

JUNI 2005  
XI. JAHRGANG

D 13882 F  
ISSN 0947-0875

2.05

Perspektiven der Hirnforschung



NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
GESELLSCHAFT

# Neuro forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft



*Der Thalamus: Tor zum Bewusstsein und Rhythmusgenerator im Gehirn*

*Gliazellen im Gehirn: Neue Eigenschaften und neue Funktionen*

*Muskarinische Acetylcholinrezeptoren und die neuronalen Mechanismen*

# Sophisticated Life Science Research Instrumentation

## Stereotaxic Systems



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

## Drinking & Feeding



- High-resolution food & liquid consumption data
- For all home cage sizes
- Custom configuration with up to 4 sensors per cage
- Detailed graphical & numerical evaluation

## LabMaster



- Open circuit calorimetry system
- Quantifies energy expenditure & respiratory quotient RER
- Measures food & fluid intake
- Outputs total, ambulatory & fine movements as well as rearing

## Operant Behavior



- Modular Skinner boxes for all standard trials incl. FR, VR, PR, FI, VI, DRH and DRL
- 5-hole-boxes for rats & mice (5-choice serial reaction time task)
- Create your own schedules with the unique program composer!

## Startle Response



- Acoustic, tactile & fear-potentiated startle
- User-defined trial sequences
- Complex PPI designs
- Outputs response latency & amplitude and more ...

Please contact us for other products and details.

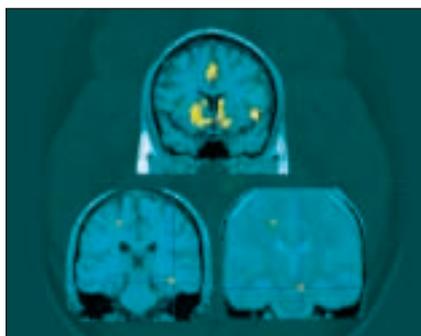
### USA/Canada/Mexico:

TSE Systems, Inc.  
784 S. Poseyville Road  
Midland, Michigan 48640/USA  
Phone: 1-989-698-3067  
Fax: 1-989-698-3068  
Toll-free Phone: 1-866-466-8873 (USA/Canada)  
Toll-free Fax: 1-866-467-8873 (USA/Canada)

### Worldwide:

TSE Systems GmbH  
Siemensstr. 21  
61352 Bad Homburg/Germany  
Phone: +49-(0)6172-789-0  
Fax: +49-(0)6172-789-500  
E-Mail: info@TSE-Systems.com  
Internet: www.TSE-Systems.com





**Zum Titelbild. Belohnungslernen und Gedächtnis – zwei Seiten derselben Medaille? Aufbau eines Belohnungstrials (siehe S.67)**


  
 NEUROWISSENSCHAFTLICHE  
 GESELLSCHAFT

**Vorstand der  
Amtsperiode 2003/2005**

*Präsident:*  
**Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, Bochum**

*Vizepräsident:*  
**Prof. Dr. Mathias Bähr, Göttingen**

*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. Hans-Peter Hartung, Düsseldorf**

*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. Arthur Konnerth, München**

INHALT 43

HAUPTARTIKEL

**Hans-Christian Pape, Sven G. Meuth, Thomas Seidenbecher,  
Thomas Munsch und Thomas Budde** 44  
Der Thalamus: Tor zum Bewusstsein und Rhythmusgenerator im Gehirn

**Gerald Seifert und Christian Steinhäuser** 55  
Gliazellen im Gehirn: Neue Eigenschaften und neue Funktionen

**Christian Alzheimer und Jürgen Wess** 61  
Muskarinische Acetylcholinrezeptoren und die neuronalen  
Mechanismen kognitiver Leistungen

ARTIKEL DES QUARTALS

**Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U.,  
Heinze, H.-J., und Düzel, E.** 67  
Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is  
associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation

INSTITUTSVORSTELLUNG

Lehre und Forschung am Zentrum für Neurowissenschaften Zürich 69

INTERNETVORSTELLUNG

Neues Wissenschaftsportal 71

NACHRICHTEN AUS DER NEUROWISSENSCHAFTLICHEN GESELLSCHAFT

Neues Online Journal für Forschung und Lehre mit Neuen Medien in den  
Neuro- und Kognitionswissenschaften 72  
Nachrichten aus der Volkswagen Stiftung 72  
Protokoll der Mitgliederversammlung am 19. Februar 2005 73  
Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen  
Vorstandsmitglieder stellen sich vor 76  
Preise der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft auf Göttinger  
Jahrestagung verliehen 77

BÜCHER

Pocket Radiologist Gehirn – Die 100 Top-Diagnosen 77

AUSBLICK/IMPRESSUM 78



# Der Thalamus: Tor zum Bewusstsein und Rhythmusgenerator im Gehirn

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

## Zusammenfassung

Die Neurone des Thalamus erfüllen zwei Hauptaufgaben während unterschiedlicher Funktionszustände des Gehirns. Während Phasen der Wachheit und erhöhter Aufmerksamkeit generieren die thalamischen Neurone tonische Folgen von Aktionspotentialen, wodurch die eintreffenden sensorischen Signale von der Peripherie (Auge, Ohr, Haut...) getreu zum Kortex zur Endverarbeitung der Sinnesinformation weitergeleitet werden. Während Phasen des Schlafs generieren dieselben Neurone rhythmisch-oszillatorische Salvenentladungen (Bursts), die im thalamo-kortikalen Netzwerk zeitlich synchronisiert werden, in dieser Form als typische Schlafwellen im Elektroenzephalogramm zu erkennen sind und die drastisch reduzierte sensorische Antwortbereitschaft des Gehirns während dieser Phasen begründen. Diese Aktivitätszustände werden durch Transmitter des aufsteigenden aktivierenden Hirnstammsystems reguliert, die zelluläre und synaptische Mechanismen der Rhythmogenese kontrollieren. Pathophysiologische Alterationen dieser Mechanismen können zu epileptischen Anfällen mit Bewusstseinsverlust (Absenzen) führen. In den vergangenen Jahren wurden Primärprozesse identifiziert, die ein Verständnis thalamo-kortikaler Funktionen auf molekular-zellulärer Ebene ermöglichen und - durch die Einbeziehung experimenteller Epilepsiemodelle - Hinweise auf Mechanismen der Epileptogenese und Anfallsgenerierung geben.

## Abstract

**The thalamus: the gate to consciousness and rhythm generator in the brain.** Neurons in the thalamus fulfill two important tasks during different functional states of the brain. During periods of wakefulness and increased arousal, thalamic neurons generate tonic series of action potentials, thereby enabling the faithful transfer of incoming sensory signals from the periphery (eye, ear, skin...) to the cerebral cortex for final information processing. During periods of sleep, the same thalamic neurons generate burst discharges in a rhythmic-oscillatory fashion, which are synchronized in the thalamo-cortical network, and are represented on the electroencephalogram as typical sleep waves, and explain the dramatic reduction in sensory responsiveness of the brain during these states. These functional activities are regulated through transmitters of the ascending brainstem system, which control the cellular and synaptic mechanisms of rhythmogenesis. Pathophysiological alterations of these mechanisms, in turn, can lead to epileptic seizures associated with reduced consciousness (absence seizures). Major underlying mechanisms have been identified during the last couple of years, providing the basis of an improved understanding of thalamo-cortical functions on a molecular and cellular level, and - through use of experimental epilepsy models - of the mechanisms of epileptogenesis and seizure generation.

**Key words:** thalamus; wake-sleep cycle; absence epilepsy; rhythmogenesis

## Weshalb wird ausgerechnet der Thalamus als Tor zum Bewusstsein bezeichnet?

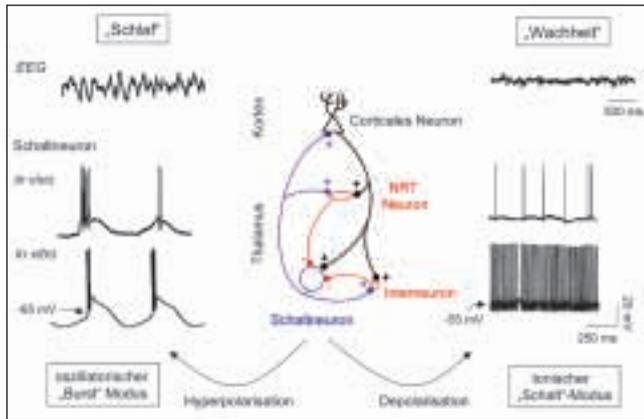
Das Verhältnis unseres Organismus zur Umgebung wird entscheidend von der Fähigkeit des Gehirns bestimmt, unterschiedliche globale Funktionszustände zu generieren. Zwei Zustände, die jedem Leser aus der täglichen Erfahrung bekannt sind, sind die Zustände von Wachheit und Schlaf. Neben

den bekannten Unterschieden im Verhalten sind diese Zustände neurophysiologisch charakterisierbar, zum Beispiel durch das vorherrschende Muster des Elektroenzephalogramms (EEG): eher hochfrequente Muster geringer Amplitude sind typisch für Phasen der Wachheit, eher langsam-rhythmische Muster mit Wellen hoher Amplitude charakterisieren Phasen des Schlafs<sup>1</sup> (Abbildung 1). Klinische Befunde zeigen, dass Schädigungen oder Störungen im Bereich

des Hirnstammes häufig mit schlafähnlichen Zuständen oder Koma verbunden sind. Tatsächlich wird dem Hirnstamm eine wichtige Rolle für die Kontrolle der Schlaf/Wachstadien zuerkannt, deren Aufschlüsselung Ende der 40er Jahre mit den bahnbrechenden Arbeiten der Gruppe um den italienischen Neurophysiologen Giuseppe Moruzzi ihren Anfang nahm (Moruzzi und Magoun 1949). Deren Ergebnisse zeigten unter anderem, dass die elektrische Aktivierung von Neuronen in der *Formatio reticularis* im oberen Hirnstammbereich (benannt nach der netzartigen anatomischen Anordnung der Neurone) eine Weckreaktion auslöst. Aufgrund dieser und nachfolgender konvergierender Ergebnisse aus Grundlagenforschung und Klinik spricht man dem Hirnstamm die Funktion zu, durch aufsteigende, aktivierende Impulse das für den Wachzustand notwendige Aktivitätsniveau des Gehirns aufrechtzuerhalten. Die Axone dieser Neurone erreichen weit verzweigt umfangreiche Gebiete des Vorderhirns, so dass man dieses System als das aufsteigende reticuläre Aktivierungssystem (ARAS) oder - allgemeiner - als das aufsteigende Hirnstammsystem bezeichnet. Ein Zielgebiet ist der Thalamus. Dessen Neurone leiten eintreffende Sinnessignale aus der Peripherie an den cerebralen Kortex zur Endverarbeitung der Sinnesinformation weiter. Mit Hilfe der afferenten Hirnstamm-signale regulieren die Thalamusneurone den Sinnessignalfluss in Abhängigkeit von Wachheit und Schlaf, demzufolge man den Thalamus etwas polemisch auch das Tor zum Bewusstsein nennt (Übersicht in: Steriade und McCarley 1990).

## Wie wird die Funktion des Thalamus bei Wachheit und Schlaf reguliert?

Zur Frage nach den Grundlagen der Funktion des Thalamus sind die Eigenschaften der thalamischen Neurone und ihrer synaptischen Verbindungen im thalamo-kortikalen Netzwerk zu betrachten (Abbildung 1). Eine Hauptpopulation thalamischer Neurone, die sogenannten Schalt- oder Relaisneurone, besitzen Axone, die den cerebralen Kortex erreichen. Über diese Neurone werden nahezu die gesamten Sinnessignale (eine Ausnahme macht das olfaktorische System) von den Orten der Reizaufnahme (Retina des Auges, Cochlea des Innenohres, Dermatome der Haut...) in den cerebralen Kortex weitergeschaltet<sup>2</sup>. Eine wichtige Voraussetzung für diese Schaltfunktion ist die Fähigkeit der Relaisneurone, Folgen von „klassischen“ (Natrium-Kalium-vermittelten) Aktionspotentialen zu generieren, die ohne nennenswerte Frequenzadaptation



**Abb. 1: Aktivitätsmuster im thalamo-kortikalen Netzwerk bei Schlaf und Wachheit.**  
 Das Netzwerkschema (Mitte) verdeutlicht zwei geschlossene synaptische Schaltkreise, die rekurrente Netzwerkoszillationen fördern: a) Axone thalamischer Schaltneurone erreichen den cerebralen Kortex, Axone kortikaler Neurone projizieren zurück in den Thalamus; b) Axonkollaterale thalamischer Schaltneurone und kortikofugaler Neurone innervieren Neurone des Nucleus reticularis thalami, der über GABAerge synaptische Verbindungen rekurrente Hemmung in den Schaltneuronen vermittelt. Darüber hinaus sind lokale Interneurone in die Schaltkreise eingebunden: + exzitatorische Verbindungen; - inhibitorische Verbindungen. Die Originalregistrierungen zeigen Elektroenzephalogramm (EEG) und intrazelluläre Registrierungen der elektrischen Aktivität eines Schaltneurons im Corpus geniculatum laterale pars dorsalis (CGLd, Hauptstation der primären Sehbahn im Thalamus) der Ratte *in vivo* und in einem Schnittpräparat *in vitro*. Hyperpolarisation der Schaltneurone induziert oszillatorische Entladungssalven („Burst“-Modus), die im thalamo-kortikalen Netzwerk synchronisiert werden, in den typischen Schlafwellen des EEG zum Ausdruck kommen und die reduzierte sensorische Antwortbereitschaft während dieser Stadien begründen. Depolarisation induziert tonische Serien von Aktionspotentialen („Schalt“-Modus), die eine getreue Übertragung eintreffender sensorischer Signale zum Kortex während Phasen der Wachheit ermöglichen. Registrierungen im CGLd *in vivo* durch PD Dr. Ali Gorji, Institut für Physiologie I, Universität Münster.

anhalten können und damit eine quasi frequenzgetreue Übertragung der afferenten Sinnessignale ermöglichen (Abbildung 1). Auf der anderen Seite können dieselben Thalamusneurone einen funktionell und mechanistisch ganz anderen Aktivitätszustand einnehmen. Dann produzieren sie Salven von Aktionspotentialen (sogenannte Bursts), die ihrerseits in langsam-rhythmischer Folge spontan immer wieder auftreten. Hier funktionieren die einzelnen Neurone als zelluläre Oszillatoren, die Schrittmacheraktivität besitzen (ähnlich der bekannten Schrittmacherzellen im Herzen). Die Oszillationen der Einzelneurone werden innerhalb des synaptischen Netzwerkes zwischen Thalamus und Kortex synchronisiert. Dazu existieren zwei rückgekoppelte synaptische Hauptsysteme, die rekurrernde oszillatorische Aktivität, Resonanz und zeitliche Synchronisation fördern (Abbildung 1). In einem thalamo-kortiko-thalamischen Arrangement erreichen die Axone der thalamischen Schaltneurone den Kortex, und kortikale Neurone projizieren zurück in die thalamischen Kerngebiete. In einem intrathalamischen Arrangement sind an strategisch günstiger Position zwischen Thalamus und Kortex die Neurone des Nucleus



Innovation. Experience. Performance.

*We do the isolations, You do the science*

## Primary Neuronal Cells from Human, Bovine, Rat and Mouse

### Astrocytes (cryopreserved)

#### NHA- Normal Human Astrocytes

Cat.No. CC-2565 size: >4.000.000 Cells

#### Rat Brain Cortex Astrocytes

Cat.No. R-CXAS-520 size: >4.000.000 Cells

#### Rat Brain Hippocampus Astrocytes

Cat.No. R-HIAS-521 size: >1.000.000 Cells

#### Rat Brain Caudate Putamen Astrocytes

Cat.No. R-CP-AS-522 size: >1.000.000 Cells

#### Rat Brain Cx-Hi-Cp mix astrocytes

Cat.No. R-ASM-530 size: >1.000.000 Cells

### Neuronal cells (cryopreserved)

#### NHNP- Normal Human Neuronal Progenitor Cells

Cat.No. CC-2599 size: >1,2 x 10<sup>6</sup> cells

#### Rat Brain Cortex Neuronal Cells

Cat.No. R-CX-500 size: >4.000.000 Cells

#### Rat Brain Hippocampus Neuronal Cells

Cat.No. R-HI-501 size: >4.000.000 Cells

#### Rat Brain Striatum Neuronal Cells

Cat.No. R-CP-502 size: >4.000.000 Cells

#### Rat Dorsal Root Ganglia Cells

Cat.No. R-DRG-505 size: >200.000 Cells

### Blood Brain Barrier Model

#### bMVEC-B Bovine Microvascular Endothelien Cells

Cat.No. AC-2509 size: 750.000 Cells

#### Contact:

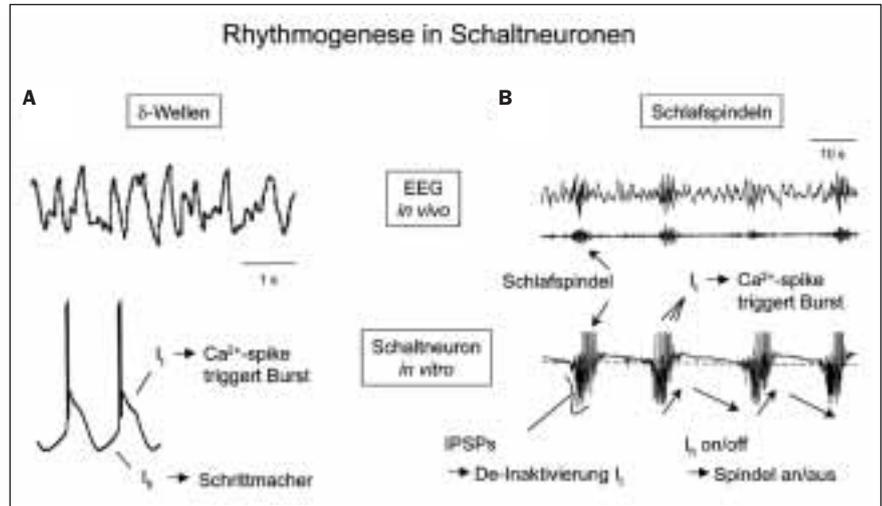
Cambrex Bioscience Verviers  
 Parc Industriel de Petit Rechain  
 B-4800 Verviers  
 Tel : + 49 231 534 62 750 Fax : + 49 231 534 62 751  
[beate.gramsch@cambrex.com](mailto:beate.gramsch@cambrex.com) or [www.cambrex.com](http://www.cambrex.com)



reticularis thalami (NRT) gelegen, die kolateralen Eingang durch thalamo-kortikale und kortiko-thalamische Axone erhalten. Die NRT-Neurone enthalten als Haupttransmitter die  $\gamma$ -Amino-Buttersäure (GABA) und vermitteln rückgerichtet hemmende Wechselwirkungen mit den Relaisneuronen<sup>3</sup>. Wichtige Folgen dieser rückgekoppelten Systeme sind synchronisierte Oszillationen innerhalb des thalamo-kortikalen Netzwerkes. Diese Oszillationen treten vor allem im Schlaf auf und finden ihren elektroenzephalographischen Ausdruck in den langsam-rhythmischen „Schlafwellen“ des EEG. In Abhängigkeit von den schrittmachenden Neuronengruppen und dem Synchronisationsgrad treten Schlafspindeln der frühen (Phase II) und  $\delta$ -Wellen der späten Schlafstadien (Phase III, IV) auf (Abbildung 2). Funktionell wirkt diese „Eigenrhythmik“ der thalamo-kortikalen Schaltkreise wie ein Tiefpassfilter bezüglich der afferenten Signalweiterleitung, wodurch die sensorische Antwortbereitschaft des Gehirns drastisch reduziert ist: das Gehirn schläft.

