannzellen von CMT1A-Patienten die Struktur „gesunder“ Axone verändern (Sahenk et al. 1999). Axone zeigten im Abschnitt, der von pathologischen Schwannzellen umgeben war, eine erhöhte Neurofilamentdichte und distal davon eine Degeneration.

Interessanterweise wurde ein ähnliches Phänomen in den myelinbildenden Gliazellen des zentralen Nervensystems (Oligodendrozyten) beschrieben. In nullmutanten Mäusen ist der axonale Transport für das zentrale Myelinproteins „Proteolipid Protein“ (PLP) beeinträchtigt und es kommt zu einer längenabhängigen axonalen Degeneration (Edgar et al. 2004). Auch primäre Defekte der Gliazellen können folglich die Ultrastruktur und den intrazellulären Transport des Axons stören. Dieser Pathomechanismus erscheint als gemeinsames Merkmal verschiedener Formen hereditärer Neuropathien, wobei die molekularen Mechanismen der Axon-Glia-Interaktion unverstanden sind.

Tab. 2: Die genetische Klassifikation der hereditären Neuropathien: AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, LITAF lipopolysaccharide induced TNF factor, EGR2 Early Growth Response 2, GDAP1 ganglioside-induced differentiation-associated protein 1, MTMR2 myotubularin related protein 2, SBF2 SET binding factor 2, NDRG1 N-myc downstream regulated gene 1, PRX Periaxin, KIF1B β kinesin family member 1B, MFN2 Mitofusin 2, RAB7 member RAS oncogene family 7, GARS glycyl-tRNA synthetase, NEFL neurofilament light polypeptide 68kDa, HSP27 heat shock protein 27kDa, LMNA lamin A/C transcript variant 1, Cx32/GJB1 Connexin 32kDa, XD X-chromosomal-dominant, XR X-chromosomal-rezessiv,

CMT Form	typische Charakteristika	Vererbung	Prävalenz	Locus	mutiertes Gen
CMT1	hypertroph demyelinisierende CMT (mNLG < 38 m/s)	AD			
CMT1A	typische CMT1, Beginn in der 2. Lebensdekade variabler Beginn	AD	häufig	17p11.2	PMP22 Duplikation / Punktmutation
HNPP	wiederkehrende schmerzlose Druckpareesen, histologisch: Tomaculae,	AD	häufig	17p11.2	PMP22 Deletion
CMT1B	wie CMT1A aber schwerere Ausprägung	AD	häufig	1q22-q23	PO / MPZ
CMT1C	typische CMT1	AD	selten	16p13.1-p12.3	LITAF
CMT1/CMT1D	wie CMT1A aber oft schwerere und frühere Ausprägung	AD	selten	10q21.1-q22.1	EGR2
CMT4	rezessiv hypertroph demyelinisierende CMT (mNLG < 38 m/s)	AR			
CMT4A	schwere Neuropathie, Beginn in der 1. Lebensdekade, tunesische Familien	AR	selten	8q13-q21	GDAP1
CMT4B1	fokal gefaltetes Myelin, Beginn im Kindesalter, italienische Familien	AR	selten	11q23	MTMR2
CMT4B2	fokal gefaltetes Myelin, Beginn in 1. oder 2. Lebensdekade, tunesische Familien	AR	selten	11p15	SBF2
CMT4 (C)	CMT1 ähnliche Klinik, Beginn in 1. oder 2. Lebensdekade, algerische Familien	AR	selten	5q23-q33	unbekannt
CMT4D (HMSN-L)	progressive Taubheit, Beginn in 1. Lebensdekade, bulgarische Familien	AR	selten	8q24	NDRG1
CMT4E (CHN)	schwere Neuropathie, Hypomyelinisierung, Beginn schon bei Geburt	AR	selten	10q21.1-q22.1	EGR2
CMT4F (DSS)	schwere Neuropathie, Hypomyelinisierung, Beginn in früher Kindheit	AR	selten	19q13.1-q13.3	PRX
CCFDN	kongenitale Katarakte, faciale Dysmorphien, Neuropathie	AR	selten	18q23-qter	unbekannt
HMSN-R	schwere Neuropathie, Beginn in 1. oder 2. Lebensdekade, bulgarische Familien	AR	selten	10q23	unbekannt, EGR2
DI-CMT	dominant vererbte Zwischenformen, mNLG um 38 m/s	AD			
DI-CMTA	typische CMT, axonale und Myelinpathologie, mNLG um 38 m/s, Beginn in 1. Lebensdekade	AD	selten	10q24.1-q25.1	unbekannt
DI-CMTB	typische CMT, axonale und Myelinpathologie, mNLG um 38 m/s, Beginn in 1. Lebensdekade	AD	selten	19p12-p13.2	unbekannt
HMSN-P	proximale CMT, mNLG um 38 m/s, Beginn in 3. Lebensdekade, rapider Verlauf	AD	selten	3q14.1-q13	unbekannt
CMT2	autosomal dominant vererbte CMT, mNLG > 38 m/s	AD			
CMT2A (1)	ähnlich der klassischen CMT, Beginn im Erwachsenenalter	AD	selten	1p35-p36	KIF1B β
CMT2A (2)	ähnlich der klassischen CMT, Beginn im Erwachsenenalter	AD	selten	1p35-p36	MFN2
CMT2B	v.a. sensorische Neuropathie, akrale Ulzerationen, Beginn in 2. oder 3. Lebensdekade	AD	selten	3q13-q22	RAB7
CMT2D	motorische Neuropathie der oberen Extremität, Beginn 2. oder 3. Lebensdekade	AD	selten	7p14	GARS
CMT2E	typische CMT, mNLG um 38 m/s, Beginn in 2. oder 3. Lebensdekade	AD	selten	8p21	NEFL
CMT2F	ähnlich der klassischen CMT, trophische Veränderungen, 2. oder 3. Lebensdekade	AD	selten	7q11-21	HSP27
CMT2	Hörverlust, Pupillendysfunktion, Beginn in 4. oder 5. Lebensdekade	AD	selten	1q22-q23	PO / MPZ
CMT4C/AR-CMT2	autosomal rezessive Formen der CMT2	AR			
CMT4C1 (AR-CMT2A)	schwere Neuropathie mit prox. Muskelbeteiligung, Beginn in 2. Lebensdek., marokkanische Familien	AR	selten	1q21.2-q21.3	LMNA
CMT4C2	Beteiligung des 1. Motoneurons, Beginn in 1. Lebensdekade, (entspr. evtl. CMT4C4 oder CMT4A)	AR	selten	8q21.3	unbekannt
CMT4C3	typische CMT, Beginn in der 4. Lebensdekade	AR	selten	19q13.3	unbekannt
CMT4C4	schwere Neuropathie, Beginn in der Kindheit, Stimmbandlähmung	AR	selten	8q21	GDAP1
CMTX	X-chromosomale Formen der CMT, meist mit mNLG um 38 m/s	XR und XD			
CMTX oder CMT1X	klassische X-chromosomale CMT, Frauen weniger stark betroffen	XR/XD	häufig	Xq13.1	Cx32 / GJB1
CMT2X	schwere Behinderungen, Taubheit, mentale Retardierung, früher Beginn	XR	selten	Xq24-q26	unbekannt
CMT3X	mentale Retardierung, früher Beginn	XR	selten	Xp22.2	unbekannt
CMT4X	Pyramidenbahnzeichen, Beginn in 2. Lebensdekade	XR	selten	Xq26-q28	unbekannt
distale HMN	hereditäre Motorneuropathien, keine sensorischen Ausfälle, normale NLG	AD und AR	selten		
HSAN / HSN	hereditäre sensorische und autonome Neuropathie	AR	selten		

Der Gendefekt kann also primär sowohl das Axon als auch die Schwanzzelle betreffen. Möglicherweise wird die Energieversorgung des Axons durch mangelhafte Transportvorgänge beeinträchtigt. In wie weit dies bei weiteren Neuropathieformen eine Rolle spielt, ist Gegenstand laufender Forschungsbemühungen.

Das PMP22-Protein und die CMT1A

Der mit ca. 60-70% am häufigsten vorkommende Gendefekt (Ionasescu 1995; Morocutti et al. 2002) aller CMT-Erkrankungen ist eine stabile Tandem-DNA-Duplikation von 1,5 Millionen Basenpaaren Länge auf dem huma-

nen Chromosom 17p11.2-p12 (Lupski et al. 1991). In diesem Fall spricht man von der autosomal-dominanten CMT Typ 1A. Die Duplikation entsteht in fast allen Fällen durch ungleiches „Crossing-Over“ während der Spermatogenese (Palau et al. 1993). Die betroffene Region wird auf beiden Seiten durch hochgradig homologe Wiederholungssequenzen flankiert (CMT1A-REP), die das ungleiche „Crossing-Over“ während der Meiose begünstigen. Es handelt sich um einen so genannten Mutations-Hot-Spot, an welchem *de novo*-Mutationen bevorzugt auftreten. Dies begründet die hohe Prävalenz der Duplikation.

Unter den in dieser Duplikationsregion enthaltenen Loci wurde das Gen für das Pe-

riphere Myelin Protein-22 (PMP22) als das verantwortliche Gen für die CMT1A identifiziert (Lupski et al. 1991; Raeymaekers et al. 1991). Das Gentranskript für PMP22 wurde ursprünglich in verschiedenen Zusammenhängen identifiziert. Als strukturelles Myelinprotein des peripheren Nervensystems (PNS) und als Growth-Arrest Gene 3 (gas-3) in wachstumsarretierten Fibroblasten. Es ist ein hydrophobes Protein mit vier Transmembrandomänen (Abbildung 1b) und trägt mit 3-5% zu der Gesamtmenge der Proteine des Myelins bei (Suter und Scherer 2003). Zu den anderen Proteinen des peripheren Myelins zählen das Myelin Protein Zero (MPZ / P0), Myelin Basic Protein

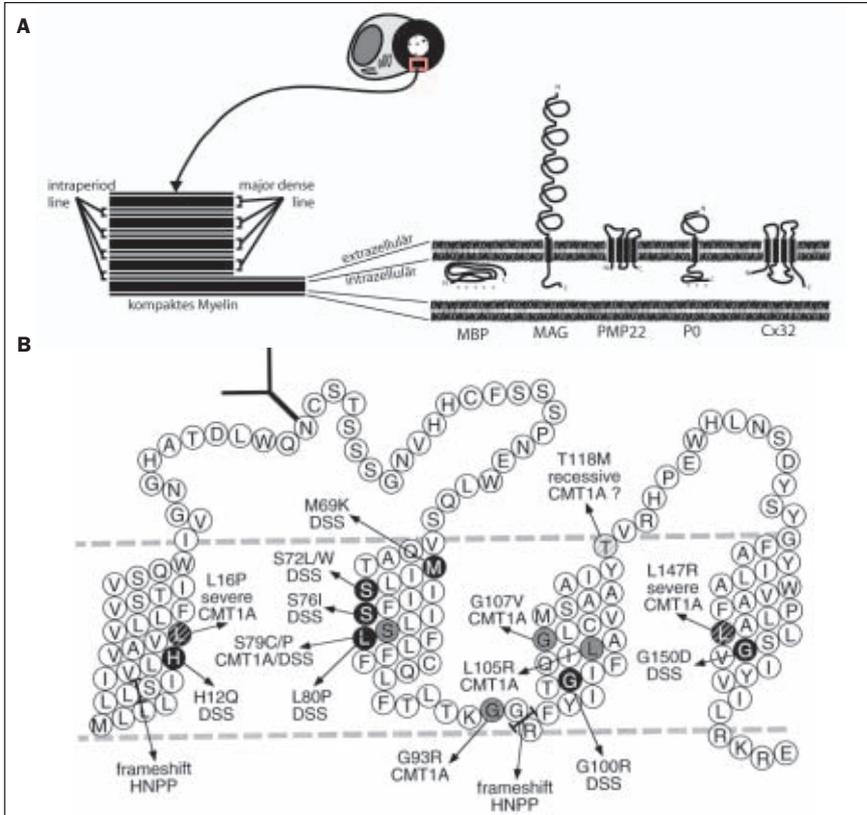


Abb. 1: Myelinproteine des peripheren Nervensystems. A) Schematische Darstellung von Myelinproteinen des PNS. Im kompakten Myelin sind die Proteine MPZ / P0, PMP22 und MBP lokalisiert (mod. nach Werner et al.). B) PMP22 bildet vier transmembrane Domänen und zwei extrazelluläre Schleifen aus. Markiert sind Punktmutationen, die die Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT), das Dejerine-Sottas-Syndrom (DSS), bzw. die „hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen“ (HNPP) verursachen (mod. nach Naef et Suter 1998).