Zusammengefasst können die thalamischen Neurone zwei Funktionszustände einnehmen, die die Stadien von Wachheit und Schlaf bestimmen: während Phasen der Wachheit und Aufmerksamkeit produzieren die Thalamusneurone tonische Folgen schneller Aktionspotentiale, die eine getreue Weiterschaltung von Sinnessignalen ermöglichen (tonischer Modus oder Schaltmodus) und damit eine wichtige Grundlage für die sensorische Signalverarbeitung bilden; während Phasen des Schlafs generieren dieselben Neurone langsame, rhythmisch-oszillatorische Entladungssalven (oszillatorischer Modus oder Burst-Modus), die eine getreue Signalweiterleitung weitgehend verhindern und die typischen langsamen Schlafwellen im EEG bedingen<sup>4</sup>.

Zur Einstellung dieser beiden Funktionszustände trägt das vorherrschende Membranpotential der Thalamusneurone entscheidend bei. Das Membranruhepotential der Neurone liegt bei etwa  $-65$  mV. Eine Hyperpolarisation auf negativere Werte (Bereich ab etwa  $-75$  mV) führt zu spontanen Oszillationen, während Depolarisation (Bereich ab  $-55$  mV) den oszillatorischen Modus unterbricht und die tonischen Aktionspotentialfolgen des Relaismodus fördert (Abbildung 1). Genau diesen Zusammenhang scheinen die Transmitter des aufsteigenden Hirnstammsystems für die Kontrolle der Aktivitätszustände thalamischer Neurone in den verschiedenen Wach-Schlafstadien zu nutzen, indem sie einerseits die oszillatorischen Mechanismen direkt regulieren und andererseits das Membranpotential der Thalamusneurone



**Abb. 2: Mechanismen der Rhythmogenese in thalamischen Schaltneuronen. (A) Die Wechselwirkung eines  $Ca^{2+}$ -Stroms ( $I_t$ ), der eine Salvenentladung ("Burst") auslöst, mit dem Hyperpolarisations-aktivierten Kationenstrom ( $I_h$ ), der als Schrittmacher fungiert, bewirkt intrinsische Oszillationen, die einen wichtigen Mechanismus der  $\delta$ -Wellen im EEG während des Schlafs darstellen. (B) Wechselwirkungen intrinsischer und synaptischer Mechanismen führen zu Netzwerkoszillationen, hier den Schlafspindeln. Zu beachten ist auch hier die Funktion von  $I_t$  und  $I_h$ , die entsprechend Burst-Aktivität auslösen und die zeitliche Gruppierung der einzelnen Spindeloszillationen bewirken. IPSPs, inhibitorische postsynaptische Potentiale. Intrazelluläre Ableitungen aus einem Schaltneuron des CGLD im Schnittpräparat in vitro, (A nach McCormick und Pape 1990; B nach Lüthi und McCormick 1998).**

kontrollieren. Die relevanten Transmitter der verschiedenen Teilsysteme des aufsteigenden Hirnstammsystems sind Acetylcholin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin (5-HT; Serotonin). Hinzu kommen Histamin und eine Reihe von Neuropeptiden. Grundsätzlich ist die Aktivität der aufsteigenden Hirnstammsysteme bei Wachheit gesteigert, resultierend in einer vermehrten Transmitterfreisetzung, die eine Blockierung der Schrittmachermechanismen und eine verbreitete Depolarisation der Neurone im Thalamus bewirkt. Infolgedessen werden die Oszillationen beendet, und die Thalamusneurone generieren tonische Folgen von Aktionspotentialen (Schaltmodus), womit eine entscheidende Grundlage für eine getreue afferente Signalverarbeitung geschaffen wird. Darüber hinaus können starke sensorische Reize die Oszillationen unterbrechen, indem die reizbedingte Entladungssalve die regelmäßigen Intervalle der Oszillationen unterbricht und dadurch vermutlich über kortikale Schleifen das aufsteigende Hirnstammsystem aktiviert. Die aus dem täglichen Leben bekannten Weckeffekte mit anfänglich noch reduzierter (Unterbrechung der Oszillationen) und zunehmend gesteigerter sensorischer Informationsverarbeitung (Herstellung des Relais-Modus) lassen diese Regulationsprozesse gut nachvollziehen.

In den vergangenen Jahren konnten eine Reihe der Schlüsselmechanismen, die thalamische Funktionen in Abhängigkeit von Wachheit und Schlaf regulieren, aber auch solche Prozesse, die zur pathologischen Entgleisung führen, aufgeklärt werden. Einige sollen im folgenden vorgestellt werden, wobei wir uns bewusst auf relevante Beispiele beschränken. Für detaillierte und umfassende Darstellungen wird der Leser auf eine Reihe ausgezeichneten Übersichtsartikel der jüngeren Zeit verwiesen (Steriade und McCarley 1990; McCormick und Bal 1997; Crunelli und Leresche 2002; Pape et al. 2004).

**Regulation thalamo-kortikaler Relaisneurone: I. Schrittmachermechanismen**

Die rhythmisch-synchronisierte Aktivität des thalamo-kortikalen Systems im Schlaf basiert auf den endogenen (intrinsischen) Oszillationen der thalamischen Neurone, die im synaptischen Netzwerk räumlich-zeitlich synchronisiert werden (Übersicht in McCormick und Bal 1997). Die intrinsischen Oszillationen der thalamischen Neurone wiederum beruhen auf Wechselwirkungen von Ionenströmen der Plasmamembran, die periodische Schwankungen des Membranpotentials produzieren. In Schaltneuronen sind hierbei zwei Ionenströme von besonderer Bedeutung: (i) ein spannungsabhängiger



Kalziumstrom bewirkt eine regenerative Depolarisation niedriger Aktivierungsschwelle, die eine Salve von schnellen Aktionspotentialen (einen sogenannten *Burst*) auslöst (aufgrund der transienten Natur wird der Strom als *T-Typ Ca<sup>2+</sup> Strom* bezeichnet; der Ionenkanal ist aus Untereinheiten der Ca<sub>v</sub>3 Unterfamilie nebst akzessorischer Untereinheiten wahrscheinlich heteromultimer aufgebaut). (ii) ein durch Hyperpolarisation der Membran aktivierter Kationenstrom, I<sub>h</sub>, erzeugt eine langsame Depolarisation in Richtung der Schwelle des T-Typ Kalziummechanismus und wirkt damit als Schrittmacher für die Oszillation (die molekularen Untereinheiten des entsprechenden heteromultimeren Ionenkanals werden HCN genannt, aufgrund ihrer Schaltung durch Hyperpolarisation und ihrer Regulation durch das intrazelluläre zyklische Nukleotidsystem, z.B. zyklisches AdenosinMonoPhosphat cAMP; Exkurs A). Jüngste Ergebnisse zeigen spezifische Unterschiede in der Kombination der Untereinheiten in den verschiedenen Neuronentypen des Thalamus, die Eigenschaften der resultierenden Ionenströme entscheidend beeinflussen. Die Relaisneurone exprimieren fast ausschließlich Ca<sub>v</sub>3.1 im T-Typ Ca<sup>2+</sup> Kanal. Der HCN-Kanal ist HCN2 und HCN4 dominiert, wobei allerdings die HCN1 Untereinheit die cAMP-Empfindlichkeit entscheidend zu bestimmen scheint (siehe unten).

Die endogenen Oszillationen treten besonders im Tiefschlaf auf, in dem sie nach Synchronisation im thalamo-kortikalen Netzwerk als  $\delta$ -Wellen im Elektroenzephalogramm repräsentiert sind (Schlafstadien III, IV; Abbildung 2A). Die Hirnstammtransmitter Noradrenalin (über  $\beta$ -Rezeptoren) und 5-Hydroxytryptamin (5-HT) aktivieren nach Rezeptorbindung in den Relaisneuronen das intrazelluläre Adenylyl-Cyclase/cAMP System, resultierend in einer signifikanten Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration vom Ruhewert bei 40 nM. Die unmittelbare Folge auf zellulärer Ebene ist eine Verschiebung der Spannungsabhängigkeit der HCN-Kanäle zu positiveren Werten, wodurch die Wechselwirkung mit den T-Typ Ca<sup>2+</sup>-Kanälen gestört und die Oszillationen unterbrochen werden (Abbildung 3A). Auf Systemebene werden  $\delta$ -Wellen reduziert und der Übergang zur Wachheit eingeleitet.

Auch die typischen Schlafspindeln der frühen Schlafphasen (Stadium II) scheinen über das cAMP System effektiv kontrollierbar zu sein (Abbildung 2B). Schlafspindeln repräsentieren eine Netzwerkoszillation, bei der die zellulären Oszillatoren in Relaiskernen und im NRT zusammenwirken. Hierbei sind die GABAergen NRT-Neurone in Form von Entladungssalven rhythmisch aktiv und lösen über die rückgerichteten axonalen Verbindungen Folgen von GABA<sub>A</sub> Rezeptor vermittelten hyperpolarisierenden Antworten in Relaisneuronen aus. In diesen wird dadurch der T-Typ Ca<sup>2+</sup>-Strom de-inaktiviert, wodurch Burst-artige Nachentladungen beim Abklingen der synaptischen Antworten entstehen können. Diese Entladungen wiederum erreichen über exzitatorische Axonkollaterale die Neurone im NRT, induzieren deren Salvenaktivität und schließen damit den Zyklus aus kreisenden, an- und abklingenden Entladungssalven. Im EEG sind diese Aktivitäten als die typisch an- und abklingenden Schlafspindeln zu erkennen. Auch hier spielen die HCN-Kanäle in den Relaisneuronen eine wichtige Rolle, indem sie mit den an- und abklingenden hyperpolarisierenden synaptischen Antworten aktiviert und de-aktiviert werden, und dadurch das typische zeitliche Muster von An- und Abklingen der Spindeloszillationen bestimmen (Lüthi und McCormick 1998). Auch hier wirken die Transmitter des aufsteigenden Hirnstammsystems (Noradrenalin, 5-HT) kontrollierend, indem über eine Steigerung der intrazellulären cAMP-Konzentration die Aktivierung der HCN-Kanäle zu positiveren Werten verschoben wird und damit die Spindeloszillationen abklingen (Abbildung 3B).

Zusammengefasst stellt die Regulierbarkeit der HCN-Kanäle durch das intrazelluläre cAMP in thalamo-kortikalen Relaisneuro-

# NOVITEC®



**HiSS Diagnostics GmbH,  
Colombistr. 27, 79098 Freiburg, Germany**

Tel.: +49-761-38949-0

Fax.: +49-761-2020066

e-mail: [rdhess@novitec.org](mailto:rdhess@novitec.org)

web page: [www.novitec.org](http://www.novitec.org) • [www.crpinc.org](http://www.crpinc.org)

contact: Dr. rer. nat. Ralf D. Hess, Tel.: +49-761-38949-21

HiSS Diagnostics GmbH is the authorized distributor for COVANCE Research products (CRP Inc) providing you **discovery tools for neuroscience and neurodegenerative disease research.**

**keywords:** antibodies, mono- or polyclonal directed against:

**proteins of interest in Alzheimer's and Parkinson's disease such as:** Amyloid- $\beta$  (AB various), class III  $\beta$ -tubulin, various neurofilaments NF 60/200, NF66, NF-M, NF-L; NF-H; **Peripherin, Vimentin; Alpha-Internexon; Aph-1** AL/C (245-265); AL/S (92-115); B/C (245-257); B/Loop; PEN-2; BACE 1; IDE; **Synuclein**  $\alpha$ ,  $\alpha/8$ ; 14-3-3; DJ1; **Synapsin; TAU:** 13, 14, 46, pSer199, pSer202, pSer356, pSer396, pSer400, pSer422, pThr205, pThr231; **NMDA:** NR1, NR2A, NR2B, NR2C; GABA<sub>A</sub>:  $\alpha$ 1-Subunit (Sub),  $\alpha$ 2-Sub,  $\alpha$ 4-Sub,  $\alpha$ 6-Sub,  $\beta$ 2/53-Sub,  $\beta$ 2-Sub; **p75 Neurotrophin Receptor; Synaptobrevin; SNAP-25, Synaptophysin; Syntaxin, L1 NCAM; AchRs** MAB35, MAB61, MAB66, MAB73, MAB210, MAB268, MAB270, MAB299, MAB305, MAB306, MAB308, MAB313, MAB319; **Ubiquitin; Neuron Specific Enolase (NSE); Tyrosine Hydroxylase, ...and many more...**

Additionally, we offer **DNA/RNA, protein purification and transformation kits**, see:

[www.LabKit.de](http://www.LabKit.de) **Labkit**

# 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

Telefon: +49 (0) 62 21 / 90 50 50

Telefax: +49 (0) 62 21 / 90 50 590

E-Mail: [europe@finescience.com](mailto:europe@finescience.com)

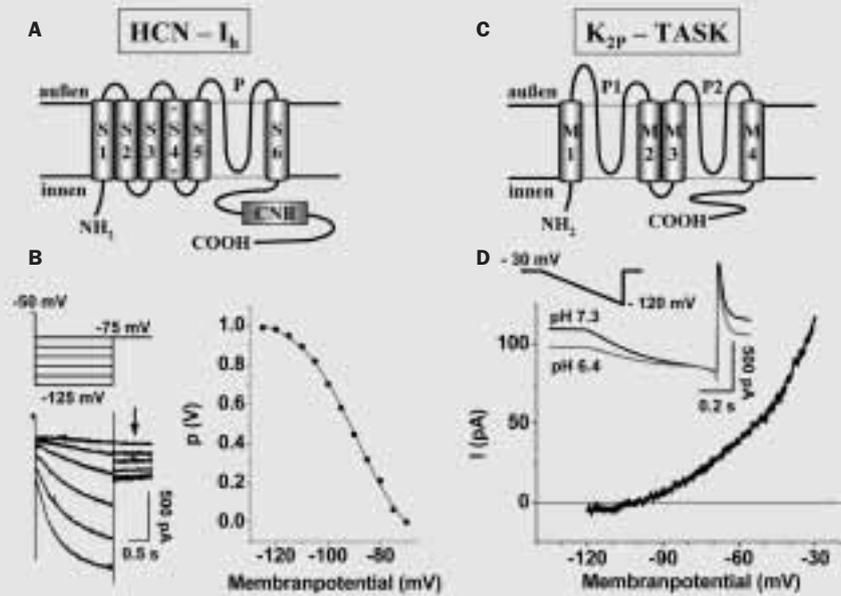
Web: [www.finescience.com](http://www.finescience.com)



## Exkurs A

### HCN und TASK, zwei für Funktion und Regulation thalamischer Neurone wichtige Kanalfamilien

Der Hyperpolarisations-aktivierte Kationenstrom wurde vor über 20 Jahren zunächst in Herz- und dann in Nervenzellen entdeckt und aufgrund seiner interessanten biophysikalischen Eigenschaften als  $I_f$  („*funny*“),  $I_q$  („*queer*“) oder  $I_h$  („*hyperpolarisation-activated*“) bezeichnet (Pape 1996). Dabei werden die dem Strom unterliegenden Kanäle durch die HCN- („*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated*“) Kanalfamilie (HCN1–4) kodiert (Robinson und Siegelbaum 2003). Jede HCN-Untereinheit setzt sich aus sechs Transmembransegmenten zusammen, wobei Segment 4 (S4-Untereinheit) in Analogie zu Depolarisations-aktivierten Kanälen den Spannungssensor darstellt und positiv geladen ist (Abb. Exkurs A.A). Zusätzlich zeigen HCN Kanäle eine Poren-formende Region, die eine Glycin-Tyrosin-Glycin (GYG)-Sequenz enthält, wie sie auch in  $K^+$ -selektiven Kanälen gefunden wird. Außerhalb dieses Motifs variiert die Aminosäuresequenz zwischen HCN- und  $K^+$ -Kanälen, was eine Erklärung dafür sein könnte, dass HCN-Kanäle auch  $Na^+$ -Ionen passieren lassen. Ein weiteres Charakteristikum der HCN-Isoformen ist die 120 Aminosäuren lange Bindungsdomäne für zyklische Nucleotide (CNB; „*cyclic nucleotide-binding domain*“) am Carboxy-terminalen Ende. Diese besteht aus einem C-Linker, der anschließenden  $\beta$ -Region, sowie einer C-Helix und vermittelt die Reaktion der Kanäle gegenüber zyklischen Nucleotiden. Alle vier HCN Isoformen konnten im Gehirn von Säugtieren nachgewiesen werden, wobei eine regional unterschiedliche Expression gefunden wird. Während HCN2 in weiten Bereichen des Gehirns stark exprimiert ist, zeigt HCN3 eine allgemein schwache Expression. Der native Kanal ist für  $Na^+$  und  $K^+$  permeabel und generiert einen Kationenstrom, der bei Hyperpolarisation der Membran z.B. vom Ruhewert ausgehend aktiviert wird (Abb. Exkurs A.B). Die Aktivierung erfolgt spannungsabhängig ab etwa  $-60$  mV und folgt einer langsamen Kinetik. Die Spannungsabhängigkeit wird u.a. durch die Kombination von Untereinheiten bestimmt, wobei die HCN4 Isoform zur außerordentlich langsamen Aktivierung von  $I_h$  in den thalamischen Schaltneuronen beiträgt (Pyramidenzellen der CA1 Region des Hippocampus mit dominierendem HCN1 aktivieren signifikant schneller). Von Bedeutung ist darüber hinaus der Befund aus heterologen Expressionssystemen, dass HCN1 Unter-



**Abb. Exkurs A: Eigenschaften von  $I_h$  / HCN (linke Spalte) und  $K_{2p}$ /TASK (rechte Spalte) Kanälen. (A) Die Membrantopologie einer HCN-Kanaluntereinheit ist gekennzeichnet durch sechs Transmembranregionen und eine Porenschleife (Signatur: 6TM/1P). Vier Untereinheiten bilden einen funktionellen Kanal. (B) Hyperpolarisation der Membran in einem Relaisneuron aktiviert den Strom durch HCN-Kanäle, der als langsamer Einwärtsstrom ( $I_h$ ) zu erkennen ist (Spannungsprotokoll oben, Membranströme unten). Eine Analyse der de-aktivierenden Ströme („tail currents“; markiert durch Pfeil) erlaubt die Konstruktion einer Aktivierungskurve (Diagramm), die die spannungsabhängige Aktivierung von  $I_h$  negativ von  $-60$  mV anzeigt.  $p(V)$  = relative Offenwahrscheinlichkeit beim Membranpotential  $V$ . (C) Die Membrantopologie einer TASK-Kanaluntereinheit ist gekennzeichnet durch vier Transmembranregionen und zwei Porenschleifen (Signatur: 4TM/2P). Zwei Untereinheiten bilden einen funktionellen Kanal. (D) Darstellung der Strom-Spannungs-Beziehung des pH-sensitiven Stroms durch TASK-Kanäle in einem Relaisneuron. Ausgehend von einem Haltepotential bei  $-30$  mV wird die Zellmembran innerhalb von 800 ms rampenförmig auf einen Wert von  $-120$  mV hyperpolarisiert. Der Strom durch TASK-Kanäle wird isoliert, indem die Rampenströme unter Kontrollbedingungen (pH 7.3) und während extrazellulärer Ansäuerung (pH 6.4) subtrahiert werden. Diese Subtraktion ergibt einen auswärtsgerichteten Strom mit einer Polaritätsumkehr beim Kaliumgleichgewichtspotential (um  $-100$  mV).**

einheiten den funktionellen Kanälen eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber intrazellulären zyklischen Nucleotiden aufzwingen (Robinson und Siegelbaum 2003).