(MBP), Myelin Assoziiertes Glykoprotein (MAG) und Connexin-32 (Cx32) (Abbildung 1a) (Werner et al. 1998). Es ist bisher nicht gelungen, die physiologische Rolle von PMP22 aufzuklären. Sowohl eine Aufgabe in der Wachstumsregulation von Schwannzellen als auch eine strukturelle Funktion im

Myelin werden diskutiert (Suter und Scherer 2003).

Die CMT1A als Gendosiserkrankung

Entscheidend für das Verständnis der CMT1A-Genetik ist die Tatsache, dass die Art

und Schwere der Neuropathie von der Anzahl der genomischen PMP22-Kopien abhängig ist. Der Verlust eines PMP22-Allels führt zu einer verminderten PMP22-Gendosis (0,5-fach) und zum Krankheitsbild der „hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen“ (HNPP) im Menschen (Stogbauer et al. 2000) (Abbildung 2). Eine 1,5-fach erhöhte PMP22-Kopienanzahl verursacht die CMT1A. Eine auf beiden Allelen vorhandene PMP22-Duplikation verschlechtert den Krankheitsverlauf. Die PMP22-Gendosis korreliert also mit der Schwere der CMT1A.

Die genomische Duplikation erhöht die PMP22 mRNA Expression. Tatsächlich konnte in Nervenbiopsien von CMT1A-Patienten eine PMP22-Überexpression auf mRNA- und Proteinebene gezeigt werden (Yoshikawa et al. 1994; Vallat et al. 1996). Ein normales Gen wird allein durch erhöhte Kopienanzahl und mRNA-Überexpression zum „Krankheitsgen“. Dies wird als Gendosiseffekt bezeichnet.

Es wurden verschiedene Hypothesen entwickelt, warum die Überexpression eines Gens ausreicht, um eine demyelinisierende Neuropathie auszulösen (Abbildung 3) Das PMP22-Protein interagiert mit dem „Myelinprotein Zero“ (MPZ / P0) (D’Urso et al. 1999; Hasse et al. 2004). Möglicherweise verändert die PMP22-Überexpression das Verhältnis beider Proteine im Myelin und destabilisiert auf diese Weise die Myelinscheide.

PMP22 wurde mit verschiedenen intrazellulären Sortierungsprozessen assoziiert. In Zellkulturexperimenten akkumuliert das PMP22-Protein nach Überexpression in späten Endosomen (Chies et al. 2003). Ein gestörter Plasmamembrantransport wurde im gleichen Zusammenhang beschrieben. Im zentralen Nervensystem führt die Überexpression des „Proteolipid Proteins“ (PLP) zu einer Anhäufung des Proteins in Lysosomen (Simons et al. 2002). PMP22 und PLP haben strukturelle Ähnlichkeiten. Außerdem bilden PMP22 überexprimierende Zellen Aggregate des übermäßig produzierten Proteins („Aggresome“), die als Zeichen der Überladung des proteinabbauenden Systems interpretiert wurden (Notterpek et al. 1999).

Es leitet sich aus diesem pathophysiologischen Konzept ab, dass eine mögliche Therapie der CMT1A auf eine Normalisierung der PMP22-Expression ausgerichtet sein sollte.

Tiermodelle der CMT1A

Tiermodelle menschlicher Erkrankungen helfen, deren Pathomechanismen auf zellulärer Ebene besser zu verstehen. Sie erlauben auch, mögliche neue Therapien vor ihrer Anwen-

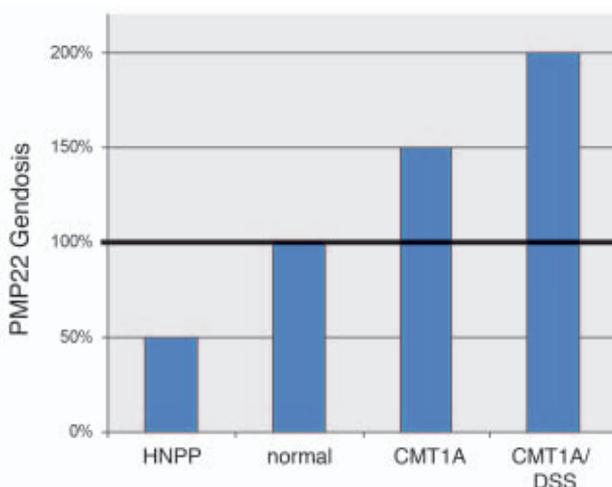


Abb. 2: Gendosiseffekt der PMP22 Duplikation und Deletion. Eine verminderte Gendosis von PMP22 (Deletion) führt zur „hereditären Neuropathie mit Neigung zu Druckpareisen“ (HNPP). Umgekehrt führt eine erhöhte PMP22 Gendosis zur CMT1A. Die PMP22 Gendosis korreliert mit der Schwere der Erkrankung bis zu einem Dejerine-Sottas-Syndrom (DSS) ähnlichen Phänotyp.

derung im Menschen auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit zu überprüfen. Es wurden PMP22 transgen überexprimierende Mäuselinien (Huxley et al. 1996; Magyar et al. 1996; Huxley et al. 1998) und eine Rattenlinie (Sereda et al. 1996; Niemann et al. 1999) als Tiermodelle der CMT1A entwickelt.

Tiermodelle mit einer geringen Überexpression von PMP22 weisen Symptome auf, die denen von CMT1A-Patienten vergleichbar sind (Huxley et al. 1998; Sereda et al. 1996). Besonders stark überexprimierende Tiermodelle hingegen bilden fast kein Myelin (Magyar et al. 1996) und sind eher Modelle für das Dejerine-Sottas-Syndrom (DSS). Im Modell der PMP22 transgenen Ratten („CMT-Ratten“) kommt es bei einer 1,5-fachen Überexpression von PMP22 in Schwannzellen zu einer Demyelinisierung (Sereda et al. 1996). Es bilden sich „Zwiebelschalen“-Formationen als histologische Charakteristika der CMT aus (siehe oben) (Abbildung 4b, c). Es folgen ein axonaler Verlust und eine distal betonte Muskelatrophie der Tiere (Abbildung 4a) (Sereda et al. 1996). Trotz identischer Transgenendosis variiert der klinische Phänotyp der CMT-Ratten, der mit der PMP22 mRNA Expression korreliert (Sereda et al. 1996). Dieser Ablauf ist der menschlichen CMT1A sehr ähnlich, so dass die CMT-Ratte für die Analyse des Pathomechanismus und die Evaluation neuer Therapieoptionen besonders geeignet ist.

Mögliche Therapien der CMT1A

Das Steroidhormon Progesteron wird in Schwannzellen synthetisiert und stimuliert autokrin die Myelinenexpression über den Progesteronrezeptor (Neurosteroid) (Schumacher et al. 2001). Es wird vermutet, dass die intrazelluläre Signalvermittlung über den Transkriptionsfaktor EGR2 vermittelt wird. Dessen Expression in Schwannzellen wird durch Progesteron erhöht (Guennoun et al. 2001) (Abbildung 5).

In Schwannzellkulturen wurde eine Stimulation der Promotoren von zwei wichtigen Myelinen nach Progesterongabe gezeigt (Desarnaud et al. 1998). Progesteron erhöht die Expression von PMP22 und MPZ / P0 in kultivierten Schwannzellen (Notterpek et al. 1999). Werden Ratten oder Mäuse mit Progesteron behandelt, zeigen sie eine vermehrte Expression von PMP22 und von MPZ / P0 im peripheren Nervensystem (Melcangi et al. 1999). Daraus wurde die Arbeitshypothese entwickelt, dass eine Blockade der Progesteronrezeptoren die Expression von PMP22 senken und dadurch die CMT1A positiv beeinflussen könnte (Abbildung 5)

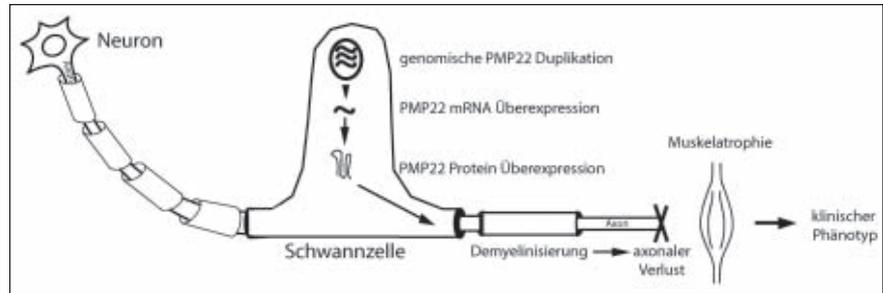


Abb. 3: Schematische Darstellung der CMT1A. Die DNA Duplikation verursacht eine PMP22 mRNA Überexpression. Es folgen Demyelinisierung, axonaler Verlust, Muskelatrophie und der klinische Phänotyp.

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurde die CMT-Ratte (s.o.) mit dem selektiven Progesteronrezeptorantagonisten Onapriston behandelt (Edwards et al. 1995). Die PMP22 mRNA Überexpression und der axonale Verlust wurde in den behandelten Ratten vermindert. Die der CMT1A ähnlichen klinischen Symptome des Tiermodells entwickelten sich weniger schnell und weniger stark (Sereda et al. 2003). Offensicht-

lich senkte Onapriston die PMP22-Expression ausreichend unter einen putativen Schwellenwert, welcher bei der CMT1A überschritten wird. Andererseits erhöhte eine Progesterongabe die PMP22 mRNA Expression und verschlechterte den klinischen Phänotyp des Tiermodells (Sereda et al. 2003). Weitere präklinische und klinische Studien werden derzeit durchgeführt, um die Langzeitwirkung und Verträglichkeit einer

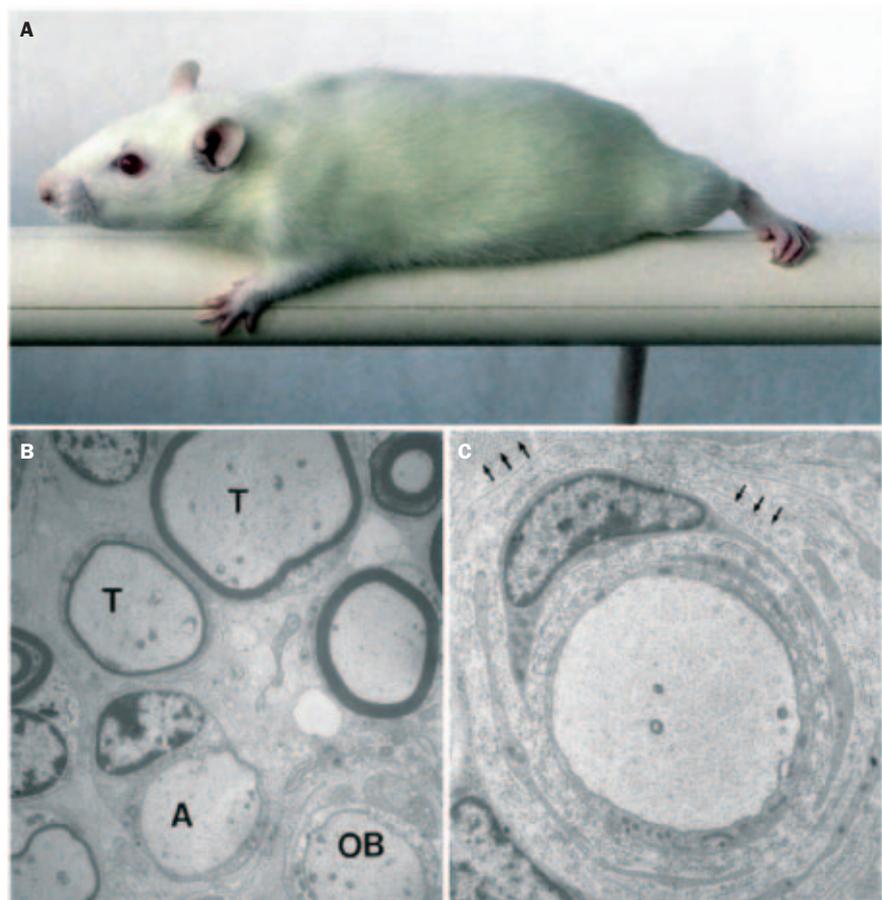


Abb. 4: Das transgene Rattenmodell der CMT1A. A) Eine transgene CMT-Ratte mit klinischen Zeichen der Muskelschwäche, B) Hypomyelinisierte (T) und amyelinisierte Axone (A), sowie „Zwiebelschalen“-formationen (OB) im peripheren Nerven von CMT-Ratten, C) Sogenannte „Zwiebelschalenformation“ (Mod. Sereda et al. 1996).