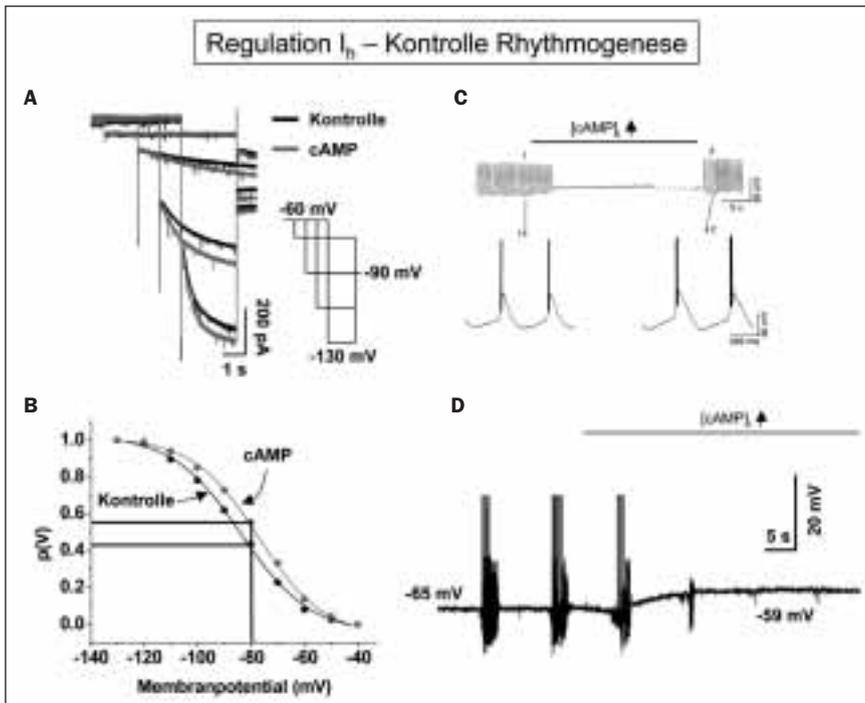
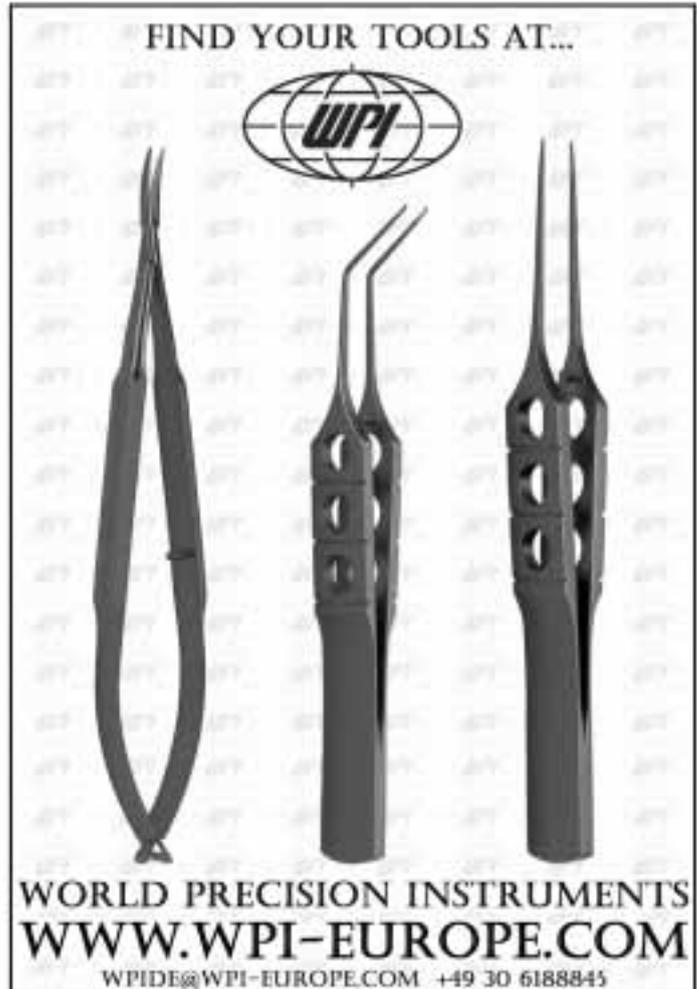
Erst vor einigen Jahren ist eine Genfamilie von  $K^+$ -Kanälen entdeckt worden, deren Mitglieder die charakteristischen Kennzeichen von Leckkanälen (weitgehende Zeit- und Spannungsunabhängigkeit,  $K^+$ -Selektivität) besitzen. Die molekulare Struktur dieser Kanäle unterscheidet sich von allen anderen  $K^+$ -Kanälen, da jede Untereinheit vier Transmembranregionen und zwei porenformende Schleifen (P-Domänen, *P loops*) anstatt einer einzelnen besitzt (Abb. Exkurs A.C) (Übersicht in Karschin 2001). Daher werden diese Kanäle als 2-Porendomänen  $K^+$  ( $K_{2p}$ )-Kanäle bezeichnet. Da die meisten Mitglieder dieser Kanalfamilie eine ständige basale Aktivität zeigen, tragen sie entscheidend zu einem negativen Membranruhepotential, das die

Grundlage für die elektrische Signalverarbeitung in erregbaren Geweben darstellt, bei der Klassifizierung der  $K_{2p}$ -Kanäle von Säugern nach den charakteristischen Eigenschaften der klonierten Kanäle, nach Sequenzhomologien und nach funktionellen Eigenschaften hat zu einer Einteilung in sechs Unterfamilien (TWIK, THIK, TREK, TASK, TALK, TRESK) geführt (Übersicht in Talley et al. 2003). TASK-Kanäle zeichnen sich durch eine Sensitivität gegenüber physiologisch relevanten Veränderungen des extrazellulären pH-Werts aus (Abb. Exkurs A.D). Zu weiteren charakteristischen Eigenschaften der TASK-Kanäle zählen die Blockierung durch das Lokalanästhetikum Bupivacain, die Inhibition nach Aktivierung von Gq-Protein gekoppelten, metabotropen Rezeptoren und die Aktivierung durch das Inhalationsnarkotikum Halothan. Relaisneurone im Thalamus exprimieren TASK1 und TASK3 Untereinheiten.

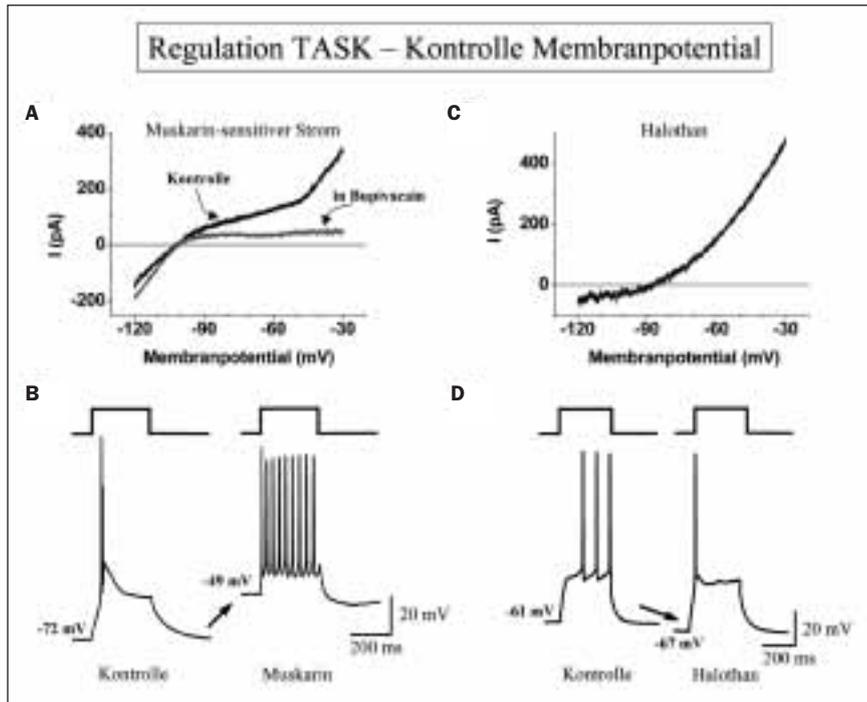
nen einen wichtigen Mechanismus dar, der dem aufsteigenden Hirnstammssystem eine effektive Kontrolle der Oszillationen im thalamo-kortikalen System ermöglicht. Damit wird eine wichtige Voraussetzung für die effiziente sensorische Signalverarbeitung während der Wachheit geschaffen. Es bleibt zu betonen, dass dieser Mechanismus zwar selektiv angelegt ist, allerdings nur einen in einer Reihe von Kontrollmechanismen repräsentiert, die an unterschiedlichen Stellen des neuronalen Netzwerkes in Thalamus und Kortex ansetzen. Ein Kontrollprozess mit vergleichsweise globaler Wirkung nutzt die Abhängigkeit der neuronalen Aktivitätszustände vom Membranpotential. Dieser wird im folgenden beschrieben.

**Regulation thalamo-kortikaler Relaisneurone: II. Mechanismen des Membranruhepotentials**

Frühe Ergebnisse hatten bereits auf die Bedeutung des Membranpotentials für die Einstellung der Aktivitätszustände thalamischer Neurone hingewiesen, insofern, als Hyperpolarisation vom Ruwertwert den oszillatorischen Modus und Depolarisation den Relais-Modus fördern (McCormick und Bal 1997). In der Tat wirken eine Reihe von Transmittern des aufsteigenden Aktivierungssystems (Acetylcholin, Noradrenalin, Histamin) über Rezeptoren, die nach Aktivierung die  $K^+$ -Leitfähigkeit der Membran verringern und dadurch eine Depolarisation in Richtung des Relais-Modus induzieren. Erst in jüngsten Untersuchungen sind die zugrunde liegenden Mechanismen identifiziert worden. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei eine Familie von  $K^+$ -Kanälen, die als Zwei-Poren-Domänen- $K^+$ -Kanäle ( $K_{2p}$ -Kanäle) bezeichnet wird (Exkurs B). Die Benennung resultiert aus der einzigartigen molekularen Konfiguration der funktionellen Kanäle, in der zwei Domänen vereint sind, die eine Ionenpore bilden (in anderen bekannten Ionenkanälen ist eine Porendomäne exprimiert). Zu der Familie der  $K_{2p}$ -Kanäle gehören die pH-sensitiven TASK (TWIK-related Acid-Sensitive  $K^+$ -channels)- Kanäle (Übersicht in Karschin 2001). Aus verschiedenen Zellsystemen ist bekannt,



**Abb. 3: Regulation von  $I_h$  - Kontrolle der Rhythmogenese.** (A) Darstellung von  $I_h$  in einem Schaltneuron (Messungen in der Spannungsklemme) unter Kontrollbedingungen und während erhöhter intrazellulärer Konzentration von cAMP. Bei Membranhyperpolarisation (siehe Spannungsprotokoll) ist  $I_h$  als Einwärtsstrom mit langsamer Aktivierungskinetik erkennbar, dessen Amplitude unter Wirkung von cAMP steigt. (B) Die Aktivierungskurve von  $I_h$  zeigt die spannungsabhängige Aktivierung von  $I_h$  bei Membranpotentialen negativ von etwa -60 mV. Applikation von cAMP führt zu einer Verschiebung der Aktivierungskurve zu positiveren Werten des Membranpotentials und macht dadurch bei einem gegebenen Potential einen erhöhten Anteil von  $I_h$  verfügbar (angedeutet durch die Linien bei -80 mV). Die cAMP-induzierte Modulation von  $I_h$  bewirkt eine reversible Unterbrechung der intrinsischen Oszillationen (C) und der Spindeloszillationen (D). (C nach McCormick und Pape 1990; D nach Lüthi und McCormick 1998).



**Abb. 4: Regulation von TASK – Kontrolle des Membranpotentials.** (A) Darstellung des durch Muskarin inhibierten Stroms in einem Relaisneuron (Messungen in der Spannungsklemme) unter Kontrollbedingungen (schwarze Stromspur) und während der Anwesenheit von Bupivacain (graue Stromspur). Aufgetragen ist die Stromamplitude, die durch ein Rampenprotokoll ermittelt wurde (siehe Abbildungsteil D in Exkurs A), gegen das Membranpotential für den Bereich zwischen  $-30$  und  $-120$  mV. Die auswärts- bzw. einwärtsgerichtete Komponente ist durch TASK-Kanäle bzw. Einwärtsgleichrichterkanäle getragen. Nach Blockierung der TASK-Kanäle bleibt die Einwärtsgleichrichtung erhalten. (B) Ausgehend von einem hyperpolarisiertem Membranpotential ( $-72$  mV) induziert eine stufenförmige Depolarisation der Zellmembran die für den Schlaf typische Burst-Aktivität. Die Applikation von Muskarin induziert eine Depolarisation des Membranpotentials und einen Wechsel zu tonischer Aktivität. (C) Darstellung des Halothan-aktivierten Stroms in einem Relaisneuron (Messungen in der Spannungsklemme). (D) Ausgehend von einem depolarisiertem Membranpotential ( $-61$  mV) induziert eine stufenförmige Depolarisation der Zellmembran die für Wachheit typische tonische Aktivität. Die Applikation von Halothan induziert eine Hyperpolarisation des Membranpotentials und einen Wechsel zu Burst-Aktivität.

dass die TASK-Kanäle sogenannte  $K^+$ -Hintergrundströme vermitteln, die durch Wirkung von Acetylcholin und Lokalanästhetika inhibiert sowie durch Inhalationsnarkotika (z.B. Halothan) aktiviert werden.

In der Tat exprimieren thalamo-kortikale Relaisneurone TASK1- und vor allem TASK3-Isoformen. In Bereichen des Membranruhepotentials sowie positiveren Potentialwerten sind Kanäle offen und vermitteln einen konstant fließenden  $K^+$ -Auswärtsstrom, der seinerseits den Wert des Membranpotentials entscheidend mitbestimmt (Meuth et al. 2003). Der prototypische Hirnstammtransmitter Acetylcholin vermittelt über die Aktivierung von G-Protein gekoppelten muskarinischen Rezeptoren eine Reduktion des  $K^+$ -Auswärtsstroms (durch einen Übergang der TASK Kanäle vom offenen in den

geschlossenen Zustand). Die Folge ist eine Depolarisation der Membran, verbunden mit einer Förderung des tonischen Relais-Modus und damit der getreuen Signalleitung von der sensorischen Peripherie zum Kortex: eine gleichsam sinnvolle wie notwendige Voraussetzung für die Hirnfunktion bei Stadien von Wachheit und gesteigerter Aufmerksamkeit (Abbildung 4)<sup>5</sup>. Zwei Punkte bleiben ergänzend festzuhalten. Erstens wird der Wert des Membranruhepotentials nicht allein durch TASK-Kanäle, sondern auch durch die in diesen Bereich offenen HCN-Kanäle bestimmt. Die TASK-Kanäle üben einen hyperpolarisierenden Einfluss aus, die HCN-Kanäle wirken dagegen depolarisierend, so dass deren funktionelle Wechselwirkung das Membranruhepotential und damit die absolute depolarisierende Wir-

kung der Hirnstammtransmitter bestimmt. Zweitens fördern Inhalationsnarkotika (z.B. Halothan) den offenen Zustand der TASK-Kanäle mit dem Resultat einer Membranhyperpolarisation und massiver Erniedrigung des Eingangswiderstandes der Zellmembran. Die Folge für die Neurone im Thalamus ist eine Reduktion sowohl des tonischen Relais-Modus als auch oszillatorischen Burst-Modus, wodurch die gesamte thalamo-kortikale Aktivität dramatisch reduziert und damit die narkotische Wirkung erklärt werden kann (Abbildung 4). Generell bleibt festzuhalten, dass neben den thalamo-kortikalen Schaltneuronen Funktionen in verschiedenen Regionen des thalamo-kortikalen Systems zu berücksichtigen sind.