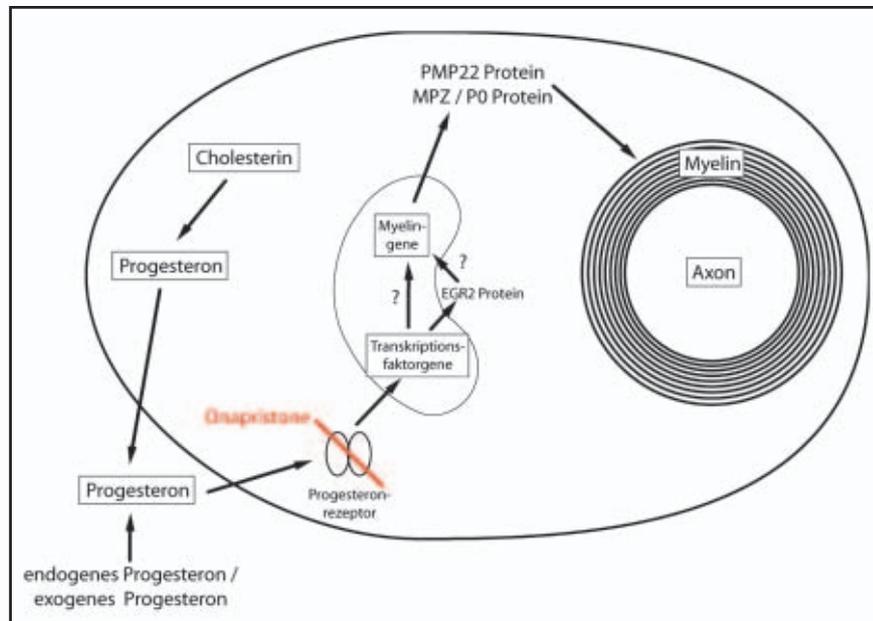


Abb. 5: Progesteron in Schwannenzellen. Endogenes und exogenes Progesteron aktiviert die Transkription in Schwannenzellen. Unter anderem der Transkriptionsfaktor „early growth response“ (EGR2) und die Myelinproteine „Peripheres Myelin Protein 22“ (PMP22) und „myelin protein zero“ (MPZ / PO) werden vermehrt exprimiert. Die intrazelluläre Signalkaskade ist unbekannt.

Anti-Progesteron Therapie bei der CMT1A zu evaluieren.

Ascorbinsäure (Vitamin C) ist für die Myelinisierung in Zellkultur notwendig. Sie ist für die Kollagensynthese der Extrazellulärmatrix erforderlich und wirkt als intrazelluläres Antioxidanz zum Schutz der Membranlipide vor Oxidation (Podratz et al. 2004). Ohne Extrazellulärmatrix ist keine Myelinbildung möglich (Podratz et al. 2001).

Bei Behandlung von PMP22 transgenen Mäusen mit hohen Dosen von Ascorbinsäure konnte deren PMP22-Überexpression auf ein Zehntel vermindert werden. Der zugrunde liegende Mechanismus dieser Wirkung ist unverständlich. Die Pathologie der peripheren Nerven wurde gemildert und der Phänotyp der Tiere wurde verbessert. Die Überlebenszeit der Tiere wurde verdoppelt (Passage et al. 2004). Eine verminderte Lebenserwartung ist jedoch kein Symptom der menschlichen CMT1A. Ascorbinsäure könnte als gut verträgliche Substanz eine einfache und risikolose Therapie für die menschliche CMT1A darstellen, sofern sich die Ergebnisse aus der Mäuselinie in Patienten bestätigen lassen.

Es wurde der experimentelle Beweis in Tiermodellen geliefert, dass eine Beeinflussung der CMT1A möglich ist. Jetzt muss geprüft werden, ob die gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen werden

können. So kann die Grundlagenforschung Voraussetzungen für neue Therapieansätze schaffen.

Fazit

Die Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ IA wird durch eine genetisch bedingte Störung des Aufbaus der Myelinscheiden hervorgerufen. Ihr liegt ursächlich eine Duplikation des Gens des Peripheren Myelin Proteins (PMP22) zugrunde. Da drei anstelle von zwei Allelen des Gens vorliegen, spricht man von einer Gendosiserkrankung. In den Schwannenzellen wird PMP22 überexprimiert und führt zu einer Demyelinisierung, einem axonalen Verlust und zu einer Muskelatrophie.

Tiermodelle der CMT1A helfen, deren molekulare Pathogenese zu verstehen und mögliche Therapien auf Wirksamkeit zu überprüfen. Verschiedene Substanzen mit einem Einfluss auf die Myelinisierung wurden als mögliche Kandidaten einer Therapie der CMT1A identifiziert. In präklinischen Studien verminderte der Progesteronantagonist Onapriston die PMP22-Expression und verbesserte den Phänotyp eines Rattenmodells der CMT1A. Die Anwendung von Ascorbinsäure konnte die Symptome eines transgenen Mausmodells der CMT1A vermindern. Für diesen Weg von „bench to bedside“ ermöglichen Tiermodelle wichtige Vorarbeiten.

Kurzbiographien

Michael W. Sereda: geboren in Weidenau 1968; Studium der Humanmedizin an der Universität Heidelberg und London 1990-1997; DFG Forschungsstipendiat an der Humboldt-Universität Berlin 1998; Promotion zum Dr. med. am ZMBH Heidelberg (K.-A. Nave) 1999; Postdoktorand in der Abt. Neurogenetik (K.-A. Nave) am MPI für experimentelle Medizin in Göttingen seit 1999; gleichzeitig Facharztausbildung Neurologie, Abt. Neurologie der Universität Göttingen (M. Bähr) seit 1999.

Gerd Meyer zu Hörste: geboren in Georgsmarienhütte 1978; Studium der Humanmedizin an der Universität Göttingen seit 1998; Promotion in der Abt. Neurogenetik am MPI für experimentelle Medizin in Göttingen (K.-A. Nave) seit 2000.

Literatur

- Dyck, P.C., Lebo, R.; Carney, J.A. (1993): Hereditary Motor and Sensory Neuropathy. *Peripheral Neuropathy*. T. P. Dyck PJ. Philadelphia, Saunders. 2: 1094-1136.
- Sereda et al. 1996, E., Norreel, J.C. et al. (2004): Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 10 (4): 396-401.
- Schumacher, M., Guennoun, R. et al. (2001): Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Rev* 37 (1-3): 343-359.
- Sereda, M.W., Meyer zu Horste, G. et al. (2003): Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 9 (12): 1533-1537.
- Suter, U. and Scherer, S.S. (2003): Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat Rev Neurosci* 4 (9): 714-726.

Eine ausführliche Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

Korrespondenzadressen

Gerd Meyer zu Hörste
Abteilung Neurogenetik
Max-Planck-Institut für
Experimentelle Medizin
Hermann-Rein-Straße 3, D-37075 Göttingen

Michael W. Sereda
Abteilung für Neurologie
Universitätsklinikum Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, D-37075 Göttingen

Tel.: + 49 (0) 551 3899-732/ -745
Fax.: + 49 (0) 551 3899-753
e-mail: sereda@em.mpg.de

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von *Heinrich Reichert*
 Institut für Zoologie, Biocenter/Pharmazentrum, Universität Basel,
 Klingelbergstrasse 50, CH-4056 Basel, Switzerland

Ciliary photoreceptors with a vertebrate-type opsin in an invertebrate brain

Arendt, D., Tessmar-Raible, K., Snyman, H., Dorresteijn, A.W. & Wittbrodt, J.

Erschienen in *Science* 2004 Oct 29; 306(5697):869-71

In einer Arbeit, die in der Oktober Ausgabe von *Science* veröffentlicht wurde, stellen Detlev Arendt, Kristin Tessmar-Raible, Heidi Snyman, Adriaan Dorresteijn und Joachim Wittbrodt sehr interessante Forschungsergebnisse zur Evolution von Photorezeptorzellen vor. Photorezeptorzellen sind als Lichtsinneszellen wichtige Bestandteile der Augen, aber sie kommen im Tierreich vielfach auch außerhalb der Augen vor, vor allem in spezifischen Bereichen des Gehirns. Seit langem ist bekannt, dass es zwei strukturell und funktionell verschiedene Haupttypen von Photorezeptorzellen gibt. Einmal die ciliären Photorezeptorzellen, die man auch in unserem Auge findet und bei denen die Membranoberfläche einer ciliären Zelle zur Einlagerung des Sehpigments Rhodopsin stark vergrößert ist. Zum anderen die rhabdomeren Photorezeptorzellen, die bei Insekten und anderen Arthropoden vorkommen und bei denen das Sehpigment in fingerförmig-ausgestülpten Rhabdomeren der Lichtsinneszelle eingelagert ist. Bei gewissen marinen Invertebraten, wie der Jacobsmuschel *Pecten*, kommen sogar beide Photorezeptorzellen in einer Art doppelten Retina vor.

Wie sind nun diese beiden Haupttypen von Photorezeptorzellen im Laufe der Evolution der Tiere entstanden? Arendt und Mitarbeiter haben zur Beantwortung dieser Frage einen überaus erfolgreichen, vergleichenden neurobiologischen Ansatz gewählt. Sie haben die Photorezeptoren in *Platynereis dumerilii*, einem marinen „Meeresringelwurm“ aus der Gruppe der Borstenwürmer (Polychaeta), untersucht. Es zeigte sich, dass *Platynereis*, wie die Jacobsmuschel, beide Photorezeptorzelltypen



Platynereis dumerilii, Foto: Arendt Group; EMBL Heidelberg

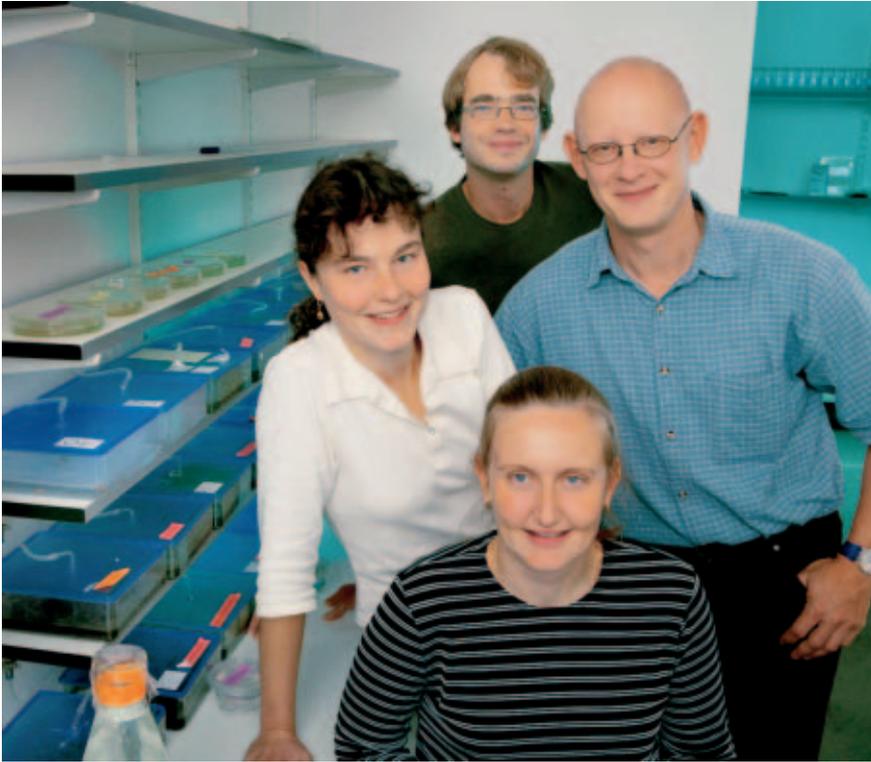
aufweist. Während Photorezeptoren des rhabdomeren Typs sich in den Augen des Tieres befinden, kommen Zellen, welche die strukturellen Eigenschaften von ciliären Photorezeptoren haben, im Wurmgehirn vor. Könnte es sein, dass die ciliären Photorezeptoren im Gehirn eines wirbellosen Wurms und die Photorezeptoren im Wirbeltierauge einen gemeinsamen evolutionären Ursprung haben? Um dieser Frage nachzugehen, haben Arendt und Mitarbeiter Schlüsselgene untersucht, die bei Entstehung und Funktion der ciliären Photorezeptoren in *Platynereis* beteiligt sind.