Zusammengefasst nutzen die Hirnstammtransmitter die Abhängigkeit der thalamischen Aktivitätszustände vom Membranpotential der thalamo-kortikalen Schaltneurone und die Abhängigkeit des Membranpotentials von der Aktivität der TASK-Kanäle, indem diese Kanäle geschlossen und dadurch globale Depolarisationen in Richtung des tonischen Relais-Modus generiert werden. Diese Funktion wird mit der Regulation der HCN-Kanäle abgestimmt, wobei identische Transmitter über unterschiedliche Rezeptortypen und intrazelluläre Signalwege wirken. Dabei fungieren insbesondere die  $Ca^{2+}$ -Ionen nicht nur als elektrische Ladungsträger, sondern als Vermittler intrazellulärer Signale im Rahmen einer differenzierten funktionellen Kompartimentierung der Neurone, die eine gezielte Einstellung der Funktionszustände auf Stadien von Wachheit und Schlaf ermöglicht (Pape et al. 2004). Inhalationsnarkotika wie Halothan scheinen diese feinabgestimmten Mechanismen kurzzuschließen, indem sie über eine globale Aktivierung der TASK-Kanäle den gesamten Signalfuss im Sinne einer narkotischen Wirkung blockieren.

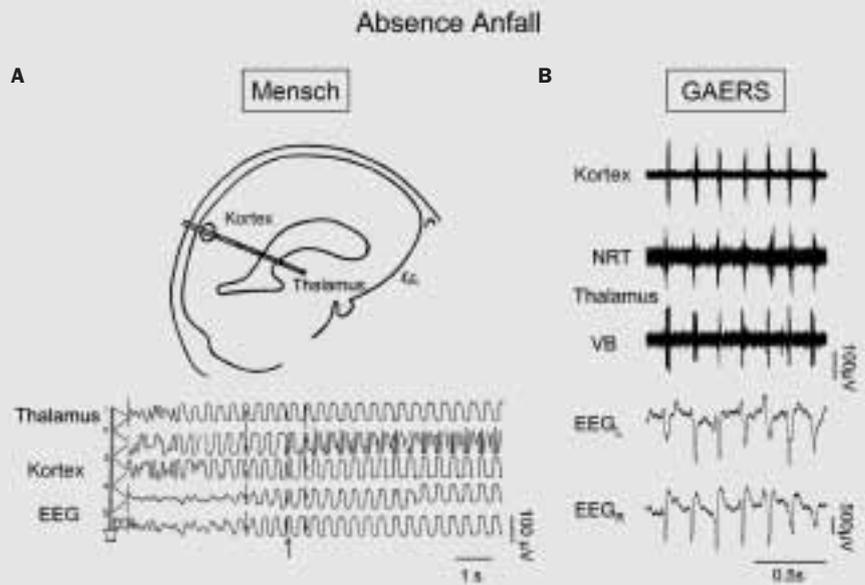
### Gestörte Regulation thalamischer Funktionen: Absence Epilepsie

Bei Kenntnis der mechanistischen Grundlagen thalamischer Funktionen werden auch pathophysiologische Alterationen auf zellulärer Ebene erklärbar. Derartige Alterationen führen allerdings nicht nur – wie zu vermuten – zu Schlafstörungen, sondern zu verschiedenen klinischen Symptomen sensorischer Dysfunktionen oder reduzierter Interaktionen mit der Umwelt. Ein Beispiel sind die Burst-Entladungen thalamischer Neurone bei Hyperalgäsie (Kim et al. 2003). Ein weiteres Beispiel sind die synchronisiert-rhythmischen Entladungssalven im thalamo-kortikalen System bei Absence Anfällen, einer Form der generalisierten Epilepsie, die

## Exkurs B

### Absence Epilepsie

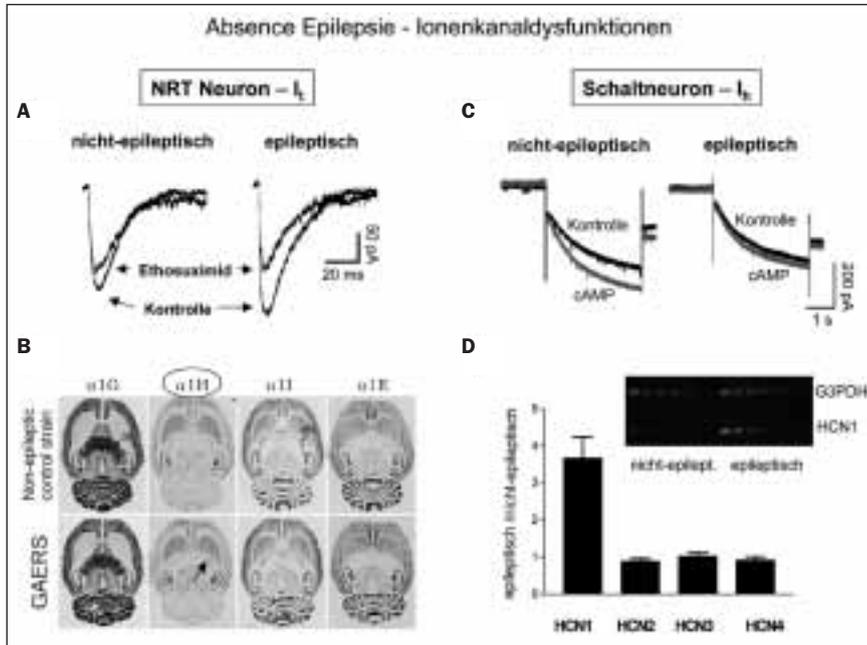
Die Absence Epilepsie ist eine idiopathische, generalisierte und nicht-convulsive Form der Epilepsie mit einem bislang unbekanntem polygenen Hintergrund (Übersicht in Crunelli und Leresche 2002). Eine typische Absence Episode besteht aus einem plötzlichen epileptischen Anfall, der durch einen dramatischen Verlust des Bewusstseins gekennzeichnet ist („absence de l'esprit“). Der Patient hält dabei in seiner Tätigkeit inne und nimmt diese nach dem Anfall wieder auf, ohne sich an den Vorfall zu erinnern. Absencen können mit motorischen Automatismen (Augenflattern, Nystagmen, krampfhaftes Schlucken, klonische Bewegungen...) verbunden oder von tonischen, klonischen und myoklonischen Elementen ausgestaltet sein. Medikamente der Wahl zur Therapie der Absence Epilepsie sind Ethosuximid und Valproat. Darüber hinaus werden Phenobarbital, Lamotrigin und Clonazepam eingesetzt, während Medikamente, die auf convulsive oder fokale Anfälle wirken (Carbamazepin, Phenytoin), nicht wirksam sind oder den Befund sogar verschlechtern. Neurophysiologische Korrelate des Absence Anfalls sind bilaterale synchronisierte Entladungen, die als sogenannte „Spike-and-Wave-Discharges“ (SWDs) mit etwa 3 Hz bilateral synchronisiert im Elektroenzephalogramm (EEG) ihren Ausdruck finden. Frühe Untersuchungen in Patienten hatten gezeigt, dass die elektroenzephalographischen SWDs mit synchronisierten Entladungen in weiten Gebieten des thalamo-kortikalen Systems verbunden sind (Abb. Exkurs B.A). Hieraus wurde unter anderem die Hypothese eines „centrencephalen“ Schrittmacherprozesses abgeleitet, der zu Folge die synchronisierten Entladungen durch eine zentrale subkortikale Struktur (vor allem den Thalamus) vermittelt werden sollte. Nachfolgende Studien in verschiedenen tierexperimentellen Modellen bestätigten, dass die thalamo-kortikalen Schaltkreise, die normalerweise die elektrischen Rhythmen des Vorderhirns während des Schlafes produzieren, auch eine kritische Rolle für die Generierung der SWDs bei Absence Epilepsie spielen. Sie zeigten aber auch, dass die Situation komplizierter ist als ursprünglich angenommen.



**Abb. Exkurs B: Neurophysiologische Korrelate eines epileptischen Absence Anfalls.** (A) Registrierungen von Oberflächen- und Tiefen-EEG in Kortex und Thalamus während eines Absence Anfalls in einem kindlichen Patienten (nach Williams 1953). (B) Bilaterale Registrierungen des EEG und simultane extrazelluläre Ableitungen in somatosensorischem Kortex, Nucleus reticularis thalami (NRT) und ventrobasalem thalamischen Komplex (VB) in einem genetischen Rattenmodell für Absence Epilepsie (GAERS). Der epileptische Anfall wird durch Spike-and-Wave-Entladungen (SWD) im EEG angezeigt, die mit synchronen Entladungen in ausgedehnten Regionen des thalamo-kortikalen Systems assoziiert sind.

Als besonders wertvoll für die Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen haben sich genetische Rattenmodelle erwiesen (Übersicht in Budde et al. 2005). Zwei genetische Rattenmodelle, die sogenannten Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg, *GAERS* (Danover et al. 1998) und die Wistar Albino Glaxo Rats from Rijswijk, *WAG/Rij* (van Luijckelaar et al. 2002) sind unabhängig voneinander durch Inzucht Kreuzung des Wistar Stamms generiert worden. Ihr Genotyp bleibt unbekannt, obwohl es Hinweise auf einen autosomal dominanten Erbgang des SWD Merkmals sowie einen polygenetischen Hintergrund gibt, der die Anfallscharakteristika modifiziert. Der Absence Phänotyp stimmt in beiden Stämmen weitgehend überein und zeigt große Ähnlichkeiten mit der kindlichen Absence-Epilepsie beim Menschen. In beiden Stämmen treten SWDs spontan auf (Abb. Exkurs B.B), vorwiegend während Phasen der Wachheit ohne ausgeprägte motorische Aktivität („ruhige Wachheit“), und sind mit einem dramatischen Verlust sensorischer Antwortbereitschaft sowie milden, unwillkürlichen Kontraktionen der Gesichtsmuskulatur verbunden.

Größere neuropathologische Alterationen sind nicht bekannt, und der Hippocampus nebst benachbarter limbischer Kernstrukturen ist nicht in die SWDs eingebunden. Darüber hinaus unterdrücken klassische Absence Antiepileptika (Ethosuximid, Valproat, Benzodiazepine) die SWDs, während Substanzen, die spezifisch auf convulsive oder fokale Anfälle wirken (Carbamazepin, Phenytoin) nicht effektiv sind oder die SWDs in den Ratten sogar verstärken können. Unterschiede im Vergleich zur Absence Epilepsie im Menschen zeigen sich in einer Tendenz der SWDs zu höheren Frequenzen (7-11 Hz im Vergleich zu 3 Hz), einem in der postnatalen Entwicklung relativ späten Auftreten der SWDs sowie der Persistenz der SWDs in ausgewachsenen Tieren. Im Gegensatz zu den meisten bekannten Mausmodellen für Absence Epilepsie (Übersicht in Budde et al. 2005) treten keine weiteren neurologischen Defizite in diesen Rattenstämmen auf, wodurch sie für die Identifizierung pathophysiologischer Mechanismen besonders wertvoll werden, zumal epilepsiefreie Kontrollstämme (NEC, ACI) zur Verfügung stehen.



**Abb. 5: Absence Epilepsie und Ionenkanaldysfunktionen in Neuronen des NRT (linke Spalte) und Schaltneuronen des Thalamus (rechte Spalte). (A) Darstellung von  $I_h$  (Spannungsklemm-Experiment) in akut isolierten Neuronen des NRT aus einem genetischen Rattenmodell für Absence Epilepsie (GAERS) und nicht-epileptischen Kontrollratten. Zu beachten ist die erhöhte Amplitude von  $I_h$  bei Epilepsie und die reduzierende Wirkung des Antikonvulsivums Ethosuximid (Nach Tsakiridou et al. 1995). (B) In situ Hybridisierung zeigt eine signifikante und selektive Erhöhung der Expression der 1H ( $Ca_v3.2$ ) Untereinheit des T-Typ  $Ca^{2+}$  Kanals im NRT in GAERS (nach Talley et al. 2000). (C) Darstellung von  $I_h$  (Spannungsklemm-Experiment) in Schaltneuronen des CGLd im Schnittpräparat aus einem genetischen Rattenmodell für Absence Epilepsie (WAG/Rij) und nicht-epileptischen Kontrollratten. Zu beachten ist die verminderte Wirkung von cAMP bei Epilepsie. (D) Unterschiede im mRNA Expressionsmuster der Untereinheiten von  $I_h$ , HCN1-4, im epileptischen und nicht-epileptischen CGLd, dargestellt mit Hilfe semi-quantitativer RT-PCR (Nebenabbildung zeigt Beispiel eines entsprechenden PCR Profils). Zu beachten ist die signifikante und selektive Erhöhung der Expression der HCN1 Untereinheit bei Epilepsie.**

sich typischerweise in einer abrupt beginnenden und unvermittelt endenden kurzen Bewusstseinsstörung äußert (Exkurs B). Neurophysiologisch sind Absenzen durch „spike-and-wave“-Komplexe (*spike-and-wave discharges*, SWDs) im EEG charakterisiert. Aus experimentellen und klinischen Studien ist bekannt, dass die Mechanismen und Netzwerke des thalamo-kortikalen Systems, die Oszillationen während des Schlafes generieren, auch die SWDs der Absence Anfälle produzieren. Die pathophysiologischen Mechanismen schließen veränderte neuronale Schrittmacherprozesse im Thalamus und eine erhöhte neuronale Erregbarkeit im Kortex ein. Die Folge ist eine dramatisch erhöhte Synchronisation der Oszillationen im thalamo-kortikalen System (im Vergleich zu denen des Schlafes), die neurophysiologisch in den SWD-Komplexen im EEG und im Verhalten in der Bewusstseinsstörung ihren Ausdruck finden.

Klinische Befunde sowie Ergebnisse aus genetischen Rattenmodellen (Exkurs B) und einer Reihe weiterer experimenteller Modelle haben zu dem folgenden Szenario der Generierung von SWDs bei Absence Epilepsie geführt (Übersicht in Budde et al. 2005): A) Die Neurone und synaptischen Verbindungen des thalamo-kortikalen Systems, die die rhythmischen Aktivitäten während des Schlafes (insbesondere der Schlafspindeln) aufrechterhalten (Abbildung 1), sind auch an der Generierung von SWDs bei Absence Epilepsie kritisch beteiligt. Ein Unterschied zu den physiologischen Schlafrhythmen liegt im drastisch gesteigerten Synchronisationsgrad der SWDs, der den Bewusstseinsverlust (Absence) mit erklären kann. B) Die Anfallsaktivität entsteht durch eine „konzertierte“ Interaktion innerhalb dieses Netzwerkes, wobei die Initiation wahrscheinlich in kortikalen Regionen erfolgt, und die kortiko-thalamo-kortikalen

Verbindungen eine entscheidende Rolle für die Generierung und Synchronisation der SWDs in ausgedehnten räumlich-zeitlichen Arealen spielen. Dabei ist zu betonen, dass weder kortikale noch thalamische Netzwerke allein die SWDs generieren oder aufrechterhalten können. Einflüsse aus Regionen außerhalb des thalamo-kortikalen Systems können die Generierung von SWDs modulieren, wobei allerdings die hippocampale Formation von den SWDs ausgeschlossen ist. C) Pathophysiologische Mechanismen im Kortex schließen eine überhöhte synaptische Exzitation via NMDA Rezeptoren, eine verminderte GABAerge Inhibition sowie eine veränderte Expression von HCN-Kanälen ein. D) Kortikale SWDs erreichen den *Nucleus reticularis thalami* (NRT) über kortikofugale Fasern. Die Antwort eines einzelnen NRT-Neurons besteht aus exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSPs) und einem regenerativen  $Ca^{2+}$ -Aktionspotential niedriger Aktivierungsschwelle, das durch den T-Typ  $Ca^{2+}$ -Strom generiert wird, und das seinerseits eine Salve schneller Aktionspotentiale (*Burst*-Aktivität) auslöst. Die Antwort des NRT-Netzwerks besteht aus Burst-Aktivität, die mit den SWDs im EEG synchronisiert ist (Exkurs B). Hierzu tragen zwei pathophysiologische Alterationen bei. Zum einen kann eine verstärkte kortikofugale Aktivierung (z.B. aufgrund der kortikalen Hyperaktivität, siehe C) die Synchronisation in Richtung 3 Hz SWDs fördern. Zum anderen ist die Amplitude des T-Typ  $Ca^{2+}$ -Stroms in „epileptischen“ NRT-Neuronen aufgrund einer verstärkten Expression der  $Ca_v3.2$  Untereinheit erhöht, wodurch synchronisierte Burst-Antworten gefördert werden (Abb. 5A). Die kritische Rolle des T-Typ  $Ca^{2+}$ -Stroms wird durch Befunde in Mäusen mit deletiertem  $Ca_v3.1$  Gen unterstützt, die eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber pro-epileptischer Medikation zeigen (Kim et al. 2001). E) Die intrathalamischen Schaltkreise fördern rekurrente Netzwerkaktivität. Die NRT-Neurone sind GABAerger Natur und reziprok mit den exzitatorischen thalamo-kortikalen Schaltneuronen der korrespondierenden Kerngebiete verbunden (Abbildung 1). Die Antwort der Schaltneurone besteht aus Salven von inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSPs), die den T-Typ- $Ca^{2+}$ -Strom de-inaktivieren und eine typische Burst-Antwort bei Abklingen der synaptischen Antwort vermitteln. Über die exzitatorischen Axone werden einerseits die kortikalen Zielneurone (Neustart des Zyklus in C) und über die Axonkollateralen die Neurone im NRT erreicht (Neustart des Zyklus in D). Die Folge ist SWD-Aktivität in den Schaltneuronen, die mit den SWDs

des EEG synchronisiert ist. Eine Reihe von pathophysiologischen Mechanismen sind hierbei von Bedeutung. Auffällig ist, dass „epileptische“ Relaisneurone vermehrt die HCN1 Isoform exprimieren, mit dem Resultat der verminderten Empfindlichkeit des Schrittmacherstroms  $I_h$  gegenüber intrazellulären Nukleotiden. Dadurch wird die Regulation der Oszillationen beeinträchtigt, die Dauer der rhythmischen Burst-Entladungen erhöht und infolgedessen die Synchronisation in Richtung Anfallsgenerierung gefördert. Die Bedeutung der „richtigen“ Balance von HCN-Untereinheiten wird auch nach experimenteller Deletion des HCN2-Gens klar, die das Auftreten von SWD-ähnlichen Entladungen in thalamo-kortikalen Schaltkreisen zur Folge hat (Ludwig et al. 2003). Darüber hinaus sind fehlgesteuerte Balancen von GABA<sub>B</sub> und GABA<sub>A</sub> Rezeptor-vermittelter Inhibition in den Relaisneuronen postuliert worden, die allerdings mehr mit dem Auftreten von SWDs unterschiedlicher Frequenz als mit ihrer Generierung per se verbunden zu sein scheinen (Übersicht in Pape et al. 2004).