Als ersten molekularen Hinweis auf eine enge evolutive Verwandtschaft fanden sie heraus, dass die lichtempfindlichen Hirnzellen im Wurm mit den Stäbchen und Zapfen der Wirbeltiere in ihrer Differenzierungsphase die Expression des Entwicklungskontrollgens *rx*, dem *Retina Homeobox*-Gen, gemeinsam haben. Des weiteren konnten sie nachweisen, dass das Photore-

zeptormolekül Opsin, welches in den Hirnzellen des Wurms, nicht aber in den Photorezeptoren des Wurmauges, exprimiert wird, eindeutig näher mit dem Opsin in den Zapfen- und Stäbchenzellen der Wirbeltiere verwandt ist, als mit anderen Wirbellosen-Opsinen. Dies zeigte sich sowohl in einer molekularen Phylogenanalyse der entsprechenden Opsin-Gene als auch in einer vergleichenden Sequenzanalyse derjenigen Proteindomänen, die mit nachgeschalteten Effektormolekülen bei der Lichtsinneswandlung in Photorezeptorzellen wechselwirken. Auf der Basis dieser Befunde schlugen Arendt und Mitarbeiter vor, dass die ciliären Photorezeptorzelltypen bei polychaeten Würmern und bei Wirbeltieren homologe Zelltypen darstellen; das heisst, dass sie im Laufe der Evolution aus dem gleichen Vorläuferzelltyp hervor-



Gehirn des *Platynereis dumerilii* (Draufsicht), Foto: Arendt Group; EMBL Heidelberg



Detlef Arendt, Jochen Wittbrodt, Heidi Snyman und Kristin Tessmar-Raible

Die Arbeit von Arendt und Kollegen ist ein Musterbeispiel für moderne vergleichende, molekular orientierte Neurobiologie. Wenn man die Evolution des Nervensystems verstehen will, dann muss man die Entstehung seiner Zelltypen in der Phylogenie der Tiere nachzeichnen. Um zu verstehen, wie die Vielzahl von spezialisierten Nervenzelltypen, Sinneszellen, Motoneuronen und Interneuronen, hervorgegangen sind, reicht es nicht, das Nervensystem der Wirbeltiere oder gar nur dasjenige der Säuger zu untersuchen. Es ist entscheidend, dass vergleichende molekulargenetische Untersuchungen auch und gerade an repräsentativen Invertebraten durchgeführt werden, wie es Arendt und Mitarbeiter in exemplarischer Weise für die Evolution der Photorezeptorzellen vorgemacht haben.

Fragen an die Autoren

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

Detlef Arendt: *Inspiriert haben mich und meinen damaligen Chef, Joachim Wittbrodt, natürlich die Arbeiten von Walter Gehring, dass Pax6 eine konservierte Schlüsselrolle in der Augenentwicklung der Tiere spielt. Wir haben uns aber gefragt,*

*warum dann nicht alle wichtigen Regulatorproteine der Augenentwicklung zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen konserviert sind. Konkret ging es uns um den Rx (Retina-Homöobox)-Transkriptionsfaktor, der in Wirbeltieren unabdingbar für die Augenentwicklung ist, in Drosophila aber nicht einmal im Auge exprimiert ist, also bei der Augenentwicklung keine Rolle spielt. Diese Diskrepanz wollten wir verstehen. Wir haben deshalb begonnen, die Gehirn- und Augenentwicklung in einem besonders ursprünglichen Tier, dem Meeresringelwurm *Platynereis dumerilii* zu untersuchen. *Platynereis* ist ein lebendes Fossil, und kann uns daher viel über den urtümlichen Zustand in der Evolution der Tiere verraten. Wir haben dann herausgefunden, dass in diesen Würmern Rx zwar nicht im Auge, aber in lichtempfindlichen Zellen mitten im Gehirn aktiv ist. Später hat Kristin Tessmar-Raible in meinem Labor darüber hinaus entdeckt, dass diese lichtempfindlichen Photorezeptorzellen auch ein Wirbeltier-typisches Photopigment (Opsin) verwenden. Das bedeutet, dass die ursprüngliche Rolle von Rx nicht mit der Augenentwicklung, sondern primär mit der Spezifizierung dieser besonderen Photorezeptorzellen zu tun hat, die ein altes evolutionäres Erbe der Tiere darstellen. Bei Meeresringelwürmern wie auch bei vielen an-*

deren marinen Wirbellosen liegen diese Zellen eingebettet ins Gehirn, während sie bei Wirbeltieren interessanterweise vom Gehirn ins Auge verlagert wurden.

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

Detlef Arendt: *Zwei Eindrücke waren prägend: Die Vorlesung über vergleichende Neuroanatomie der Wirbeltiere von Frau Nübler-Jung an der Universität Freiburg, und eine Sommerakademie der Studienstiftung, wo es um die molekularen Mechanismen von "Lernen und Gedächtnis" ging. Besonders spannend erschien mir die Kombination von Aspekten der Entwicklungs- und Neurobiologie in der Evolutionsforschung.*

Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?

Detlef Arendt: *Wann immer ich im Studium direkt mit aktueller Forschung in Kontakt kam, hat mich diese enorm fasziniert. Irgendwann konnte ich mir nicht mehr vorstellen, nicht selbst zu forschen. Da schieden dann alle anderen Berufe aus.*

Frage: Wer oder was hat Sie wissenschaftlich besonders geprägt?

Detlef Arendt: *Ich bin als Zoologe während meines Studiums durch die „Freiburger Schule“ geprägt worden, also durch die tradierten Lehrmeinungen Freiburger Zoologen wie Günther Osche und Klaus Sander. Ich habe vieles erfahren, was heute in keinem Lehrbuch steht. Ich glaube, man kann diese Prägung zwischen den Zeilen in jeder meiner Veröffentlichungen erkennen.*

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

Detlef Arendt: *Am wichtigsten sind die wissenschaftliche Neugier und die Freude daran, etwas zunächst Unerklärliches plötzlich zu verstehen. Das ist die eigentliche Triebfeder. Unabdingbar sind aber auch Fleiß, eine gewisse Disziplin und diplomatisches Geschick im Umgang mit Kollegen und Mitarbeitern.*

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

Detlef Arendt: *Sie ist wohl besser als ihr Ruf, aber in vielem verbesserungswürdig. Momentan forsche ich außerhalb der Universitätslandschaft am EMBL, dem Europäischen Labor für Molekularbiologie, mit idea-*

len Voraussetzungen für effiziente Forschung. Nach meiner Rückkehr an die Universität will ich mich bemühen, meine Erfahrungen am EMBL in die nötigen Reformen mit einzubringen.

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

Detlev Arendt: Diese einzuschlagen. Im Kern funktioniert das System Wissenschaft, und es ist gerecht. Wer gut ist, wird es irgendwie schaffen, wenn auch vielleicht auf Umwegen. Das größte Problem bleibt dabei, Wissenschaft und Familie zu vereinbaren, und dafür gibt es keine Patentlösung. Am wichtigsten erscheint es mir, seinem Interesse zu folgen, denn nur dann kann man das enorme Arbeitspensum durchhalten, andere überzeugen und wirklich neue Gedanken entwickeln.

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

Detlev Arendt: Einen großen Teil meiner Zeit denke ich über die Evolution der Augen und des Nervensystems nach, diskutiere und schreibe darüber. Das ist unglaublich spannend, und ich kann mir keinen schöneren Beruf vorstellen. Dafür von der Gesellschaft auch noch bezahlt zu werden, ist ein großes Privileg, dessen ich mich würdig erweisen will. Der Wermutstropfen ist der ewige Zeitmangel. Mein Beruf ist so organisiert, dass ich mindestens doppelt so viel Zeit bräuchte, um alles angemessen zu bearbeiten.

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

Detlev Arendt: Im wesentlichen verbringe ich meine verbleibende Zeit mit meiner Frau und mit meinen drei Töchtern. Fast immer schaffe ich es, wenigstens einen Blick in die Tageszeitung zu werfen. Besonders interessiere ich mich für Außenpolitik. Ansonsten lese ich abends einen guten Roman, singe auch gerne oder höre Musik.

Neueintritte

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

Boehlen, Anne	(Düsseldorf)
Ehnert, Dr. Corina	(Frankfurt)
Estrada, Veronica	(Düsseldorf)
Gegenfurtner, Prof. Karl	(Giessen)
Golbs, Antje	(Mainz)
Happel, Max	(Magdeburg)
Henrich-Noack, Dr. Petra	(Magdeburg)
Hirsch, Silke	(Mainz)
Histel, Pascal	(Kaiserslautern)
Khalil Al-Zabin, Dr. Munzir	(Marburg)
Krüger, Dr. Katharina	(Münster)
Lin, Bei-Jung	(Göttingen)
Mouritsen, Dr. Henrik	(Oldenburg)
Mueller, Martin	(Freiburg)
Seiferth, Katharina	(Toronto)
Spreer, Dr. Annette	(Göttingen)
Wittko, Ina Mareike	(Frankfurt)

Der Mitgliedsstand zum 1. Januar 2005 beträgt 1.671 Mitglieder.

Gefriermikrotome
Kni feMaker
Mikromanipulatoren
Mikrotome
Mikrowellen-Ofen
Schneidapparate f. Stereologie
Stereotaxieausrüstung
Vibratome
Neu! Einbettmittel (kalt polymerisierend)
u.v.m.



Schnitt menschliches Gehirn

GaLa Gabler Labor Instrumente Handels GmbH
An der Schalmach 42
D – 65307 Bad Schwalbach
Tel: +49-6124-77 952
Fax: +49-6124-60 274
eMail: gala-instrumente@t-online.de
www.gala-instrumente.de



INSTITUTSVORSTELLUNG

Bernstein-Zentren für Computational Neuroscience – Perspektiven einer neuartigen Förderung des BMBF im Bereich der Lebenswissenschaften

Christiane Buchholz

Das Verständnis der Funktion des Gehirns aus seiner Struktur und neuronalen Dynamik heraus ist essentiell für die Prävention und Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems, für ein verbessertes allgemeines Verständnis biologischer Prozesse, für die Entwicklung neuartiger hochleistungsfähiger Computer und nicht zuletzt für effiziente Lehr- und Lernstrategien. Bei der Aufklärung grundlegender neuronaler Prozesse sind in den letzten zehn Jahren entscheidende Fortschritte erzielt worden. Die umfassende Analyse von Hirnleistungen bildet jedoch auch weiterhin eine Herausforderung, die aufgrund der Komplexität der beteiligten dynamischen Prozesse als noch größer angesehen wird als die Aufklärung von Struktur- und Funktionsbeziehungen des menschlichen Genoms. Diese Aufgabe erfordert das gezielte interdisziplinäre Zusammenwirken von Neurowissenschaften, Biologie, Medizin, Physik, Mathematik und Informatik. Schnelle numerische Analysen großer und komplexer Datenmengen und aufwändige Computersimulationen werden entsprechende Anforderungen an die Software-Entwicklung stellen.