Zusammengefasst werden SWDs wahrscheinlich kortikal initiiert und bedingen nach Propagation und Synchronisation im thalamo-kortikalen Netzwerk den Absence Anfall. Kortikale Hyperexzitabilität („überwacher Kortex“) und ein hoher Grad thalamo-kortikaler Synchronisation („tiefschlafender Thalamus“) charakterisieren diesen pathophysiologischen Zustand, zu dem die vermehrte Expression der T-Typ-Ca<sup>2+</sup>-Kanäle in NRT-Neuronen („vermehrte Burst-Aktivität“) und die verminderte Regulation der HCN-Schrittmacherkanäle („gestörte Kontrolle der Oszillationen“) entscheidend beitragen. Die betroffenen Kanalisoformentypen (Ca<sub>v</sub>3.2; HCN1) sind identifiziert und lassen zukünftige therapeutische Ansätze in dieser Richtung vielversprechend erscheinen.

## Ausblick

Wichtige Primärprozesse der Funktion und Regulation thalamischer Aktivität sind in den vergangenen Jahren auf Netzwerk- und Systemebene charakterisiert worden. Aktuell werden diese Ergebnisse in Verbindung mit hochauflösenden elektrophysiologischen und bildgebenden Techniken in ein verbessertes Verständnis der funktionellen Kompartimentierung einzelner Thalamusneurone integriert (siehe Pape et al. 2004). Die Kombination mit molekularbiologischen Methoden und tierexperimentellen Epilepsie-Modellen hat zur Identifizierung von zellulären Dysfunktionen und molekularer Substrate geführt, die eine vielversprechende

Grundlage für zukünftig gezielte therapeutische Ansätze bildet. Dabei fokussieren die bisherigen Ansätze auf die prototypischen thalamischen Schaltkerne („spezifischer Thalamus“) und den reticulären Teil des Thalamus. Wichtig scheint nun, auch die Neurone der intralaminären thalamischen Kerngebiete („unspezifischer Thalamus“) in die Hypothesen einzubeziehen, die aufgrund ihrer weitverzweigten axonalen Projektion zum cerebralen Kortex und ihrer Beteiligung an epileptischer Anfallsaktivität (Seidenbecher und Pape 2001) eine kritische Rolle für Rhythmogenese und Synchronisation spielen könnten (eine Vermutung, die im übrigen in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts immer wieder geäußert, allerdings mit den aktuell verfügbaren methodischen Ansätzen nicht weiter verfolgt wurde).

## Literatur

- Budde, T. und Meuth, S.G. (2003): *Fragen und Antworten zu den Neurowissenschaften*. Bern: Verlag Hans Huber (siehe hierzu: Neuroforum 4.04, S. 287-288).
- Budde, T., Pape H. C., Kumar, S.S. und Huguenard, J.R. (2005): Thalamic, thalamo-cortical and cortico-cortical models of epilepsy with an emphasis on absence seizures. In: Pitkänen A, Schwartzkroin, P.A. und Moshé, S.L. (eds) *Models of Seizures and Epilepsy*, Oxford: Elsevier.
- Crunelli, V. und Leresche, N. (2002): Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 3: 371-382.
- Danover, L., Deransart, C., Depaulis, A., Vergnes, M. und Marescaux, C. (1998): Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol* 55: 27-57.
- Karschin, A. (2001): K<sup>+</sup>-Kanäle mit zwei Porendomänen: funktionelle Bedeutung einer neuen Proteinfamilie im Nervensystem. *Neuroforum* 3.01: 82-92.
- Kim, D., Park, D., Choi, S., Lee, S., Sun, M., Kim, C. und Shin, H.S. (2003): Thalamic control of visceral nociception mediated by T-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Science* 302: 117-119.
- Kim, D., Song, I., Keum, S., Lee, T., Jeong, M.J., Kim, S.S., McEnery, M.W. und Shin, H.S. (2001): Lack of the burst firing of thalamocortical relay neurons and resistance to absence seizures in mice lacking alpha(1G) T-type Ca(2+) channels. *Neuron* 31: 35-45.
- Klinke, Pape und Silbernagl (2005): *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Ludwig, A., Budde, T., Stieber, J., Moosmang, S., Wahl, C., Holthoff, K., Langebartels, A., Wotjak, C., Munsch, T., Zong, X., Feil, S., Feil, R., Lancel, M., Chien, K.R., Konnerth, A., Pape, H.C., Biel, M. und Hofmann, F. (2003): Absence epilepsy and sinus dysrhythmia in mice lacking the pacemaker channel HCN2. *Embo J* 22: 216-224.
- Lüthi, A. und McCormick, D.A. (1998): Periodicity of thalamic synchronized oscillations:

the role of Ca<sup>2+</sup>-mediated upregulation of I<sub>h</sub>. *Neuron* 20: 553-563.

- McCormick, D.A. und Pape H.C. (1990): Noradrenergic and serotonergic modulation of a hyperpolarization-activated cation current in thalamic relay neurones. *J Physiol (Lond)* 431: 319-342.
- McCormick, D.A. und Bal, T. (1997): Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 20: 185-215.
- Meuth, S.G., Budde, T., Kanyshkova, T., Broicher, T., Munsch, T. und Pape, H.C. (2003): Contribution of TWIK-related acid-sensitive K<sup>+</sup> channel 1 (TASK1) and TASK3 channels to the control of activity modes in thalamocortical neurons. *J Neurosci* 23: 6460-6469.
- Moruzzi, G. und Magoun, H.W. (1949): Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 251-267.
- Pape, H.C. (1996): Queer current and pacemaker: the hyperpolarization-activated cation current in neurons. *Annual Review of Physiology* 58:299-327.
- Pape, H.C., Munsch, T. und Budde, T. (2004): Novel vistas of calcium-mediated signalling in the thalamus. *Pflügers Arch* 448: 131-138.
- Robinson, R.B. und Siegelbaum, S.A. (2003): Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function. *Annu Rev Physiol* 65: 453-480.
- Seidenbecher, T. und Pape, H.C. (2001): Contribution of intralaminar thalamic nuclei to spike-and-wave-discharges during spontaneous seizures in a genetic rat model of absence epilepsy. *Eur J Neurosci* 13: 1537-1546.
- Steriade, M. und McCarley, R.W. (1990): *Braintem control of wakefulness and sleep*. New York: Plenum Press.
- Talley, E.M., Sirois, J.E., Lei, Q. und Bayliss, D.A. (2003): Two-pore-Domain (KCNK) potassium channels: dynamic roles in neuronal function. *Neuroscientist* 9: 46-56.
- Talley, E.M., Solorzano, G., Depaulis, A., Perez-Reyes, E. und Bayliss, D.A. (2000): Low-voltage-activated calcium channel subunit expression in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Brain Res Mol* 75: 159-165.
- Tsakiridou, E., Bertolini, L., De Curtis, M., Avanzini, G. und Pape, H.C. (1995): Selective increase in T-Type calcium conductance of reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy. *J Neurosci* 15: 3110-3117.
- van Luijckelaar, E.L., Drinkenburg, W.H., van Rijn, C.M., Coenen, A.M. (2002): Rat models of genetic absence epilepsy: what do EEG spike-wave discharges tell us about drug effects? *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24 Suppl D: 65-70.
- Williams, D. (1953): A study of thalamic and cortical rhythms in petit mal. *Brain* 76: 50-69.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

## Fußnoten

- 1 Zur Differenzierung der EEG-Zustände bei Wachheit bzw. Aufmerksamkeit (z.B.  $\gamma$ -,  $\beta$ -



- Oszillationen) und Schlaf (synchronisierter, de-synchronisierter Schlaf) wird der Leser auf Lehrbücher der Physiologie oder Neurowissenschaft verwiesen; z.B. Klinke, Pape und Silbernagl, 2005; Budde und Meuth, 2003)
- 2 Die intralaminären Kerngebiete werden in dieser vereinfachten Darstellung ausgeklammert; weitere Informationen in Steriade und McCarley, 1990.
  - 3 Darüber hinaus existieren GABAerge Interneurone in unterschiedlichem Ausmaß innerhalb der verschiedenen Relaiskerne; siehe Pape et al., 2004
  - 4 Zum Verständnis des Begriffes „Aufmerksamkeit“ ist es sinnvoll, einen selektiven und einen globalen Aspekt zu unterscheiden. Die Grundlage für die Selektion von Information (selektive Aufmerksamkeit) ist ein ausreichender Grad an globaler Wachheit und Aufmerksamkeit, der über das hier diskutierte System Hirnstamm-Thalamus-Kortex reguliert wird.
  - 5 Auch Histamin und Adenosin sowie Neuropeptide (Nociceptin/Orphanin FQ, Thyrotropin-Releasing Hormone, Neuropeptid Y, Vasoaktives Intestinales Peptid, Somatostatin ...) regulieren über metabotrope Rezeptoren die Funktion der unterschiedlichen Typen von Thalamusneuronen, wobei auch hier HCN, TASK und einwärtsgerichtete ( $K_{ir}$ )  $K^+$ -Kanäle bevorzugte Effektoren darstellen.

### Danksagung

Unser Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen, die über die Jahre zu unserer wissenschaftlichen Arbeit beigetragen haben. Stellvertretend seien hier genannt Prof. U.T. Eysel und Prof. Dr. K. Funke (Abt. Neurophysiologie, Ruhr-Universität Bochum) sowie Dr. R. Staak und Dr. T. Kanyshkova (Inst. Physiologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg). Unsere Forschung wird durch die DFG unterstützt.

### Kurzbiographien

**Thomas Budde:** geb. 1962 in Hagen (i. W.). Diplom (Biologie, 1990) und Promotion (Dr. rer. nat., 1993) an der Ruhr-Universität Bochum. Von 1993 bis 1995 Forschungsaufenthalt an der University of Iowa, anschließend Helmholtz-Stipendiat des BMBF. 1997-2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Physiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Habilitation im Fach Physiologie im Jahr 2000. Auszeichnung mit dem Novartis-Preis für therapeutische Forschung im Jahr 2002. Seit 04/2005 Dozent am Institut für Epilepsieforschung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Der wissenschaftliche Schwerpunkt liegt auf der molekularen und zellulären Analyse der Funktion und Dysfunktion des thalamo-kortikalen Systems.

**Sven G. Meuth:** geb. 1977 in Limburg a. d. Lahn. 1997-2004 Studium der Medizin und Neurowissenschaften an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Seit 2000 Beginn der Promotion (Dr. med./Dr. rer. nat.) am Institut für Physiologie unter der Leitung von PD Dr. T. Budde und Prof. H.-C. Pape zum Thema „ $K^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Leitfähigkeiten im Thalamus“. Seit 12/2004 Assistenzarzt für Neurologie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Der wissenschaftliche Schwerpunkt liegt auf der Beteiligung von Ionenkanälen an physiologischen und pathophysiologischen Prozessen, sowie auf der Interaktion zwischen Immun- und Nervensystem.

**Thomas Munsch:** 1958 geboren in Krefeld. 1978-1984 Studium der Biologie in Konstanz. Promotion 1991 am Institut für Zoologie in Düsseldorf. Seit 1989 wiss. Mitarbeiter an den Instituten für Allg. Zoologie in Kaiserslautern und Physiologie in Magdeburg. Arbeitsgebiete: zelluläre Grundlagen der Funktion und Modulation von Ionenkanälen im Zentralnervensystem.

**Hans-Christian Pape:** geboren 1956 in Bad Oeynhausen. Studium der Biologie an der Ruhr-Universität Bochum, Promotion und Habilitation in der Physiologie bei Professor U.T. Eysel. Seit 2004 Professor für Physiologie und Direktor der Institute für Physiologie I (Neurophysiologie) und für Experimentelle Epilepsieforschung an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster; zuvor Professor für Physiologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und dort Sprecher des Sonderforschungsbereichs 426 „Limbische Strukturen und Funktionen“. Forschungsaufenthalte: State-University New York Stony Brook, Stanford University, Yale University. Forschungspreise: Bennigsen-Förderpreis NRW, Heisenberg-Stipendium der DFG, Otto-von-Guericke-Forschungspreis, Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis der DFG; Arbeitsgebiete: molekulare und zelluläre Grundlagen von Funktionen und Dysfunktionen des Gehirns; thalamo-kortikales System, limbisches System; Mechanismen der Regulation von Wachen/Schlafen; Emotionalverhalten und emotionales Gedächtnis; experimentelle Epilepsieforschung.

**Thomas Seidenbecher:** 1960 geboren in Gera. 1981-1986 Studium der Biologie in Halle (Saale). Von 1989 bis 1995 wiss. Mitarbeiter am Institut für Neurobiologie Magdeburg. Promotion 1995 in Magdeburg. Von 1996-2005 wiss. Mitarbeiter am Institut für Physiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Seit 04/2005 wiss.

Mitarbeiter am Institut für Physiologie I (Neurophysiologie) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Arbeitsgebiete: Funktionen von Amygdala und Hippocampus im emotionalen Gedächtnis, Beteiligung des thalamo-kortikalen bzw. limbischen Systems an der Ausprägung epileptischer Aktivität.

### Korrespondenzadresse

**Hans-Christian Pape**  
 Institut für Physiologie I  
 (Neurophysiologie)  
 Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
 Robert-Koch-Str. 27a  
 D-48149 Münster  
 Tel.: + 49 (0) 251 835 5542  
 Fax: + 49 (0) 251 835 5551  
 e-mail: papehc@uni-muenster.de

## Neueintritte

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

Appl, Thomas	(Biberach/Riß)
Barmashenko, Dr. Gleb	(Bochum)
Barnikol, Heinz-Ulrich	(Göttingen)
Barnikol-Watanabe, Shitsu	(Göttingen)
Behrendt, Maik	(Göttingen)
Behrens, Dr. Christoph J.	(Berlin)
Bick-Sander, Anika	( )
Born, Gesche	(Bochum)
Boyraz, Penar	(Göttingen)
Bukalo, Dr. Olena	(Hamburg)
Capetillo, Estibaliz	(Bonn)
Damann, Nils	(Bochum)
Dinhé, Dr. Marcel	(Düsseldorf)
Ellrich, Prof. Dr. Jens	(Aachen)
Engelhorn, Achim	(Magdeburg)
Feldmeyer, PD Dr. Dirk	(Jülich)
Fenzl, Dr. Thomas	(München)
Flecke, Christian	(Marburg)
Flonta, Prof. Maria-Luisa	(Bukarest)
Frischmuth, Dr. Sabine	(Berlin)
Fritzen, Sabrina	(Würzburg)
Fuchs, Frank	(Schwiesau)
Groeticke, Ina	(Hannover)
Guentner, Michaela	(Martinsried)
Hemmer, Prof. Dr. Bernhard	(Düsseldorf)
Holzkecht, Dr. Christian	(Kiel)
Jaenen, Sven	(Münster)
Jedlicka, Peter	(Frankfurt/Main)
Junghans, Dr. Dirk	(Freiburg)
Kaysser, Dr. Joachim	(Kelkheim)
Kessler, Melanie	(München)
Kirsch, Dr. Janina Alexandra	(Bochum)
Kloppenburger, Prof. Peter	(Köln)
Kohler, Axel	(Frankfurt/Main)
Krause, Dr. Martin	(Bochum)
Kroficzki, Sabine	(Berlin)
Land, Rüdiger	(Hamburg)
Larionov, Dr. Sergey	(Bonn)
Ludwig, Verena	(Marburg)

# Gliazellen im Gehirn: Neue Eigenschaften und neue Funktionen

Gerald Seifert und Christian Steinhäuser

## Zusammenfassung

Gliazellen im Nervensystem sind über Jahrzehnte als passive Stützelemente betrachtet worden. Inzwischen ist jedoch klar, dass Astrozyten und Oligodendrozyten über ein ähnlich breites Repertoire an Ionenkanälen und Membranrezeptoren verfügen wie Nervenzellen. Spektakuläre Befunde der letzten Jahre zeigen, dass Subtypen von Gliazellen von Nervenzellen direkt synaptisch innerviert werden. Gliazellen (insbesondere Astrozyten) sind andererseits aber auch in der Lage, Transmitter zu synthetisieren, freizusetzen und dadurch benachbarte Neurone zu aktivieren und die Durchblutung zu regulieren. Astrozyten benutzen bei der Freisetzung Mechanismen, die bisher als typisch neuronale Eigenschaft angesehen wurden. Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass auch die Forschung nach den Ursachen neuronaler Erkrankungen die Gliazellen intensiver ins Visier nimmt. Funktionelle und molekulare Untersuchungen legen beispielsweise nahe, dass veränderten Eigenschaften von Astrozyten eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Ausbreitung von Krampffaktivität im Gehirn von Patienten mit Temporallappen-Epilepsie zukommt.

## Abstract

**Glial cells in the brain: new properties and new functions.**

For decades, glial cells of the nervous system have been considered passive supporting cells. However, in the meantime it has been found that astrocytes and oligodendrocytes express almost the same set of ion channels and membrane receptors as neurons. Spectacular recent findings now demonstrate that subtypes of glial cells receive direct synaptic input from neurons. Moreover glial cells, particularly astrocytes, are also in a position to synthesize and release transmitters to activate neighbouring neurons and regulate the tone of the vasculature. Obviously, astrocytes and neurons share similar mechanisms to accomplish transmitter release. Against this background it is clear that glia cells increasingly come into the focus of clinical research. For instance, evidence is accumulating to suggest that alterations of functional properties in astrocytes play a major role in the generation and spread of seizure activity in the brain of patients with temporal lobe epilepsy.

**Key words:** glial cell; neuron glia signalling; ion channels; receptors; epilepsy

## Einleitung

Gliazellen werden in Makrogliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten sowie Schwann'sche Zellen) und Mikrogliazellen eingeteilt. Der Begriff ‚Glia‘ wurde von Rudolf Virchow (1821-1902) geprägt, stammt aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie ‚Leim‘ oder ‚Kitt‘. Dementsprechend betrachtete man die Gliazellen im Nervensystem über viele Jahrzehnte als die rein ‚passiven‘ Partner der Neurone. So war von Oligodendrozyten und Schwann'schen Zellen bekannt, dass sie Myelin bilden, das die Axone im zentralen bzw. peripheren Nervensystem als Markscheide umhüllt. Mikrogliazellen gelten als die phagozytierenden, immunkompetenten Zellen im Gehirn. Astrozyten wurden Aufgaben im Zusammenhang mit der Regulation des Ionen-

und Transmittermilieus (Homöostase) und der Ernährung von Nervenzellen zugesprochen. Forschungsergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen in den letzten Jahren, die im Folgenden diskutiert werden, stellen die Gültigkeit der derzeit akzeptierten ‚neuronalen Sicht‘ der Informationsverarbeitung nun zunehmend in Frage.

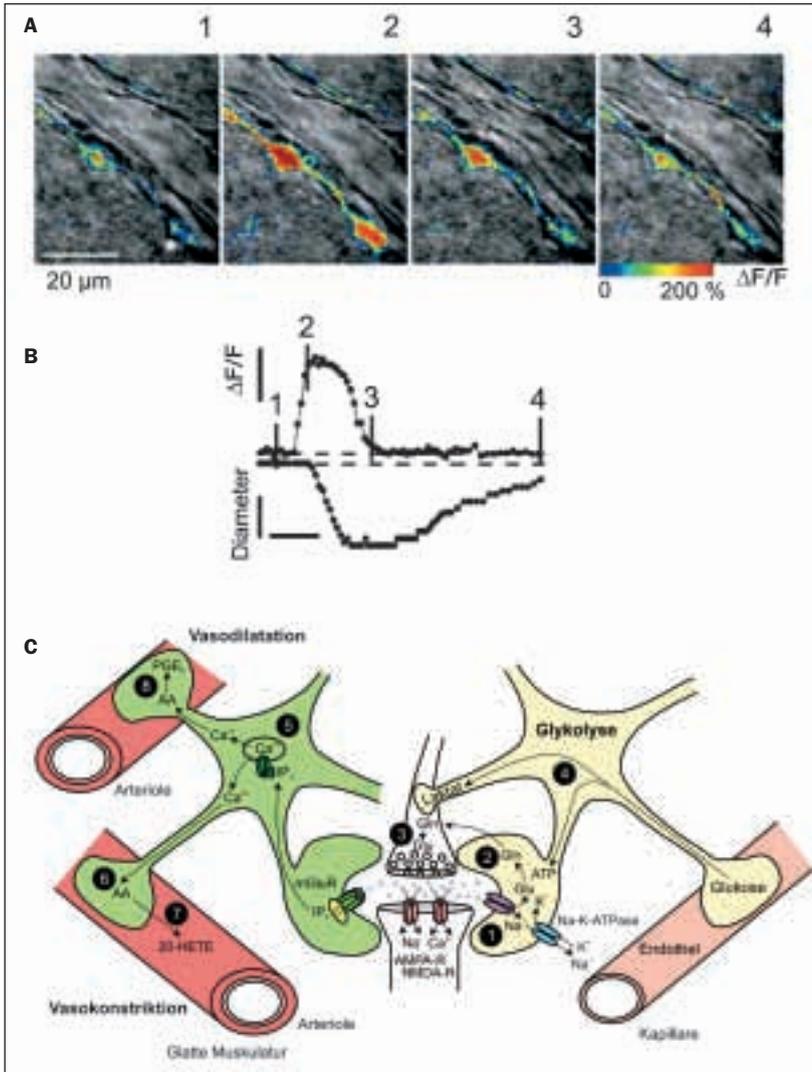
### **Astrozytäre Kontrolle synaptischer Aktivität durch Regulation von Glukosemetabolismus und Mikrozirkulation im Gehirn**

*Der Glutamat-Glutamin Shuttle.* Astrozytäre Glutamattransporter entfernen einen Großteil des synaptisch freigesetzten Glutamats aus dem synaptischen Spalt und verhindern so die Akkumulation des Neurotransmitters

im Extrazellulärraum. Die Transporter werden vom Na<sup>+</sup>-Gradienten und dem Potential über der Zellmembran angetrieben. Glutamat wird anschließend durch das gliale Enzym Glutaminsynthetase in Glutamin umgewandelt. Glutamin wird von Astrozyten in den Extrazellulärraum sezerniert, von Nervenendigungen aufgenommen und in den Nervenzellen in Glutamat umgewandelt. Das Glutamat wird schließlich wieder in die Vesikel der präsynaptischen neuronalen Terminale transportiert. Die mit dem Glutamat-Transport aufgenommenen Na<sup>+</sup>-Ionen werden durch die Na-K-ATPase aus den Gliazellen entfernt. Beide Enzyme, Glutaminsynthase und Na-K-ATPase, benötigen Energie in Form von ATP, die durch Glykolyse gewonnen wird. Im Gehirn werden Blutkapillaren, die Glukose transportieren, durch spezielle Endigungen der Astrozytenfortsätze, die Endfüße, umhüllt. Die Endfüße besitzen in großer Dichte Glukosetransporter, über die die Astrozyten Glukose aufnehmen können.

Durch den Energiebedarf, der durch Glutamat-Transport und Glutaminsynthase entsteht, ist die Glukoseaufnahme direkt an die synaptische Aktivität gekoppelt: Inhibition des Glutamattransportzyklus bringt auch die Glukoseaufnahme zum Erliegen. Bei der aktivitätsabhängigen Glykolyse entsteht außerdem Laktat, das von Astrozyten freigesetzt und von Neuronen aufgenommen wird und als Energiesubstrat nach Eintritt in den Zitronensäurezyklus zur ATP-Synthese zur Verfügung steht (Abbildung 1). Astrozyten und Nervenzellen besitzen spezielle Monocarboxylat-Transporter, die diesen ‚Energie-substrat-Shuttle‘ zwischen den zwei Zelltypen im Gehirn unterstützen. Durch Messungen der aktivitätsbedingten Geschwindigkeit des Zitronensäurezyklus und der Glutaminsynthase mittels funktioneller <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie konnte eine Stöchiometrie zwischen Glukosemetabolismus und Glutamat-Glutamin-Kreislauf von nahezu 1:1 ermittelt werden (Magistretti und Pellerin 1999). Es bleibt darauf hinzuweisen, dass sowohl die Inhibition der Glutaminsynthetase als auch des astrozytären Zitronensäurezyklus die Bereitstellung des Neurotransmitters Glutamat in Nervenzellen empfindlich reduziert.

*Astrozyten regulieren die Durchblutung im Gehirn.* Astrozyten kommunizieren mit Blutgefäßen nicht nur im Sinne eines Stoffaustauschs wie oben beschrieben, sondern regulieren auch die Stärke der Durchblutung (Abbildung 1). Neue Ergebnisse zeigen, dass nach neuronaler Aktivierung astrozytärer Rezeptoren und Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung aus intrazellulären Speichern eine intrazelluläre Signalkaskade in Astrozyten ausgelöst wird, die über die Aktivierung der Phospholipase A2



**Abb. 1: Regulation von Glukoseaufnahme und Blutfluss durch Gliazellen im Gehirn. (A,B) Photo-lyse-induzierte Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  (gemessen als  $\Delta F/F$ ) in astrozytären Endfüßen und anschließende Vasokonstriktion. (A) Bildserie einer von Astrozyten-Endfüßen kontaktierten Arteriole. Dargestellt sind Gefäßdurchmesser und  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  in den Endfüßen, zunächst unter Normalbedingungen (1). Nach Stimulation erreicht die  $\text{Ca}^{2+}$ -Erhöhung in den Endfüßen ihren maximalen Wert (2), bevor die Verengung des Blutgefäßes einsetzt (3) und dieses wieder relaxiert (4). (B) Quantitative Darstellung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Änderung und Blutgefäß-Durchmesser; die vier in (A) beschriebenen Zeitpunkte sind markiert. Der vertikale Messbalken entspricht 1 s, die horizontalen Balken 20 % Änderung des Durchmessers bzw. 100 % relative Änderung von  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . (C) Zusammenfassende schematische Darstellung. Glutamat wird durch  $\text{Na}^+$ -abhängige Glutamattransporter von Astrozyten aufgenommen (1) und durch Glutaminsynthetase unter Verbrauch von ATP in Glutamin (Gln) umgewandelt (2). Glutamin wird sezerniert, von Nervenendigungen aufgenommen und Glutamat (Glu) wird resynthetisiert (3). Durch Glykolyse (4) entstehen ATP und Laktat in Astrozyten, Laktat wird als neuronales Energiesubstrat bereitgestellt. Gliale metabotrope Glutamat-Rezeptoren (mGluR) werden aktiviert,  $\text{IP}_3$  generiert und anschließend  $\text{Ca}^{2+}$  aus intrazellulären Speichern freigesetzt (5). Durch Aktivierung von Phospholipase A2 wird Arachidonsäure (AA) gebildet (6), das in der glatten Muskulatur der Arteriolen durch Cytochrom P450 in 20-Hydroxyeicosantetraensäure (20-HETE) umgewandelt wird (7). In einem alternativen Mechanismus wird durch Cyclooxygenase aus AA  $\text{PGE}_2$  gebildet, das Gefäßerweiterung auslöst (8). (A, B) aus: Mulligan und MacVicar 2004.**

zur Synthese von Arachidonsäure führt. Da die astrozytären Endfüße die Blutgefäße im Gehirn eng umhüllen, wird Arachidonsäure direkt an glatten Gefäßmuskulatur freigesetzt und löst eine Gefäßverengung (Vasokonstriktion) in der Arteriole aus. Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Brian MacVicar favorisieren einen Mechanismus, bei dem im Gefäßmuskel aus Arachidonsäure enzymatisch (Cytochrom p450) ein vasokonstriktives Fettsäurederivat (20-HETE) synthetisiert wird (Mulligan und MacVicar 2004). Giorgio Carmignoto und Mitarbeiter schlagen in einer anderen Arbeit einen ähnlichen Mechanismus vor, wobei in der Gliazelle allerdings aus Arachidonsäure durch Cyclooxygenase Prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) synthetisiert wird, das nach Freisetzung aus dem Endfuß eine Erweiterung (Dilatation) der Arteriole auslöst und den lokalen Blutstrom erhöht (Fellin und Carmignoto 2004). Welcher dieser beiden, gegenläufigen Mechanismen zu einem gegebenen Zeitpunkt überwiegt, hängt vermutlich vom

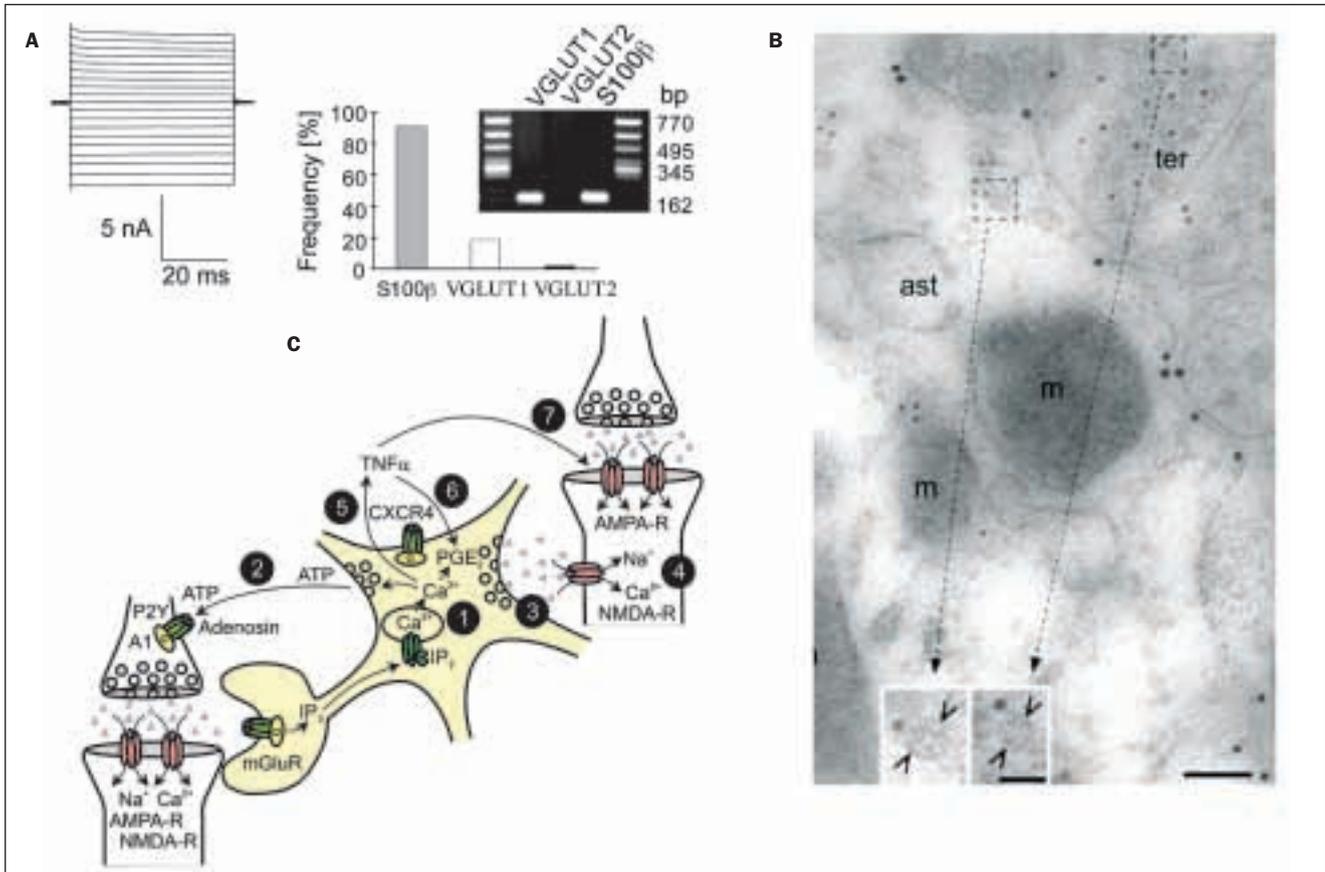
jeweils aktuellen Kontraktionszustand der glatten Gefäßmuskulatur ab. Diese Befunde zeigen eindrucksvoll, dass Astrozyten in Abhängigkeit von der synaptischen Aktivität die Blutzirkulation im Gehirn und damit die Versorgung von Nervenzellen mit Metaboliten zur Energiegewinnung und zur Synthese von Neurotransmittern kontrollieren.

#### Synaptische Aktivität als Trigger für Transmitterfreisetzung aus Astrozyten

*Transmitter-induzierte  $\text{Ca}^{2+}$ -Wellen in Astrozyten.* Aktivitätsbedingte Stimulation von Astrozyten führt nicht nur zur Regulierung der lokalen Durchblutung und des Energiehaushaltes im Gehirn, sondern kann auch direkt die neuronale Signalübertragung im Gehirn modulieren. Synaptisch freigesetzte Neurotransmitter aktivieren metabotrope, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in Astrozyten, deren Fortsätze äußerst eng mit Synapsen assoziiert sind. Sowohl in der Zellkultur als

auch im akuten Hirnschnittpräparat konnte gezeigt werden, dass über metabotrope Rezeptoren eine vorübergehende  $\text{Ca}^{2+}$ -Erhöhung in Astrozyten ausgelöst wird, die nicht auf die Ursprungszelle beschränkt bleibt, sondern sich als  $\text{Ca}^{2+}$ -Welle im Astrozyten-Netzwerk ausbreitet. Astrogliale  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung konnte in verschiedenen Gehirnarealen nachgewiesen und durch unterschiedliche Neurotransmitter ausgelöst werden; als wichtigste seien Glutamat, GABA, Noradrenalin, ATP, Histamin, Bradykinin und Acetylcholin genannt. Die Mechanismen der Ausbreitung astrozytärer  $\text{Ca}^{2+}$ -Wellen sind noch nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden sowohl die Diffusion von Inositoltriphosphat ( $\text{IP}_3$ ) durch elektrische Synapsen (gap junctions) als auch die Freisetzung von ATP aus Astrozyten und Aktivierung metabotroper ATP Rezeptoren (P2Y-Typ) in benachbarten Zellen.

*$\text{Ca}^{2+}$ -induzierte Transmitterfreisetzung aus Astrozyten.* Diese durch neuronale Aktivität ausgelösten astrozytären Er-



**Abb. 2: Transmitterfreisetzung und Modulation synaptischer Aktivität durch Astrozyten. (A)** Strommuster eines Astrozyten im Hippokampus der Ratte (Membranpotential zwischen +20 mV und -160 mV). In derselben Zelle wurden Transkripte des vesikulären Glutamatransporters VGLUT1 und des Astrozyten-Markers S100 $\beta$  mittels Einzelzell-RT-PCR gefunden (Agarosegel). Im Balkendiagramm ist die Genexpression vieler Astrozyten zusammengefasst. **(B)** Elektronenmikroskopisch konnte VGLUT1-Protein (kleine Partikel) in Glutamattransporter (GLAST/GLT)-positiven Astrozyten (große Partikel) nach Immunogoldfärbung identifiziert werden. VGLUT1 ist in vesikulären Organellen im Astrozytenfortsatz (ast) lokalisiert; präsynaptische neuronale Terminale (ter) enthalten ebenfalls Vesikel und VGLUT1-Protein. Die Insets demonstrieren die ähnliche Morphologie glialer und neuronaler Vesikel. Skalierungsbalken: 100 nm und 50 nm (Inset). **(C)** Schematische Übersicht von Neuron-Glia-Wechselwirkungen. Synaptisch freigesetztes Glutamat aktiviert metabotrope Glutamat-Rezeptoren (mGluR) und setzt Ca<sup>2+</sup> frei, das ATP-Freisetzung aus Astrozyten triggert (1). ATP aktiviert metabotrope ATP-Rezeptoren (P2Y-Typ) oder, nach enzymatischem Abbau, Adenosin-Rezeptoren (A1-Typ), die die präsynaptische Glutamatfreisetzung inhibieren (homosynaptische oder heterosynaptische Hemmung, (2)). Nach [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>-Erhöhung wird PGE<sub>2</sub> synthetisiert, das unter Mitwirkung von Ca<sup>2+</sup> Glutamat über einen vesikulären Mechanismus freisetzt (3). Es werden extrasynaptische NMDA-Rezeptoren in Nervenzellen aktiviert, die zur Synchronisation neuronaler Aktivität führen (4). Aktivierung von Chemokinrezeptoren in Astrozyten löst einen [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>-Anstieg und intrazelluläre Signalkaskaden aus, die zur Freisetzung von TNF $\alpha$  führen (5). TNF $\alpha$  kann in einer Rückkopplungsschleife über PGE<sub>2</sub> die Glutamatfreisetzung steigern (6) und die AMPA Rezeptorexpression in der Postsynapse erhöhen (7). (A, B) aus: Bezzi et al. 2004.