Ein besonderer Erkenntnisfortschritt ist von der jungen und höchst dynamischen Forschungsrichtung der „Computational Neuroscience“ zu erwarten. Diese verbindet Experiment, Datenanalyse und Computersimulation auf der Grundlage wohldefinierter theoretischer Konzepte und stellt eine wissenschaftliche Sprache zur Verfügung, die fach- und ebenenübergreifend von den Neurowissenschaften sowie der Kognitionsforschung, Systembiologie und Informationstechnologie genutzt werden kann.

Vor diesem Hintergrund hat das BMBF im Jahr 2003 beschlossen, gemeinsam mit den Ländern, Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen die in Deutschland vorliegende, hervorragende neurowis-



Julius Bernstein, Portrait von ca. 1890

senschaftliche Expertise zusammenzuführen und dabei theoretische Ansätze stärker einzubinden. Durch ein neues nationales Netzwerk auf dem Gebiet der Computational Neuroscience soll so die gezielte Erhebung und Vernetzung neurowissenschaftlicher Kenntnisse und die Überleitung der Ergebnisse in anwendungsrelevante Bereiche zu unterstützen. Im Rahmen eines nationalen Wettbewerbs, an dem sich 18 regionale Initiativen beteiligten, wurden nach einer zweistufigen Begutachtung durch internationale Experten vier Forschungsverbände zur Förderung vorgeschlagen, die in Berlin, Freiburg, Göttingen und München angesiedelt sind. Zur Unterstützung dieser vier Zentren hat das BMBF für die kommenden fünf Jahre insgesamt 34 Millionen Euro bereitgestellt.

Die neuen „Bernstein-Zentren für Computational Neuroscience“ sind nach Julius Bernstein (1839-1917, siehe auch die Abbil-

dung) benannt, dem Begründer der „Membrantheorie“ der neuronalen Erregungsausbreitung. Innerhalb des nationalen Netzwerkes sollen die Zentren durch den Austausch von Daten, Analysemethoden, Computermodellen und theoretischen Ansätzen wechselseitig verbunden sein. Der Aufbau interdisziplinärer Trainingsprogramme sowie fachspezifische Beratungskapazität sind weitere integrale Bestandteile des Konzeptes. Die Fördermaßnahme wird neue Forschungsimpulse induzieren und die Basis für innovative und zukunftsreiche Entwicklungen in anwendungsorientierten Fachdisziplinen schaffen. Um die Nachhaltigkeit der Förderung zu gewährleisten, sind flankierende Maßnahmen zur langfristigen institutionellen Verankerung der Disziplin Computational Neuroscience in Forschung und Lehre Voraussetzung für die BMBF-Förderung. Jedes Bernstein-Zentrum wird zudem aufeinander abgestimmte Maßnahmen zur Qualifizierung des wissenschaftlichen Nachwuchses in seinem Lehr- und Forschungsprogramm integrieren. Weiterhin sind die Zentren als fakultätsübergreifende Strukturen konzipiert und verfügen über eine kritische Masse an Arbeitsgruppen, um synergetische Effekte zu erzielen. Zur wissenschaftlichen Begleitung und Koordinierung beruft jedes Zentrum einen wissenschaftlichen Beirat und steht nach seiner Einrichtung in engem Austausch mit den anderen Zentren und externen Partnern.

Die wissenschaftliche Aufgabe der Bernstein-Zentren für Computational Neuroscience ist die systematische Erforschung der neuronalen Grundlagen kognitiver Prozesse, von der Verarbeitung komplexer Sinnesreize über Lernvorgänge und den Abruf gespeicherter Information bis zur Planung und präzisen Koordination verhaltensrelevanter Bewegungsmuster. Den Schwerpunkt der durchzuführenden Untersuchungen bildet die Entschlüsselung der Wechselwirkung von neuronaler Dynamik und Informationsverarbeitung auf der Ebene einzelner Neurone, lokaler Netzwerke und weiträumiger neuronaler Systeme. Dabei wird sich jedes einzelne Zentrum schwerpunktartig einer übergeordneten Fragestellung widmen:

- Berlin: Echtzeitfähigkeit trotz neuronaler Variabilität
- Freiburg: Neuronale Dynamik
- Göttingen: Adaptive Neuronale Systeme
- München: Neuronale Repräsentation von Raum-Zeit

Im Mittelpunkt des Forschungsansatzes der einzelnen Bernstein-Zentren steht die Bear-

beitung folgender, teilweise paralleler wie ineinandergreifender Schritte:

- die Analyse der komplexen neuronalen Daten
- die Modellierung der Dynamik neuronaler Systeme
- die Modellierung neuronaler Informationsverarbeitung (von der Codierung sensorischer Reize, Speicherung, Lernen und Gedächtnis, Planung bis zur Bewegungssteuerung)
- die Theoriebildung zur Funktion neuronaler Systeme
- die Modellierung von Verhaltenskontext und neuronaler Anpassung

Diese Arbeiten sollen nun in einem interdisziplinären Ansatz unter Beteiligung experimenteller und theoretischer Arbeitsgruppen angegangen werden. Die Integration von theoretisch arbeitenden Nachwuchswissenschaftlern (vor allem Postdocs) in experimentelle Arbeitsgruppen erscheint dabei besonders erfolgversprechend. Darüber hinaus sind die Projekte zukunftsweisend angelegt und ihre Ergebnisse werden Anknüpfungspunkte für anwendungsorientierte Fachdisziplinen eröffnen. Für die Integration der Bernstein-Zentren in das angestrebte nationale Netzwerk ist ein effizienter Austausch von experimentellen Daten, Analysemethoden, Computermodellen und theoretischen Ansätzen zu gewährleisten. Hierbei werden aufeinander abgestimmte Software-Entwicklungen und Maßnahmen zum Datenmanagement von besonderer Bedeutung sein. Die Umsetzung der von der OECD aufgestellten neuroinformatischen Standards wird erwartet. Es ist vorgesehen, dass eines der Bernstein-Zentren als Nationaler Knotenpunkt des von der OECD geplanten „International Neuroinformatics Coordinating Facility“ fungiert.

Folgende Anforderungen waren von besonderer Bedeutung für die Auswahl als Bernstein-Zentrum für Computational Neuroscience:

- das Vorliegen ausgeprägter experimenteller und theoretischer Expertise
- bereits bestehende Strukturen zur Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses
- Zusage der beteiligten Einrichtungen, nach Auslaufen der Anschubfinanzierung durch das BMBF die Kontinuität des Zentrums sicherzustellen. Dies betrifft insbesondere die neu eingerichteten Professuren.
- Zusage der beteiligten Universitäten, Computational Neuroscience in die Lehre aufzunehmen.

Mit dem Ziel, die intensive Kommunikation zwischen den Bernstein-Zentren und ihre enge Vernetzung zu sichern, werden sich die Zentren in jährlichen Workshops und Statusseminaren über die laufenden Forschungsaktivitäten und deren Ergebnisse austauschen. Die deutsche Forschungslandschaft soll dabei aktiv miteinbezogen werden, um einen möglichst breiten und erfolgreich Austausch – auch über das eigentliche Netzwerk hinweg – zu erzielen. Weitere Beiträge zur Vernetzung bilden Gastaufenthalte, vor allem auf der Ebene von Studenten und Nachwuchswissenschaftlern aus dem In- und Ausland, sowie der Daten- und Methodenaustausch. Projektbezogene Kooperationen mit Gruppen außerhalb der Zentren dienen dem Wissenstransfer über das Netzwerk hinweg.

Für die Einrichtung eines Bernstein-Zentrums wird unter Einbeziehung der am Standort vorliegenden Forschungskapazität eine Anschubfinanzierung von zunächst fünf Jahren zur Verfügung gestellt. Für den Förderzeitraum können aus dieser Anschubfinanzierung neben Stellen für Nachwuchswissenschaftler (Doktoranden und Postdoktoranden) vor allem Professuren im Bereich Computational Neuroscience gefördert werden, die durch Kommissionen besetzt werden, an denen auch internationale Experten beteiligt sind. Die Ausrichtung dieser Professuren sollte sich direkt auf die lokalen Forschungsschwerpunkte beziehen und kann experimentelle Ansätze beinhalten. In den vier Zentren sind folgende Professuren vorgesehen:

- Berlin: W2-Professur für Modellierung kognitive Prozesse
 W3-Professur für Systemneurobiologie und Neural Computation
 W2-Professur für Theorie und Analyse weiträumiger Hirnsignale
- Freiburg: W3-Professur für Computational Neuroscience
- Göttingen: W3-Professur für Computational Neuroscience
- München: W2-Professur für Computational Neuroscience – Systemneurobiologie
 W2-Professur für Computational Neuroscience – Bioanaloge Informationsverarbeitung

Ergänzend zu den genannten Professuren werden an verschiedenen Zentren zusätzliche, zeitlich befristete Professuren im Bereich Computational Neuroscience eingerichtet.

Mit der Fördermaßnahme „Nationales Netzwerk Computational Neuroscience“ wird in der Verbindung von Theorie, Experiment und Klinik ein zentrales Element der Leitvision „Das Denken verstehen“ (siehe www.futur.de) aufgegriffen und die bereits bestehenden BMBF-Förderaktivitäten „Zentren für Bildgebung in den klinischen Neurowissenschaften“ und „Systeme des Lebens – Systembiologie“ ergänzt. Darüber hinaus schafft die Fördermaßnahme wichtige Grundlagen für die im Rahmen dieser Leitvision geplanten Aktivitäten im Bereich der Informationstechnologie, der Neuroprothetik, der Kognitiven Neurowissenschaften und der Lernforschung.

Weitere Informationen über die BMBF-Initiative erhalten Sie auf www.bernsteinzentren.de beziehungsweise über die Koordinatoren der vier Zentren:

BCCN Berlin (www.bccn-berlin.de)
Prof. Dr. Andreas V.M. Herz
 Humboldt-Universität zu Berlin,
 Institut für Biologie
 Invalidenstraße 42, D-10115 Berlin
a.herz@biologie.hu-berlin.de

BCCN Freiburg (www.bccn-freiburg.de)
Prof. Dr. Ad Aertsen
 Albert-Ludwig-Universität Freiburg,
 Institut für Biologie III
 Schänzlestraße 1, D-79104 Freiburg
aertsen@biologie.uni-freiburg.de

BCCN Göttingen (www.bccn-goettingen.de)
Prof. Dr. Theo Geisel
 Max-Planck-Institut für
 Strömungsforschung,
 Abteilung für Nichtlineare Dynamik
 Bunsenstraße 10, D-37073 Göttingen
geisel@gwdg.de

BCCN München (www.bccn-munich.de)
Prof. Dr. Ulrich Büttner
 Ludwig-Maximilians-Universität,
 Neurologische Klinik
 Marchioninistraße 15, D-81377 München
ubuettner@nefo.med.uni-muenchen.de

Korrespondenzadresse

Dr. Christiane Buchholz
 Bundesministerium für Bildung und
 Forschung
 Hannoversche Str. 28 - 30
 10115 Berlin
 Tel.: 01888 575110
Christiane.Buchholz@bmbf.bund.de



GK-VORSTELLUNG

Interdisziplinäre Ansätze in den zellulären Neurowissenschaften

Interdisziplinäre Methoden und Tandem-Betreuung der Kollegiaten - Zur Einrichtung des Graduiertenkollegs „InterNeuro“ an der Universität Leipzig (www.interneuro.de)

Andreas Reichenbach

Im April 2005 wird an der Universität Leipzig das von der DFG geförderte Graduiertenkolleg „InterNeuro“ (GRK 1097) seine Arbeit aufnehmen. In diesem Kolleg haben sich Mediziner, Biologen, Physiker und Mathematiker zusammengeschlossen, um aktuelle Fragen der zellulären Neurowissenschaften mit neuartigen Methoden- und Ideenkombinationen zu verfolgen. Kristallisationspunkt des Kollegs war die grundsätzliche Erkenntnis, dass wissenschaftliche Fragen - unabhängig davon, wie bedeutsam sie aus beispielsweise klinischer Sicht sein mögen - nur dann bearbeitet werden können, wenn eine geeignete Methodik dafür zur Verfügung steht. Eine tiefe Kenntnislücke klafft bisher beispielsweise in Hinblick auf die mechanischen Eigenschaften des Nervengewebes. So weiß man praktisch nichts darüber, wie ein Nerv die embryonal etablierte Verbindung zum Zielorgan im wachsenden Organismus aufrechterhält und dabei seine Länge vertausendfachen kann (und das, obwohl z.B. der Verlauf der *Cauda equina* innerhalb der adulten Wirbelsäule noch die mechanischen Kräfte erahnen lässt, die das ungleiche Wachstum der Gewebe jahrelang auf die Nerven ausgeübt haben muss). In jüngster Zeit sind moderne physikalische Technologien entwickelt worden, mit deren Hilfe die lange vernachlässigten Probleme der „Neuro-Mechanik“ endlich untersucht werden können (Optical Stretcher u.a. Laser-Technologien). In ähnlicher Weise besteht seit vielen Jahren ein dringendes Interesse an der subzellulären Verteilung von Ionen und Spurenelementen im Nervengewebe, dessen Aktivität, Differenzierung und sogar Überleben von diesen Parametern abhängig sind. Auch hier bietet der jetzt mögliche Einsatz von Hochenergie-Ionen-Nanosonden an Hirnschnitten erstmals die Gelegenheit, wesentliche Kenntnislücken zu schließen. Als weitere neurowissenschaftliche Probleme, deren

Lösung den Einsatz innovativer Technologien erfordert, seien hier das Monitoring von synaptischer Plastizität (Multiphoton-Mikroskopie) und die Untersuchung der Lichttransmission durch die Zellen der Netzhaut (Laser-Technologien) aufgeführt. Auch in der angewandten Mathematik und theoretischen Physik sind in den letzten Jahren durch die Anforderungen komplexer und vielskaliger Phänomene in den Naturwissenschaften neuartige Lösungswege gefunden worden, die jetzt zur Modellierung biophysikalisch-neurowissenschaftlicher Probleme genutzt werden können. Das beantragte Kolleg greift diese neuen Technologien auf und fokussiert sie auf mehrere Fragestellungen:

1. Pathophysiologie des Makula-Ödems
2. Entwicklungsmechanik der Fovea centralis
3. Retinale Angiogenese: Diabetische Retinopathie
4. Räumlich-zeitliche Strukturbildung retinaler Sphäroide
5. Lichtleitereigenschaften von Netzhautzellen
6. GDNF-abhängige Photorezeptor-Reifung
7. Aktive Biomechanik der Growth Cone-Bewegung
8. Ortsaufgelöster Spurenelement-Nachweis im ZNS
9. Passive und aktive Mechanik der Neurodegeneration
10. Molekulare Pathophysiologie der zentralen Osmoregulation
11. Regulation der IP_3 -Signalkaskade durch Calbindin D28k
12. Neuronale Ca^{2+} -Signale *in vitro* und *in silico*
13. GABAerge und glycinerge Inhibition im auditorischen Hirnstamm
14. Exzitation und Inhibition im auditorischen Hirnstamm



Insgesamt elf Arbeitsgruppen aus Instituten und Kliniken der Medizinischen Fakultät sowie Instituten der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie und der Fakultät für Physik und Geowissenschaften der Universität Leipzig sowie aus dem Leipziger Max-Planck-Institut für Mathematik in den Naturwissenschaften halten dazu eine Reihe von hochspezialisierten Forschungstechnologien bereit. Dazu gehören unter anderem Lasertechnologien wie Optical Stretcher und konfokale sowie Multiphoton-Lasermikroskopie, biophysikalische Methoden wie Fluoreszenzlebenszeit (FLIM) - und Fluoreszenzerholungszeitmessungen (FRAP), Hochenergie-Ionen-Nanosonde, Bioreaktoren und Atomic Force Microscopy (AFM), biochemische Methoden wie Microarray-Analyse und AlphaScreen-Technologie, aber auch hochtechnologisierte medizinische Verfahren wie die Netzhaut-Mikrochirurgie und die optische Kohärenztomographie (OCT) sowie mathematische Methoden zur Beschreibung komplexer biologischer Phänomene.

Für die 14 Doktoranden und den Postdoktoranden wird damit eine Ausbildung in der zukunftsorientierten neurowissenschaftlichen Forschung sowie in der zunehmend wichtiger werdenden interdisziplinären Kommunikation und Kooperation angeboten. Dieses Angebot ist Chance und Herausforderung zugleich - immerhin ist die Arbeit in Grenzbereichen zwischen den etablierten Wissenschaftsdisziplinen für die meisten Absolventen ungewohnt. Um den Einstieg zu erleichtern, wird jeder Stipendiat von zwei Hochschullehrern gemeinsam angeleitet. Diese Tandem-Betreuung (in der Regel durch einen Lebens- und einen Naturwissenschaftler) garantiert die Anwendung der zur Beantwortung der jeweiligen Frage erforderlichen spezialisierten Methodik und schafft zugleich ein Umfeld, in dem die Stipendiaten sich schnell zurechtfinden und etablieren können. Ein interdisziplinäres Vorlesungs- und Kursprogramm unterstützt zusätzlich den Integrationsprozess und hilft, anfangs vorhandene Lücken auf ausbildungsfernen Gebieten schnell zu schließen.

Als eine Spezialität des Kollegs werden darüber hinaus Seminare organisiert, die sich mit allgemein bedeutsamen Fragen im gegenwärtigen Wissenschaftsbetrieb beschäftigen. Mit Gastdozenten aus Wissenschaft, (Wissenschafts-) Politik und Wirtschaft werden Problemkreise wie wissenschaftliche Qualitätssicherung und Integrität, wissenschaftlich-experimentelle Ethik sowie rechtliche und ökonomische Aspekte in der Forschung diskutiert. Die wissenschaftliche Kommunikation im Fachgebiet und mit den öffentlichen Medien wird besprochen und in Kursen geübt; schließlich wird auch die wissenschaftliche Lebenslauf-Planung Gegenstand von Seminaren sein.

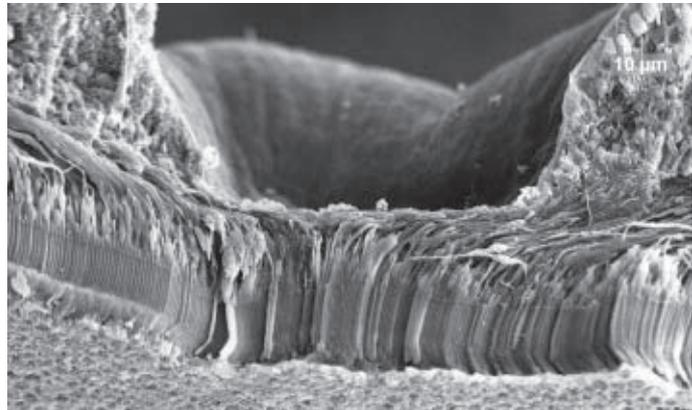
In jedem der beiden Forschungsschwerpunkte des Kollegs (peripheres visuelles Perzeptionsorgan Retina als „vorgelagertes Hirn-Modell“ und zentrale, vorwiegend akustische Informationsverarbeitungssysteme) reicht die Palette der Fragen von ontogenetischen Differenzierungsmechanismen über die normale adulte Funktion bis zu Pathomechanismen und klinischen Ansätzen. So kooperieren drei auf die Retina-Forschung spezialisierte Arbeitsgruppen (Grundlagenforschung / angewandte Forschung / klinische Forschung) mit einer Arbeitsgruppe aus der Physik und einer Arbeitsgruppe aus der angewandten Mathematik. Dabei werden beispielsweise die außerordentlich komplizierten Mechanismen untersucht, die zur Herausbildung der Fovea centralis führen (Abbildung).

Klinische Relevanz erhält diese Fragestellung unter anderem dadurch, dass sich bei manchen Patienten keine Fovea centralis entwickelt (Fovea-Aplasie bzw. -Hypoplasie mit entsprechender Einschränkung des Sehvermögens) und dass wesentliche epigenetische Mechanismen der Foveogenese in den ersten Lebensjahren wirksam werden und damit möglichen zukünftigen Therapieansätzen zugänglich sind. Im Projekt werden mathematische Modelle eingesetzt, die potentiell relevante Parameter enthalten; so werden einerseits die derzeitigen biologischen Hypothesen prüfbar, andererseits wird deutlich, welche biologischen Daten zur weiteren Ausarbeitung der quantitativen Beschreibung der Vorgänge notwendig sind und also experimentell erhoben werden müssen. Ähnliche interdisziplinäre Strategien werden in allen Forschungsprojekten des Kollegs eingesetzt.

Prof. Dr. Andreas Reichenbach ist Sprecher des Graduiertenkollegs „InterNeuro“. Er leitet die Abteilung für Neurophysiologie am Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung der Universität Leipzig.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andreas Reichenbach
Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung
Universität Leipzig
Jahnallee 59
D-04109 Leipzig
Tel.: + 49 (0) 341 972 5731
Fax: + 49 (0) 341 972 5739
e-mail: reia@medizin.uni-leipzig.de
www.interneuro.de



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der Fovea centralis eines erwachsenen Rhesusaffen. Die Photorezeptorzellen (Zapfen) sind im Zentrum der Fovea dicht gedrängt, aber die (sekundären und tertiären) Neurone der inneren Netzhautschichten sind seitlich verlagert, so dass in der Bildmitte die Grube („Fovea“) entsteht. Aufnahme: Dr. J. Kacza, Veterinär-Anatomisches Institut der Universität Leipzig.

STELLENMARKT

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität



Am **Institut für Klinische Neurobiologie der Universität Würzburg** sind im Rahmen zweier Forschungsprojekte ab 01.03.2005 zwei Stellen für

Postdocs (Neurobiologie)

befristet zunächst auf bis zu 3 Jahren zu besetzen. Eine Weiterbeschäftigung über diesen Zeitraum hinaus ist bei positiver Begutachtung der Projekte möglich, so dass beide Projekte für eine Habilitation geeignet sind, wenn entsprechende Voraussetzungen vorliegen. Im Rahmen der Projekte sollen die molekularen Grundlagen der spinalen Muskelatrophie aufgeklärt werden. Unser Ziel ist es, durch biochemische und zellbiologische Analysen an isolierten Motoneuronen sowie an Motoneuronen, die aus ES Zellen differenziert werden, die Auswirkungen von Störungen im axonalen β -Aktin mRNA Transport und der lokalen β -Aktin mRNA auf Axonwachstum und die Funktion der neuromuskulären Endplatte zu untersuchen (Rossoll et al., *J. Cell Biol.* **163**, 801-812, 2003; Jablonka and Sendtner, *J. Neurobiol.* **58**, 272-286, 2004).

Die Bezahlung erfolgt nach BAT. Einstellungsvoraussetzungen sind ein abgeschlossenes Studium der Biochemie, Biologie oder Medizin; Vorerfahrungen in molekular- und zellbiologischen Techniken sind erwünscht. Schwerbehinderte Bewerber werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Bewerbungen mit den üblichen Unterlagen sind zu richten an:

Herrn Professor Dr. Michael Sendtner
Institut für Klinische Neurobiologie
Josef-Schneider-Str. 11 • 97080 Würzburg
e-mail: sendtner@mail.uni-wuerzburg.de

<http://www.fens.org>

5th FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE

July 8-12, 2006

Austria Center Vienna

Call for Symposia

Organized by the
Federation of European
Neuroscience Societies | FENS

Hosted by
Austrian Neuroscience Association | ANA
German Neuroscience Society | NWG

Call for Symposia

The Forum Program Committee will establish the scientific program of the FENS Forum 2006 on the basis of the proposals from European scientists from all areas of neuroscience research. Instructions and application forms for symposia can be obtained from

<http://forum.fens.org/2006>

Deadline for Submission: February 28, 2005

Vienna | Austria



Alzheimer Forschung Initiative e.V. fördert Forschungsprojekte mit rund 300.000 €

Die Alzheimer Forschung Initiative e.V. (AFI) stellt in diesem Jahr 299.000 € für sieben richtungsweisende Forschungsprojekte bereit, die zur Aufklärung der für Alzheimer typischen Veränderungen in Gehirn dienen und eine Weichenstellung für mögliche therapeutische Interventionen bieten. Drei der Zuwendungsempfänger sind Mitglieder der Gesellschaft: Dr. Carsten Culmsee, Prof. Dr. Thomas Ohm und Dr. Thomas Bayer.