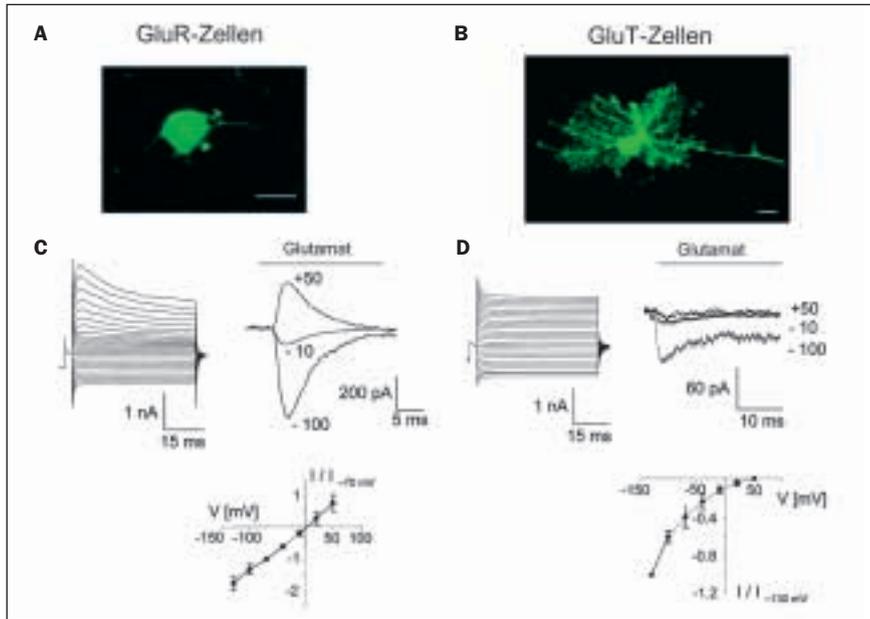
höhungen der intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Konzentration ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) können wiederum zur Freisetzung von Glutamat aus Astrozyten führen (Abbildung 2). Im Hippokampus, einer Hirnregion mit besonderer Bedeutung für Lern- und Gedächtnisvorgänge, ist die astrozytäre Glutamat-Freisetzung kritisch an die Synthese von PGE<sub>2</sub> gekoppelt, welches nach Glutamat-Rezeptor-vermittelter Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung und Aktivierung intrazellulärer Enzyme synthetisiert wird (s. oben). Erst PGE<sub>2</sub> löst die notwendige, zusätzliche Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung aus intrazellulären Speichern aus, die für die Freisetzung von Glutamat

aus Astrozyten erforderlich ist (Fellin und Carmignoto 2004).

Welche Bedeutung haben Ca<sup>2+</sup>-Wellen, die sich in Astrozyten-Netzwerken ausbreiten? Da die Fortsätze eines Astrozyten mehr als 100.000 Synapsen erreichen können, nimmt man an, dass diese Wellen der Modulation und Synchronisation größerer Nervenzellverbände dienen könnten (s.u.). Als gliale Transmitter, die Ca<sup>2+</sup>-abhängig aus Astrozyten freigesetzt werden, sind bisher Glutamat, L-Aspartat, D-Serin und ATP bekannt. In der Zellkultur breiten sich Ca<sup>2+</sup>-Welle und Glutamatwelle etwa mit der gleichen Geschwindigkeit (10-

30  $\mu$ m/s) über den Zellrasen aus; in akuten Hirnschnitten wandern Ca<sup>2+</sup>-Wellen über mehrere hundert  $\mu$ m. Bedingt durch die beteiligten intrazellulären Signalkaskaden stellt die durch Ca<sup>2+</sup>-Wellen vermittelte ‚Gliotransmission‘ einen vergleichsweise langsamen Prozess dar.

Der genaue Mechanismus der Transmitterfreisetzung aus Astrozyten wird derzeit noch kontrovers diskutiert und intensiv untersucht. Unter physiologischen Bedingungen scheint vor allem die vesikuläre Freisetzung von Glutamat vorstellbar, ein Mechanismus, der im ZNS bisher nur in Nervenzellen



**Abb. 3: Heterogenität von Zellen mit astroglialen Eigenschaften.** (A, B) GluR- und GluT-Zellen sind morphologisch verschieden (isolierte Zellen aus dem Hippokampus transgener Mäuse, die EGFP unter der Kontrolle des humanen GFAP-Promotors exprimieren). (C) Das Ganzzell-Strommuster von GluR-Zellen (De- und Hyperpolarisation zwischen +70 und -160 mV) weist zeit- und spannungsabhängige Komponenten auf. Applikation von Glutamat (1 mM) an Membranpatches dieser Zellen führt zu Rezeptorantworten mit linearen Strom-Spannungs-Kennlinien (unten) und einem Umkehrpotential von 0 mV. (D) Im Gegensatz dazu besitzen GluT-Zellen prominente zeit- und spannungsunabhängige Ströme. Glutamat aktiviert in diesen Zellen Transporterströme; nur bei negativen Membranpotentialen werden Antworten registriert. Die Skalierung in (A, B) entspricht 50  $\mu\text{m}$ . Aus: Matthias et al. 2003.

beschrieben wurde. Tatsächlich wurden in Fortsätzen von Astrozyten Vesikel-ähnliche Strukturen, SNARE-Proteine und vesikuläre Glutamattransporter nachgewiesen (Abbildung 2), was als Voraussetzung für vesikuläre Freisetzungsmechanismen gilt. Zumindest in der Zellkultur sind diese Vesikel auch zur Fusion und Freisetzung von Glutamat durch  $\text{Ca}^{2+}$ -getriggerte Exozytose befähigt (Bezzi et al. 2004). Daneben werden auch andere Freisetzungsmechanismen diskutiert, beispielsweise vermittelt durch Zell-Schwellung, Connexin-Halbkanäle oder Umkehrung der Transportrichtung der oben diskutierten transmembranalen Glutamat-Transporter. Ein Nachweis, dass die letztgenannten Prozesse unter normalen Bedingungen zur Freisetzung von Transmittern aus Astrozyten beitragen können, steht jedoch noch aus (Fellin und Carmignoto 2004).

#### Modulation von synaptischer Aktivität und Synchronisation von Nervenzellen

*Astrozytäre Glutamatfreisetzung bewirkt neuronale Synchronisation und Modulation inhibitorischer Schaltkreise.* Transmitterfreisetzung aus Astrozyten könnte in

einer Rückkopplungsschleife die Aktivität derselben Synapse oder entfernte Synapsen modulieren (Abbildung 2). Tatsächlich konnte sowohl in der Zellkultur als auch in akut präparierten Hirnschnitten gezeigt werden, dass die Aktivierung von Astrozyten einen  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -Anstieg in benachbarten Nervenzellen verursacht. Patch-Clamp Experimente gekoppelt mit pharmakologischen Untersuchungen wiesen nach, dass die astrozytären  $\text{Ca}^{2+}$ -Erhöhungen langsam aktivierende, anhaltende neuronale Einwärtsströme verursachen, die durch Glutamat-Rezeptoren vom NMDA-Typ vermittelt werden. Diese Rezeptoren befinden sich außerhalb der Synapse und zeigen besondere Eigenschaften, die ihre Aktivierung unter physiologischen Bedingungen erleichtern. Gleichzeitige Ableitung benachbarter Nervenzellen kombiniert mit  $\text{Ca}^{2+}$ -Imaging ermöglichte den Nachweis, dass die Astrozyten Nervenzellen zeitgleich stimulierten und somit eine Synchronisation neuronaler Aktivität bewirkten (Fellin und Carmignoto 2004).

Die Aktivierung von Astrozyten moduliert nicht nur glutamaterge Neurone, sondern auch hemmende neuronale Signalwege. Nach Aktivierung glialer metabotroper  $\text{GABA}_B$

Rezeptoren wird eine Erhöhung von  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  in Astrozyten beobachtet, die über Glutamat-Freisetzung die inhibitorische Transmission von Interneuronen auf Pyramidenzellen im Hippokampus verstärkt. Das astrozytäre Glutamat kann aber auch zur Aktivierung axonaler Kainatrezeptoren an Interneuronen führen und die Frequenz spontaner, hemmender postsynaptischer Ströme an Interneuron-Interneuron Synapsen erhöhen. Im Kleinhirn führt die Stimulation von Bergmann-Gliazellen zur langanhaltenden Reduzierung von spontanen inhibitorischen postsynaptischen Strömen in Purkinje-Zellen, vermutlich aufgrund von glialer Glutamat-Freisetzung und Aktivierung ionotroper Glutamat-Rezeptoren an präsynaptischen Nervenendigungen von Interneuronen.

*Modulation synaptischer Aktivität durch ATP-Freisetzung aus Astrozyten.* Astrozyten im Hippokampus setzen nach neuronaler Glutamat-Stimulation auch ATP frei, das nach enzymatischem Abbau zu Adenosin die präsynaptische Transmitterfreisetzung inhibiert. Die neuronale Transmitterfreisetzung kann sowohl an derselben Synapse (homosynaptisch) oder an benachbarten Synapsen (heterosynaptisch) aktivitätsabhängig moduliert werden. Dieser Mechanismus wird homo- oder heterosynaptische Suppression genannt und kann die Übertragung an einer Synapse verstärken, indem die Transmitterfreisetzung an benachbarten Synapsen gedämpft wird (Abbildung 2). Auch in der Retina führt die Freisetzung von ATP aus Gliazellen zur Reduktion neuronaler Aktivität.

#### Gliazellen tragen zur Bildung und Stabilisierung von Synapsen bei

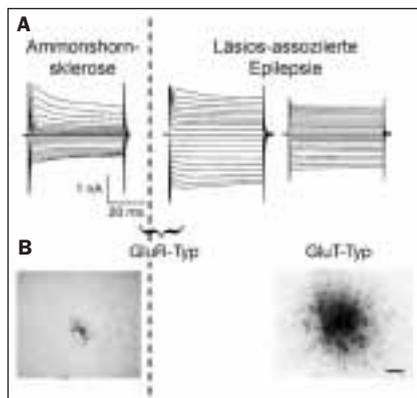
Gliazellen umhüllen Synapsen im Gehirn sehr eng, und es ist naheliegend zu vermuten, dass die Bildung und Reifung von Synapsen im Gehirn von Gliazellen beeinflusst wird. In der Zellkultur bilden retinale Ganglienzellen in Abwesenheit von Gliazellen kaum Synapsen, während in gemischten Astrozyten-Nervenzellen-Kulturen fast alle Ganglienzellen spontane synaptische Aktivität aufweisen und erheblich größere postsynaptische Ströme zeigen. Es blieb lange unklar, worauf dieser Effekt beruht. Inzwischen konnten jedoch mit Cholesterin und Thrombospondin zwei offensichtlich wichtige ‚synaptogene‘ Faktoren identifiziert werden. Diese Substanzen werden von Gliazellen freigesetzt, erhöhen die Effektivität des präsynaptischen Freisetzungapparates und stabilisieren neugebildete Synapsen. Es ist davon auszugehen, dass weitere Faktoren den Prozess der Synaptogenese beeinflussen; in diesem Zusammenhang sei das Zytokin

TNF $\alpha$  erwähnt, das aus Gliazellen freigesetzt wird und die synaptische Transmission durch erhöhte Expression postsynaptischer Rezeptoren verstärkt (Abbildung 2).

### Heterogenität von Zellen mit astroglialen Eigenschaften

Schon die ersten systematischen elektrophysiologischen Untersuchungen von Gliazellen in Hirnschnitten Anfang der 1990er Jahre zeigten, dass astrogliale Zellen hinsichtlich ihrer Membranströme und Antigen-Profile eine heterogene Zellpopulation darstellen. Diese Heterogenität wurde zuerst dem unterschiedlichen Reifegrad der Zellen zugeschrieben. Erst die Verfügbarkeit von transgenen Mäusen, die ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) unter der Kontrolle des Promotors für das Astrozyten-spezifische gliale fibrilläre saure Protein (GFAP) exprimieren, ermöglichte den Nachweis, dass im ZNS verschiedene Populationen von Zellen mit astroglialen Eigenschaften koexistieren (Matthias et al. 2003). Eine Population GFP-positiver Zellen weist einen ausgeprägten Baum von fein verzweigten Fortsätzen auf, die Blutgefäße kontaktieren. Sie besitzen eine große K<sup>+</sup>-Ruheleitfähigkeit, funktionelle Glutamat-Transporter (aber keine ionotropen Glutamat-Rezeptoren) und sind mit Hunderten von Nachbarzellen über gap junctions gekoppelt. Diese 'GluT-Zellen' bringen alle Voraussetzungen mit, die für die Regulation des Ionen- und Transmitterhaushalts (Homöostase) erforderlich sind. Ihre Eigenschaften entsprechen den typischen Eigenschaften protoplasmatischer Astrozyten, deren vielfältige Interaktionen mit Nervenzellen und Blutgefäßen oben diskutiert wurden.

Ein zweiter Zelltyp mit GFAP-Promotor-Aktivität besitzt dünne, weniger verzweigte Fortsätze ohne Blutgefäßkontakt. Glutamatapplikation löst in diesen Zellen Ströme durch Glutamat-Rezeptoren (AMPA-Typ), aber keine Transporter-vermittelte Antworten aus, sie wurden daher als 'GluR-Zellen' bezeichnet. GluR-Zellen unterscheiden sich von GluT-Zellen durch eine Vielzahl spannungsaktivierter (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) und einwärtsgerichteter K<sup>+</sup>-Ströme (Abbildung 3). Ein weiterer Unterschied betrifft die fehlende Zellkopplung, so dass GluR-Zellen kaum zur Regulation der Homöostase befähigt sein dürften. Auch hinsichtlich ihres Antigen-Profiles unterscheiden sich diese Zellen von GluT-Astrozyten: Sie exprimieren sowohl das astrozytäre Ca<sup>2+</sup> bindende Protein S100 $\beta$ , als auch NG2, ein Proteoglykan, das auch in Vorläuferzellen von Oligodendrozyten gefunden wird. Transkriptanalysen wiesen in GluR-Zellen zudem mehrere Gene



**Abb. 4: Krankheitsbedingte Veränderungen von Astrozyten bei humaner TLE. (A) Bei Läsions-assoziiierter Epilepsie werden im Hippokampus Zellen vom GluR- und GluT-Typ gefunden, die anhand ihrer Ganzzell-Strommuster unterschieden werden können (Membranpotentiale zwischen +20 und -160 mV). Bei AHS kommt es zu einem selektiven Verlust von GluT-Zellen. (B) Analyse astrozytärer Kopplung durch Füllung der Zelle während der Ableitung mit einem gap junction-permeablen Marker (Biozytin). Füllung einer GluT-Zelle führt zur Ausbreitung von Biozytin in mehr als 100 Nachbarzellen. Im Gegensatz dazu bleibt bei der GluR-Zelle der Marker in der abgeleiteten Zelle, es wird keine Kopplung mit Nachbarzellen beobachtet (Hüttmann et al., unveröffentlicht). Skalierungsbalken: 50  $\mu$ m.**

nach, die bisher als rein neuronal galten. Zusammenfassend kann man feststellen, dass GluR-Zellen Eigenschaften von astroglialen, oligodendroglialen und neuronalen Zellen aufweisen und sich einer einfachen Zelltyp-Klassifizierung entziehen.

Neue Ergebnisse zeigen nun, dass GluR-Zellen im Hippokampus direkt synaptisch innerviert werden. Elektronenmikroskopisch konnten Synapsen-ähnliche Strukturen zwischen Neuronen und GFAP-Promotor-positiven Zellen nachgewiesen werden, und funktionelle Analysen bestätigten die synaptische Aktivierung von GluR-Zellen durch glutamaterge und GABAerge Neurone. Eine direkte synaptische Aktivierung wurde auch für NG2-positive Zellen beschrieben, die als Vorläuferzellen von Oligodendrozyten bezeichnet wurden. Die Identität dieser Zellen bleibt unklar, da NG2 im Hippokampus vermutlich eine heterogene Population von Zellen markiert.

### Astrozyten unter pathophysiologischen Bedingungen

*Gestörte Regulation von Glutamat- und K<sup>+</sup>-Konzentration bei Epilepsie.* Am Bonner Neu-

rozentrum haben wir Zugang zu lebendem Hirngewebe von Patienten, die unter Therapie-resistenter Temporallappen-Epilepsie (TLE) leiden. Bei einigen Patienten kann als letzte mögliche Maßnahme ein Teil des Hippokampus entfernt werden, um die Anfallshäufigkeit zu verringern. Nach Zustimmung des Patienten steht ein Teil dieses Gewebes für die Grundlagenforschung zur Verfügung. Es werden zwei TLE-Formen unterschieden: Die Ammonshornsklerose (AHS), die durch einen selektiven Nervenzellverlust sowie reaktive Gliose gekennzeichnet ist, und Läsions-assoziierte Epilepsie, die keine oder nur geringe morphologische Veränderungen im Hippokampus aufweist. Wir sind der Frage nachgegangen, ob auch im menschlichen Hippokampus Gliazellen vom GluR- und GluT-Typ existieren und ob funktionelle Veränderungen astroglialer Zellen an der Entstehung von Anfallsaktivität beteiligt sein könnten.

Im Gewebe von Patienten mit Läsions-assoziiierter Epilepsie existieren tatsächlich die beiden Zelltypen und weisen ähnliche Eigenschaften auf, wie in der Maus (s. oben): GluT-Zellen mit dominierenden zeit- und spannungsunabhängigen Strömen, funktionellen Glutamat-Transportern, ausgeprägter Kopplung und GluR-Zellen mit spannungsabhängigen und einwärtsgerichteten Strömen, die nicht gekoppelt sind und statt Glutamat-Transportern Glutamat-Rezeptoren vom AMPA-Subtyp exprimieren. Bemerkenswerterweise fehlen bei den AHS-Patienten jedoch die GluT-Zellen praktisch vollständig (Abbildung 4). Dieser Verlust von GluT-Zellen bei AHS bedingt eine Störung des Abtransports von synaptisch freigesetztem Glutamat. Wie oben erläutert, ist die astrozytäre Glutaminsynthese außerdem an die Glukoseaufnahme aus Blutkapillaren gekoppelt. Der Verlust von Astrozyten vom GluT-Typ könnte somit die Energieversorgung der umliegenden Nervenzellen verschlechtern und zum Ansteigen des Glutamins im Extrazellulärraum führen, was Übererregbarkeit und neuronalen Zelltod auslösen könnte. Es ist weiterhin bekannt, dass aufgrund der starken neuronalen Aktivität während eines epileptischen Anfalls die extrazelluläre K<sup>+</sup>-Konzentration erheblich ansteigen kann. Der Verlust von gekoppelten Astrozyten ist vermutlich die Ursache dafür, dass bei AHS die extrazellulären K<sup>+</sup>-Ionen nicht mehr effizient abtransportiert werden.