Dr. Karina Reiß, Universität Kiel in Zusammenarbeit mit Dr. Diana Dominguez, Universität Leuven, und Privatdozent **Dr. Carsten Culmsee**, Universität München, untersuchen, ob Nervenzellen durch gezielte Hemmung von Sekretasen geschützt werden können. Sekretasen sind Enzyme, die das Alzheimer-typische β -Amyloid aus dem Amyloid-Vorläuferprotein (APP) ausschneiden. Über die Rolle der Sekretasen im Stoffwechsel des Gehirns ist noch zu wenig bekannt, um zu entscheiden ob ihre Aktivität gehemmt werden kann. Reiß erhält 39.000 € für ein Jahr, die Arbeit von Dominguez wird von der belgischen Schwesterorganisation International Alzheimer's Research Foundation unterstützt.

Das Projekt von Culmsee wird mit 50.000 € für zwei Jahre gefördert.

Je 50.000 € für zwei Jahre erhalten Dr. Björn Kuhla, Universität Leipzig und **Prof. Dr. Thomas Ohm**, Charité Berlin. Ohm untersucht den Einfluss von Statinen, cholesterinsenkenden Medikamenten, auf Neuronen. Kuhla widmet sich der Aufklärung von entzündlichen Prozessen, die bei der Alzheimer-Krankheit auftreten. Beide Forscher hoffen, dass mit bereits erhältlichen Medikamenten in den Krankheitsverlauf eingegriffen werden kann, was eine rasche Hilfe für die Betroffenen bedeuten würde.

Zwei deutsch-niederländische Projekte arbeiten an neuen transgenen Mauslinien, die als Modelle zu Erforschung der Veränderungen im Alzheimer-Gehirn dienen können. Bisherige Mausmodelle erlauben nur eine begrenzte Vergleichbarkeit mit der Alzheimer-Krankheit. Privatdozent **Dr. Thomas Bayer**, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar arbeitet mit Privatdozent Dr. Christoph Schmitz, Maastricht Universität zusammen.

In 2004 wurden bei der AFI 32 Forschungsprojekte eingereicht. Sie wurden

durch international anerkannte Alzheimer-Experten begutachtet. Der wissenschaftliche Beirat der AFI unter Vorsitz von Prof. Dr. med. Konrad Maurer, Frankfurt, traf seine Auswahl aufgrund der Gutachten und nach eingehender Diskussion über den wissenschaftlichen Wert und den Beitrag, den das Projekt zum besseren Verständnis der Alzheimer-Krankheit leistet. Alle ausgezeichneten Wissenschaftler weisen Erfahrungen auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung vor.

Die Alzheimer Forschung Initiative e.V. ist ein gemeinnütziger Verein. Er finanziert sich ausschließlich aus Spendengeldern von Privatpersonen. Bereits seit 1996 unterstützt die AFI zukunftssträchtige Forschungsvorhaben und stellt Fördermittel für die Alzheimer-Forschung zur Verfügung. Insgesamt hat die AFI für 47 Forschungsprojekte rund 2,4 Millionen € an Spendengeldern bereitgestellt.

Kurzfassungen der geförderten Projekte sind unter <http://77www.alzheimer-forschung.de/web/presse/start.htm> verfügbar.

Korrespondenzadresse

Dr. Ellen Wiese
Alzheimer Forschung Initiative e.V.
Telefon: 0211/ 86 20 66 21
Telefax: 0211/ 86 20 66 11
e-mail: e.wiese@alzheimer-forschung.de

Neuausrichtung des Förderinstruments „Schwerpunktprogramme“

Der Hauptausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hat in seiner letzten Sitzung eine inhaltliche und programmatische Neuausrichtung des Förderinstruments „Schwerpunktprogramme“ beschlossen.

Die Neuausrichtung bezieht sich insbesondere auf die Definition von Programmzielen für den Einrichtungsantrag sowie auf die maßgebliche Beteiligung der vor einem Jahr neu gewählten Fachkollegien der DFG an dem Auswahlprozess.

Schwerpunktprogramme sollen durch die koordinierte, ortsverteilte Förderung wichtiger neuer Themen spürbare Impulse zur Weiterentwicklung der Forschung geben. Zentral für die zukünftig im Rahmen des Schwerpunktprogramms vorzulegenden Einrichtungsanträge wird daher die *Netzwerkbildung* sein. Das bedeutet, es werden vorrangig nur

zu solchen Themen Schwerpunktprogramme eingerichtet, von denen durch eine deutschlandweite Vernetzung ein besonderer Schub erwartet wird. Weitere Programmziele sind die Bearbeitung von neu entstehenden oder an Bedeutung gewinnenden Forschungsfeldern, so genannte „emerging fields“, sowie eine interdisziplinäre Ausrichtung der Forschungsthematik.

Weiterhin wurde die Gestaltung der programmspezifischen Berichte neu geregelt sowie die Tätigkeit des Koordinators detaillierter beschrieben.

Die Einzelheiten der Neuausrichtung des Schwerpunktprogramms sind dem neu erstellten DFG-Merkblatt „Schwerpunktprogramme“ zu entnehmen, das auf der Homepage der DFG, www.dfg.de, unter „Förderung/Formulare und Merkblätter“ abrufbar ist.

Preis für Hörforschung

Die NRJ Foundation vergibt jährlich einen mit 100.000 Euro dotierten Forschungspreis für medizinische Forschung, vor allem im Bereich der Neurowissenschaft. Der Preis wird einer Einzelperson oder einer Forschergruppe an einer öffentlichen oder privaten Einrichtung zuerkannt. Das Thema für 2005 ist „Physiology and pathology of the inner ear“.

Bewerber müssen ein unter www.institut-de-france.fr/actualites erhältliches Formblatt ausdrucken und diese mit den geforderten Unterlagen einsenden.

Bewerbungsschluss ist der 15. Februar 2005

*Bureau des Fondations, Secretariat of the NRJ Foundation, Institut de France
23, quai de Conti, 75006 Paris, France
Tel.: +33 1 44 41 43 35, Fax: +33 1 44 41 44 30
e-mail: fondations@institut-de-france.fr*



Das weltweit größte alphabetische Nachschlagewerk zur Biologie!

Nur noch bis zum 28.02.2005 sparen Sie mit dem günstigen Subskriptionspreis € 375,-!!

Lexikon der Biologie

Mit 15 Bänden ist das *Lexikon der Biologie* das weltweit größte alphabetische Nachschlagewerk zur Biologie. In über 72.000 Artikeln bietet es eine umfassende Orientierung und präzise Informationen zu allen Teildisziplinen der Biowissenschaften. 57 enzyklopädische Artikel zu speziell ausgewählten, aktuellen Themen der Biologie, 500 größtenteils mehrfarbige Bildtafeln und ca. 2000 Tabellen unterstreichen die Qualität des Lexikons als einem ebenso inhaltlich anspruchsvollen wie visuell ansprechenden Nachschlagewerk. Ständige Recherchen im Internet und in weltweit führenden Wissenschaftszeitschriften wie "Nature", "Science" und "Lancet" tragen dazu bei, dass nicht nur Lehrbuchwissen, sondern auch aktuellste Forschungsergebnisse vermittelt werden.

14 Alphabetbände plus Registerband, ca. 480 Seiten pro Band, geb., im Schuber, verfasst von über 200 namhaften Autoren, ca. 72.000 Artikel und über 400.000 Verweise, ca. 10.000 Abbildungen und 500 größtenteils mehrfarbige Bildtafeln, 1.000 biographische Artikel über bedeutende Forscher, 57 vertiefende enzyklopädische Artikel zu aktuellen Themen u. v. m.



„Ein wirklich erfreuliches Ereignis: Die Neu-Edition des *Lexikon der Biologie* wird seinen von Redaktion, Fachberatern und Autoren hochgesteckten Zielen 100-prozentig gerecht! Gratulation!“

Robert Huber

Prof. Dr. Robert Huber
Nobelpreisträger für Chemie



Nutzen Sie den günstigen Subskriptionspreis und sparen Sie € 375,- !!

■ **Gesamtausgabe Buch:**
Bis zum 28.02.05 zum Subskriptionspreis von insgesamt € 1.860,- (danach: € 2.235,-)
ISBN 3-8274-0320-0
Registerband erscheint Oktober 2004

■ **Gesamtausgabe CD-ROM:**
Bis zum 28.02.05 zum Subskriptionspreis von insgesamt € 1.860,- (danach: € 2.235,-)
ISBN 3-8274-0342-1
Register-CD-ROM erscheint Februar 2005

■ **Gesamtausgabe Buch + CD-ROM:**
Bis zum 28.02.05 zum Subskriptionspreis von insgesamt € 2.790,- (danach: € 3.352,50)
ISBN 3-8274-0341-3
Reg.-Bd. erscheint Okt. 2004 / Reg.-CD-ROM Febr. 2005

Jetzt wieder komplett: die weltweit umfassendste alphabetische Enzyklopädie des Lebens!



Geschafft! Projektleiter Rolf Sauermost und Redakteurin Doris Freudig freuen sich über den erfolgreichen Abschluss des Lexikon-Großprojekts

Nach über sieben Jahren engagierter Planungs- und Redaktionstätigkeit in Zusammenarbeit mit sechs Fachberatern und über 200 Autoren kann die Lexikon-Redaktion zu Recht stolz sein über die Vollendung der mit 15 Bänden weltweit umfassendsten alphabetischen Enzyklopädie zur Biologie.

Ausführliche Informationen zum *Lexikon der Biologie* finden Sie unter www.elsevier.de

- ▶ **Leseproben**
 - ▶ **Interview mit Projektleiter Rolf Sauermost**
 - ▶ **Pressestimmen**
- u. v. m.



Bestellen können Sie ■ telefonisch 07071/935369 ■ per Fax 07071/935393 ■ per Mail: bestellung@elsevier.de

Buchpreise enthalten 7% MwSt., elektronische Produkte 16% MwSt.
Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten (im Inland: € 3,50 pro Lieferung)

Wie funktioniert das Gehirn

Besprochen von Meino Gibson, MDC, Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin

Das vorliegende Buch wurde von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) im Rahmen des Projektes „Lernwissenschaften und Gehirnforschung“ veröffentlicht. Das Ziel dieses Projektes bestand darin, eine Zusammenarbeit zwischen Erziehungswissenschaftlern und Gehirnforschern zu einen sowie zwischen Wissenschaftlern und Bildungspolitikern zum anderen ins Leben zu rufen. „Wie funktioniert das Gehirn“ fasst die Ergebnisse dreier Foren, die in New York, Granada und Tokio in den Jahren 2000/2001 abgehalten wurden, zusammen.

Lernen ist in allen Lebensaltern ein wichtiger Aspekt unseres Lebens. Und weil Lernen im Kopf stattfindet, ist dieser lebenslange Prozess für Martin Spitzer, Professor an der Psychiatrischen Klinik in Ulm und Autor vieler populärwissenschaftlicher Veröffentlichungen, der eigentliche Gegenstand der Hirnforschung. Die Einführung in bewährte anschaulicher Form stammt aus seiner Feder. In zehn Thesen zeigt er die Dringlichkeit auf, Gehirnforschung in Überlegungen zur Gestaltung der Lernumgebung einzubeziehen. Mit Lernumgebung meint er neben Schulformen und Lehrplänen auch die Atmosphäre in einer Schule sowie die zwischenmenschlichen Beziehungen zwischen Lehrenden und Lernenden. Seine durch eingängige Beispiele veranschaulichten zehn Thesen orientieren sich an den verschiedenen menschlichen Lebensaltern vom Säugling bis zum alten Menschen und an verschiedenen Lernsituationen.

Pädagogik und Neurowissenschaft sollen in einen Dialog treten, wird in der folgenden Einleitung gefordert. Doch wo soll dabei angesetzt werden? Um einen gemeinsamen Ausgangspunkt zu finden, werden zehn grundlegende Fragen bezüglich des menschlichen Lernprozesses gestellt, etwa nach dem Gleichgewicht von Angeborenem und Anerzogenem, nach der Altersabhängigkeit, nach dem Begriff „Intelligenz“ oder „Motivation“.

Der in drei Kapitel gegliederte Hauptteil geht zunächst den Fragen nach, wer warum lernen soll, was wann gelernt werden soll und wie und wo man am besten lernt. Das 21. Jahrhundert braucht eine „lernende Gesellschaft“, so ist zu lesen, nicht eine

Wissensgesellschaft, denn Wissen und Weisheit sind statische Werte, die unsere sich so rasch verändernden Welt nicht mehr gerecht werden. Bildung als Thema in Politik und Medien hat in der heutigen Gesellschaft einen sehr viel höheren Stellenwert als noch vor 50 Jahren.

Die Entwicklung neuer Technologien wie fMRT oder PET ermöglichen es, das Gehirn beim Arbeiten zu beobachten. Sie werfen ein neues Licht auf alte Fragen über den menschlichen Lernprozess. Den kognitiven Neurowissenschaften und der kognitiven Psychologie fällt hier eine wichtige Rolle zu. Bevor allerdings Neurologen oder Kognitionswissenschaftler mit Pädagogen zusammenarbeiten können, muss eine gemeinsame Sprache gefunden werden.

Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der drei Foren zusammengefasst. Das erste Forum in New York zum Thema Gehirnmechanismen und Lernen in der Kindheit befasste sich vor allem mit dem Konflikt zwischen den Konzepten Plastizität und Periodizität. Mit letzterem ist gemeint, dass, auch wenn das Gehirn sich ein Leben lang verändern kann, es doch sensible Phasen gibt (bestimmte Altersabschnitte), in denen bestimmte Fertigkeiten deutlich besser erworben werden können als in anderen. Beim Granada-Forum stand die Frage im Mittelpunkt, wie die neuen Erkenntnisse der Kognitionswissenschaft in die Lernwissen-

schaften transferiert werden können, sowie die Vorstellung, dass das Gehirn eines jungen Menschen einer „Baustelle“ gleiche. Das dritte Forum in Tokyo beschäftigte sich abschließend mit Lernen im Alter.

Einer kurzen Einführung zur Anatomie und Funktionsweise des menschlichen Gehirns folgt ein Überblick über die verschiedenen in der Neurowissenschaft eingesetzten Methoden zur Erforschung der Funktionsweise des Gehirns. Es werden vor allem nicht-invasive bildgebende Verfahren, aber auch Forschung an nicht-„normalen“ Gehirnen, z.B. nach Läsionen, bei angeborenen Schädigungen etc. angesprochen. Diese Methoden erlauben es der kognitive Neurowissenschaft, gewisse Hypothesen der Lernpsychologie zu erklären und zu verfeinern, Unstimmigkeiten aufzuheben und Orientierungshilfen zu geben. Als Beispiel für das Ineinandergreifen von Neurowissenschaft und Pädagogik wird u. a. die Rechen-spiel-Methode von Dehaene (Preisträger des Boehringer Ingelheim FENS Awards 2002) zur Behebung von Rechenschwäche angeführt. Etwas zu kurz kommt vielleicht der Zusammenhang von Emotionen und Lernen. Tröstlich ist, dass Plastizität inzwischen als der natürliche Zustand des gesunden Gehirns angesehen wird, dem nur geringe altersabhängige Grenzen gesetzt sind. Ein Kapitel über Alzheimer und Altersdepression behandeln einen weiteren Aspekt des Themas „lebenslanges Lernen“.

Da sich kaum ein anderer Wissenschaftszweig so schnell entwickelt wie die Neurowissenschaften, wird vor einer vorschnellen Interpretation der Ergebnisse gewarnt - „Neuromythen“ wie eine falsche Ausle-

6th Meeting of the German Neuroscience Society / 30th Göttingen Neurobiology Conference (February 17 - 20, 2005)

Die Abstracts zur Göttinger Tagung 2005 werden erstmals nicht mehr in gedruckter Form veröffentlicht, sondern auf CD (zum Anschauen: <http://www.neuro.uni-goettingen.de/nbc.php?sel=proceedings>). Diese CD wird als Ergänzung zu Neuroforum herausgegeben und ist somit zitierbar. Alle NWG-Mitglieder und Abonnenten von Neuroforum können sie auf Wunsch kostenlos zugeschickt bekommen.

Bitte fordern Sie CD unter Angabe Ihrer vollständigen postalischen Adresse per eMail bei der NWG-Geschäftsstelle an: gibson@mdc-berlin.de.



Ausblick

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

Muskarinische Azetylcholinrezeptoren und die neuronalen Mechanismen kognitiver Leistungen

Christian Alzheimer und Jürgen Wess

Gliazellen im Gehirn: Neue Eigenschaften und neue Funktionen

Gerald Seifert & Christian Steinhäuser

Das Tor zum Bewusstsein: Neue Aspekte zur Physiologie des Thalamus

Thomas Budde, Sven G. Meuth, Thomas Munsch, Thomas Seidenbecher & Hans-Christian Pape

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./Fax: 030 9406 3133/3819
e-mail: gibson@mdc-berlin.de

Redaktionsgremium:

Matthias Bähr, Göttingen
Cord-Michael Becker, Erlangen
Niels Birbaumer, Tübingen
Tobias Bonhoeffer, Martinsried
Andreas Draguhn, Heidelberg
Ulf Eysel, Bochum
Karl Friedrich Fischbach, Freiburg
Michael Frotscher, Freiburg
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum
Sigismund Huck, Wien
Sigrun Korsching, Köln
Georg W. Kreutzberg, Martinsried
Hans Werner Müller, Düsseldorf
Wolfgang H. Oertel, Marburg
Klaus Pawelzik, Bremen
Hans-Joachim Pflüger, Berlin
Werner J. Schmidt, Tübingen
Petra Störig, Düsseldorf
Hermann Wagner, Aachen
Herbert Zimmermann, Frankfurt/Main

Verlag:

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

Geschäftsführerin:

Angelika Lex

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Hammelbacherstr. 30
69469 Weinheim
Tel.: 06201/29092-0, Fax: 06201/29092-20
e-mail: info@top-ad-online.de

Satz:

polycom Media Service
Brunnenstr. 128, 13355 Berlin
Tel.: 030/26484087, Fax: 030/26484088

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.

gung der Spezialisierung der Hemisphären oder der Erkenntnissen zur Synaptogenese entstehen rasch, nicht selten aufgrund stark vereinfachter Darstellungen in der Populärpresse.

Die angestrebte Synergie von kognitiver Neurowissenschaft und Lernwissenschaft wird inzwischen in drei Forschungsnetzwerke (Lesekompetenz, Mathematikkompetenz und lebenslanges Lernen) in die Tat umgesetzt.

Eine Literaturliste, ein Glossar und ein Namensregister runden die vorliegende Veröffentlichung ab.

Das Buch ist aufgrund seiner allgemeinverständlichen Ausdrucksweise für alle, die sich mit dem Thema Lernen auseinandersetzen wollen oder müssen, als eine Quelle von Denkanstößen zu empfehlen. Wer allerdings konkrete Strategien für Unterricht oder Lernen oder profunde Ergebnisse aus den kognitiven Neurowissenschaften erwartet, wird enttäuscht sein. Es zeigt einen möglichen Weg auf, an dessen Beginn zwei Forschungsrichtungen eine gemeinsame Reise antreten und es bleibt abzuwarten, wohin diese führt.

Wie funktioniert das Gehirn

Hrsg. OECD

Schattauer Verlag Stuttgart, 2005

Taschenbuch, 142 S.

ISBN 3-7945-2369-5

Euro 29,95, CHF 47,90

Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Altmann, Dr. Liselotte (vormals, Düsseldorf)
Barth, Dr.med. Thomas (vormals Dresden)
Bubser, Dr. Michael (vormals Nashville, USA)
Buchholz, Ronald (vormals Düsseldorf)
Franke, Prof. Dr. Christian (vormals München)
Guïberman, Elena (vormals Dortmund)
Hambrecht, Viviane (vormals Tübingen)
Jakob, Dr. Regina (vormals Rochester, USA)
Jatho, Dr. Martin (vormals Frankfurt/Main)
Mihajlovic, Zoran (vormals Kiel)
Neiman, Serguei (vormals Berlin)
Nienaber, Dr. Hermann (vormals Garding)
Ramsauer, Dr. Markus J. (vormals Milano, Italien)

Für Hinweise sind wir dankbar.

Beitrittserklärung:

Hiermit erkläre ich meinen Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.

Eintrag in das Mitgliederverzeichnis:

Name _____

Vorname _____

Titel _____

Dienstadresse

Universität/Institut/Firma _____

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax/eMail _____

Privatadresse

Straße _____

PLZ, Ort _____

Tel./Fax _____

Datum/Unterschrift des neuen Mitglieds

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

Datum/Unterschrift

Ich unterstütze den Antrag auf Beitritt zur Neurowissenschaftlichen Gesellschaft e.V.:

Datum/Unterschrift

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.
Meino Alexandra Gibson
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin
Zelluläre Neurowissenschaften
Robert-Rössle-Straße 10

D-13092 Berlin

Ich optiere für folgende 2 Sektionen:

(bitte ankreuzen)

- Verhaltensneurobiologie
- Zelluläre Neurobiologie
- Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik
- Neuropharmakologie und -toxikologie
- Systemneurobiologie
- Molekulare Neurobiologie
- Klinische Neurowissenschaften
- Computational Neuroscience

Ich bin Student

(Bescheinigung anbei)

ja nein

Jahresbeitrag:

(bitte ankreuzen)

- 50,- €/Jahr ordentliches Mitglied
- 25,- €/Jahr Studenten, Mitglieder im Ruhestand, Arbeitslose

Überweisung:

Bankverbindung: Berliner Bank AG,
Blz: 100 200 00, Kto.-Nr.: 810 505 1800

Einzug über VISA-Kreditkarte:

Einzug über EUROcard:

Kartennummer _____

Exp.Date _____

Betrag _____

Name _____

Unterschrift _____

BANKEINZUGSERMÄCHTIGUNG

Ich ermächtige die Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V. von meinem

Konto Nr. _____

bei der Bank _____

BLZ _____

einmal jährlich den Mitgliedsbeitrag in Höhe von € _____ einzuziehen

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Kontoinhaber _____

Anschrift _____



Verhaltensbeobachtung war noch nie so leicht

interact
research on behaviour

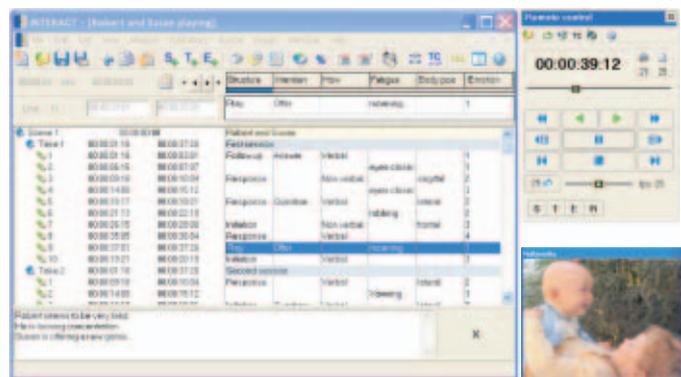
Hanuš Papoušek, M.D., Sc.D.,
Professor für Entwicklungs-Psychobiologie

“Als leistungsfähige Software für die Analyse von Videoaufzeichnungen war INTERACT eine enorme Erleichterung für unsere Forschungsarbeit ...

Aufgrund seiner offenen Struktur und Flexibilität ist INTERACT sehr leicht für eine Vielzahl experimenteller und klinischer Anwendungen einsetzbar.

Integrierte Funktionen, wie die Cohen's Kappa Berechnung, grafische Visualisierungen von Daten und deren Export in statistische Programme, erleichtern wissenschaftliche Anstrengungen, wo immer audiovisuelle Dokumentation notwendig ist.“

**Besuchen Sie uns auf der
30th Neurobiology Conference
17.-20. Feb. 2005 in Göttingen**



Michael Heller, Dr. phil.
Psychologue & Psychothérapeute
Editor of the Flesh of the Soul, Bern: Peter Lang

“Mangold's INTERACT program is the first program I have seen that can be used to manage data on behaviour in a comfortable way, within one's own laboratory.

It has the advantage to allow researchers to do all the data procedures in a way that can be adapted to the requirements of a great variety of research strategies.”

www.behavioural-research.com

Ihre Lösungen für die Verhaltensforschung seit 1991