*GluR-Zellen im Hippokampus von AHS Patienten besitzen veränderte Rezeptor-Eigenschaften.* Uns hat weiterhin interessiert, ob die menschlichen GluR-Zellen im sklerotischen Hippokampus und bei Läsions-asso-



## Exkurs

### Gliaindex

Der Gliaindex bezeichnet das Verhältnis der Anzahl von Gliazellen zur Anzahl der Nervenzellen. Im Fadenwurm *Caenorabditis elegans* oder im medizinischen Blutegel *Hirudo medicinalis* übersteigt die Anzahl der Nervenzellen die der Gliazellen bei weitem; im Blutegel besteht ein Ganglion aus 25-30 Neuronen und nur einer Gliazelle (Gliaindex ~ 0.04), und im Fadenwurm ist die Zahl der Nervenzellen 6 mal so hoch im Vergleich zu den Gliazellen (Index ~ 0.2). Die Phylogenese geht einher mit einer Zunahme der Komplexität des Gehirns und des Anteils von Gliazellen. Im Kortex von Ratten und Mäusen beträgt der Gliaindex ~ 0,4 während in den Laminae der menschlichen Großhirnrinde die Zahl der Astrozyten die der Nervenzellen um das 2 fache übertrifft (Index ~ 2). Interessanterweise weisen die entsprechenden Areale im Gehirn von Albert Einstein einen höheren Index auf, was die Hypothese unterstützte, dass die Leistungsfähigkeit des Gehirns mit der Größe des Gliaindex korreliert. Diese Annahme ist vermutlich jedoch nicht haltbar: Die Großhirnrinde des Delfins weist beispielsweise einen noch größeren Gliaindex auf als die des Menschen.

ziierter Epilepsie funktionelle Unterschiede aufweisen, wobei wir uns zunächst für die Glutamat-Rezeptoren vom AMPA-Subtyp interessiert haben. Weder die Rezeptor-Stromdichte noch die  $Ca^{2+}$ -Permeabilität der Rezeptoren war in Zellen von AHS-Patienten und solchen mit Läsions-assoziiierter Epilepsie verschieden; in beiden Epilepsie-Formen wurde eine mittlere  $Ca^{2+}$ -Permeabilität gemessen, ähnlich wie in GluR-Zellen der Maus. Allerdings wiesen die Glutamat-induzierten Ströme von Zellen aus AHS-Gewebe eine langsamere Desensibilisierung auf, was durch eine veränderte Expression von Spleißvarianten der AMPA-Rezeptoren hervorgerufen werden kann. Diese Vermutung konnte durch pharmakologische Experimente und vergleichende Transkriptuntersuchungen an einzelnen Zellen bestätigt werden: In GluR-Zellen aus dem Hippokampus von AHS Patienten ist der Anteil der Rezeptor Untereinheit GluR1flip signifikant höher als in Zellen aus Läsions-assoziiertem Gewebe. Neuronal freigesetztes Glutamat führt folglich bei Sklerose zu einer verlängerten und erhöhten astroglialen Depolarisation.

Diese Veränderungen, zusammen mit dem oben diskutierten Verlust von GluT-Zellen, tragen wahrscheinlich zur Generierung und Ausbreitung von Anfallsaktivität im sklerotischen Hippokampus bei.

### Fazit

Die Bedeutung von Gliazellen für die Informationsverarbeitung im Gehirn ist lange Zeit unterschätzt worden. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass diese Zellen für den Energie- und Transmitterhaushalt der Nervenzellen wichtig sind und die Durchblutung regulieren. Gliazellen, insbesondere Astrozyten, sind als aktive Partner der Neurone aber auch an der Bildung von Synapsen sowie an der Modulation und Synchronisation neuronaler Aktivität beteiligt. Dabei wirken sie sowohl als Empfänger neuronaler Signale als auch als Quelle von Signalmolekülen, z.B. Gliotransmittern, die über regulierte Exozytose freigesetzt werden können. Aufgrund dieser Eigenschaften rücken Gliazellen nun zunehmend in den Fokus von Untersuchungen zu Ursachen neurologischer Erkrankungen. Neue Konzepte der Informationsverarbeitung müssen erarbeitet werden, die diesen Erkenntnissen Rechnung tragen. Diesem Ziel dient u.a. auch das Schwerpunktprogramm 'Die Bedeutung der Neuroglia für die Bildung, Funktion und Plastizität von Synapsen', das seit 2004 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wird. Es ist höchste Zeit, dass Gliazellen auch in den Standard-Lehrbüchern der Physiologie eine ihrer Bedeutung entsprechende Berücksichtigung finden.

### Literatur

- Bezzi, P., Gunderson, V., Galbete, J.L., Seifert, G., Steinhäuser, C., Pilati, E. und Volterra, A. (2004): Astrocytes contain a vesicular compartment that is competent for regulated exocytosis of glutamate. *Nat Neurosci* 7: 613-620.
- Fellin, T. und Carmignoto, G. (2004): Neurone-astrocyte signalling in the brain represents a distinct multifunctional unit. *J Physiol* 559: 3-15.
- Magistretti, P.J. und Pellerin, L. (1999): Astrocytes couple synaptic activity to glucose utilization in the brain. *News Physiol Sci* 14: 177-182.
- Matthias, K., Kirchhoff, F., Seifert, G., Hüttmann, K., Matyash, M., Kettenmann, H. und Steinhäuser, C. (2003): Segregated expression of AMPA-type glutamate receptors and glutamate transporters defines distinct astrocyte populations in the mouse hippocampus. *J Neurosci* 23: 1750-1758.
- Mulligan, S.J. und MacVicar, B.A. (2004): Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature* 431: 195-199.

Eine vollständige Literaturliste kann von den Autoren angefordert werden.

### Danksagung

Die Autoren danken allen Kollegen, mit denen im Rahmen der hier vorgestellten Projekte zusammengearbeitet wurde. Unsere Arbeiten werden gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB/TR3, SE 774/3, RJ 942/4) und den Fonds der Chemischen Industrie.

### Kurzbiographien

**Gerald Seifert:** geboren 1962, 1983-1988 Studium der Chemie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, 1988-1992 wissenschaftlicher Assistent am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie der Universität Jena, 1993 Promotion an der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät, 1993-1997 Postdoc in der Arbeitsgruppe Membranphysiologie am Institut für Physiologie der Universität Jena, 1998 bis 2002 wissenschaftlicher Assistent in der Abteilung Experimentelle Neurobiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2002 Habilitation für Physiologie, seit 2003 Oberassistent in der Abteilung Experimentelle Neurobiologie der Universität Bonn.

**Christian Steinhäuser:** geboren 1956, 1977-1982 Studium der Physik an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, 1982-1989 wissenschaftlicher Assistent am Institut für Neurobiologie und Hirnforschung Magdeburg, 1983-1985 Teilstudium Medizin, 1988 Promotion an der Biologischen Fakultät der Universität Jena, 1990-1997 Leiter einer Arbeitsgruppe Membranphysiologie am Institut für Physiologie der Universität Jena, 1995 Habilitation für Physiologie, 1995-1997 kommissarische Leitung des Instituts für Physiologie I der Universität Jena, 1997 Ruf auf eine Professur für Experimentelle Neurobiologie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Christian Steinhäuser**  
 Experimentelle Neurobiologie  
 Klinik für Neurochirurgie  
 Universität Bonn  
 Sigmund Freud Str. 25,  
 D-53105 Bonn  
 Tel: + 49 (0) 228 287 9028  
 Fax: + 49 (0) 228 287 9121  
 e-mail: christian.steinhaeuser@ukb.uni-bonn.de

# Muskarinische Acetylcholinrezeptoren und die neuronalen Mechanismen kognitiver Leistungen

Christian Alzheimer und Jürgen Wess

## Zusammenfassung

Die cholinerge Neuromodulation über muskarinische Acetylcholinrezeptoren (mAChRs) ist eine wichtige Voraussetzung für die kognitiven Leistungen, die von den verschiedenen Kortexarealen erbracht werden. Obgleich die Bedeutung von mAChRs (M1 - M5) für kognitive Prozesse außer Frage steht, sind die zugrunde liegenden Mechanismen auf der zellulären und synaptischen Ebene noch weitgehend ungeklärt. Wir berichten hier über Untersuchungen an M1- bzw. M2-Rezeptor-Knockout-Mäusen (M1<sup>-/-</sup> bzw. M2<sup>-/-</sup>-Mäuse), die neue und teilweise überraschende Erkenntnisse über die neuronalen Mechanismen und die Rezeptorpharmakologie der kognitionsfördernden Wirkungen von Acetylcholin liefern. Wider Erwarten zeigen M1<sup>-/-</sup>-Mäuse normales hippocampales Lernen mit nur diskreten kognitiven Einbußen, die möglicherweise mit dem Ausfall neuronaler  $\gamma$ -Oszillationen zusammenhängen. Bei M2<sup>-/-</sup>-Mäusen finden sich dagegen sehr viel stärkere Defizite, sowohl bei der synaptischen Plastizität im Hippocampus, als auch bei verschiedenen Lern- und Gedächtnistests. Eine Ursache könnte die fehlende Kontrolle der GABA-Freisetzung durch präsynaptisch lokalisierte M2-Rezeptoren sein. Die parallele Analyse von mAChR-defizienten Mäusen mit Verhaltenstests und hochauflösenden elektrophysiologischen Methoden stellt einen vielversprechenden Ansatz nicht nur in der Grundlagenforschung dar, sondern auch für eine zielgerichtete pharmakologische Therapie von Demenzerkrankungen.

## Abstract

Muscarinic acetylcholine receptors and neuronal mechanisms of cognitive functions. Cholinergic neurotransmission through muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) plays a central role in facilitating cognitive functions. Whereas the importance of mAChRs (M1 - M5) for cognition is well established, the underlying mechanisms at the cellular and synaptic level have remained largely elusive. We report here on recent studies using M1 and M2 receptor knockout mice that provide novel and unexpected insights into the neuronal mechanisms and the receptor pharmacology mediating the cognitive effects of acetylcholine. Most surprisingly, M1 receptor-deficient mice display intact hippocampal learning with few, quite selective cognitive deficits, which might be related to the abrogation of cholinergic  $\gamma$ -oscillations. By contrast, much more pronounced impairments were observed in M2 receptor-deficient mice, both in terms of hippocampal learning and synaptic plasticity. These deficits might result from the lack of presynaptic M2 heteroreceptors controlling GABA release. The parallel analysis of mAChR mutant mice at the behavioral and the synaptic level promises new insights not only for basic research, but also for new venues in the therapy of dementia.

**Key words:** acetylcholine; muscarinic receptors; hippocampus; synaptic plasticity; long-term potentiation; learning and memory

## Cholinerge Systeme des Gehirns

Grob vereinfachend lassen sich die chemischen Überträgerstoffe im Gehirn in solche unterteilen, die innerhalb eines neuronalen Netzwerks exekutive Funktionen ausüben, also die erregenden und hemmenden synaptischen Verbindungen zwischen den einzelnen Neuronen sicherstellen, und solche, die modulierend auf deren Aktivität einwirken. Zu den

ersten gehören die Aminosäuren Glutamat und  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), während Acetylcholin und die biogenen Amine Dopamin, Noradrenalin und Serotonin die wichtigsten Vertreter der Neuromodulatoren darstellen. Aufgrund ihrer regulierenden Wirkung auf die elektrische Erregbarkeit von Projektions- und Interneuronen und deren Synapsen nehmen die Neuromodulatoren entscheidenden Einfluss darauf, wie innerhalb einer Hirnregion

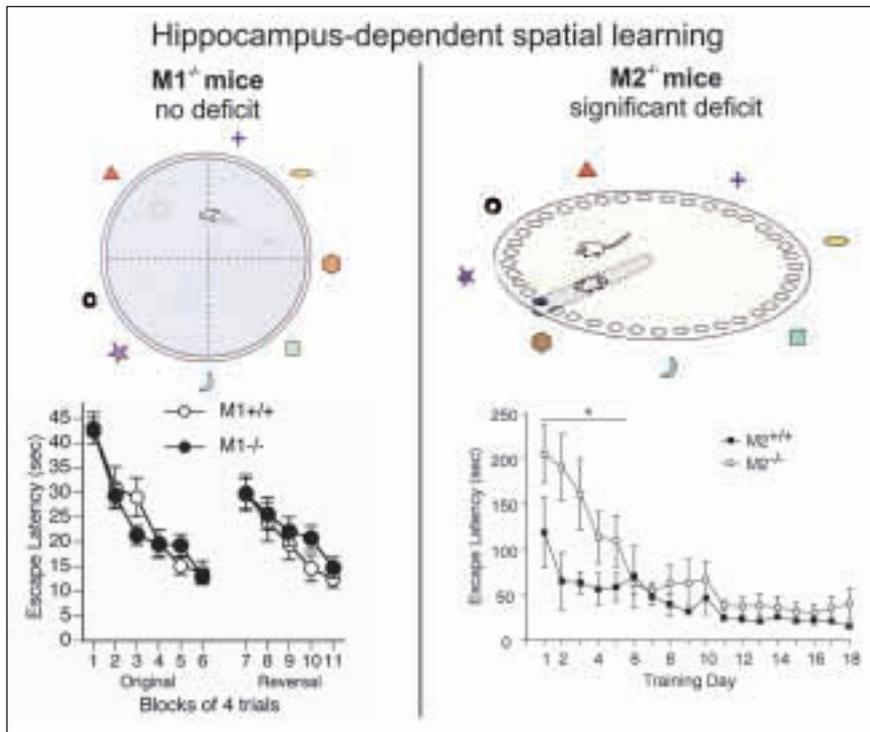
Signale verrechnet und weitergeleitet werden. Die Neuromodulatorsysteme bestimmen aber nicht nur, wie effizient und präzise die einzelnen Hirnareale ihre sensorischen, motorischen, kognitiven und affektiven Aufgaben erfüllen, sondern steuern über die Kontrolle globaler neuronaler Aktivitätsmuster auch Wachbewusstsein und Schlaf.

In diesem Review wollen wir uns auf die Rolle von Acetylcholin bei kognitiven Leistungen konzentrieren und uns insbesondere der bislang weitgehend ungeklärten Frage widmen, wie sich die neuropsychologisch manifesten Wirkungen auf zellulärer Ebene erklären lassen. Funktionell wichtig sind dabei die cholinergen Projektionen, die aus benachbarten Regionen des basalen Vorderhirns (Nucleus basalis, mediales Septum und diagonales Band von Broca, MS/DBB) in einem weiten Fächer zu Hippocampus, Amygdala und Neokortex ziehen. Die cholinergen Bahnen enden diffus und verteilen Acetylcholin wie eine Sprinkleranlage. Die Spezifität der cholinergen Wirkungen beruht daher im wesentlichen auf der unterschiedlichen Verteilung der verschiedenen Rezeptor-Subtypen in den Zielgebieten.

## Muskarinische Rezeptoren, Kognition und Demenz

Grundsätzlich kann Acetylcholin auf nikotinische und muskarinische Rezeptoren wirken. Die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) sind Kationen-permeable, Liganden-gesteuerte Ionenkanäle, während die muskarinischen Rezeptoren (mAChRs) G-Protein-gekoppelte Membranproteine sind, die unterschiedliche Signalkaskaden in Gang setzen können. Die Familie der mAChRs besteht aus fünf molekular unterscheidbaren Subtypen (M1 - M5). Die ungeradzahligten mAChRs (M1, M3, M5) aktivieren G-Proteine der G<sub>q/11</sub>-Familie. Über die Aktivierung der Phospholipase C kommt es zur Bildung von Inositoltriphosphat mit nachfolgender Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung aus intrazellulären Speichern und zur Aktivierung der Proteinkinase C über das entstandene Diacylglycerol. Daneben können M1-Rezeptoren in kortikalen Neuronen auch die Mitogen-aktivierte Protein Kinase (MAPK) aktivieren. Die geradzahligten mAChRs (M2, M4) koppeln an G-Proteine der G<sub>i</sub>-Klasse. Über diesen Signalweg werden die Adenylatzyklase gehemmt und einwärts-gleichrichtende K<sup>+</sup>-Kanäle der Kir3.0 (GIRK)-Familie aktiviert.

Die Bedeutung von mAChRs für viele kognitive Prozesse, insbesondere selektive Aufmerksamkeit, Lern- und Gedächtnisleistungen ist seit langem aus klinischen und tierexperimentellen Studien bekannt.



**Abb.1: Störung des Hippocampus-abhängigen, räumlichen Lernens bei M2<sup>-/-</sup>, aber nicht bei M1<sup>-/-</sup>-Mäusen. Gemessen wurde jeweils die Latenz, bis im Morris water maze (links) bzw. im Barnes circular maze (rechts) die verdeckte Plattform bzw. der Fluchttunnel gefunden wurde. (Aus: Kandel et al. 2000; copyright McGraw-Hill; with permission. Miyakawa et al. 2001 und Seeger et al. 2004; copyright Society for Neuroscience; with permission).**

Nach der Gabe von unselektiven muskarinischen Rezeptor-Antagonisten wie Atropin und Scopolamin beobachtet man vielfältige und tiefgreifende kognitive Defizite, die vor allem als Aufmerksamkeitsstörungen und als Beeinträchtigungen vieler Lernprozesse und Gedächtnisleistungen in Erscheinung treten. Die Symptome ähneln sehr stark den neuropsychologischen Ausfällen bei degenerativen Demenzerkrankungen. Charakteristischerweise zeigen die Gehirne dieser Patienten einen Untergang der cholinergen Bahnen vom basalen Vorderhirn zu Hippocampus und Neokortex. Die pharmakologische Beeinflussung des cholinergen Systems und insbesondere der mAChRs ist daher ein Hauptangriffspunkt in der symptomatischen Therapie von dementiellen Syndromen. Obgleich der enge Zusammenhang zwischen intaktem cholinergen System, muskarinischen Rezeptoren und kognitiven Fähigkeiten seit langem etabliert ist, sind zwei entscheidende Fragen immer noch offen: 1. Über welche Mechanismen fördern mAChRs diejenigen zellulären Prozesse, die als neurobiologische Korrelate von Lernen und Gedächtnis gelten? 2. Welche mAChR-Subtypen sind dabei primär verantwortlich? Der Grund, warum diese eng miteinander verknüpften Fragen so lange

nicht adäquat bearbeitet werden konnten, lag im wesentlichen darin, dass es für die fünf molekular unterscheidbaren mAChRs aufgrund ihrer hohen Sequenzhomologie keine Agonisten und Antagonisten mit ausreichend hoher Subtyp-Selektivität gibt. Dadurch ist die eindeutige Zuordnung einer cholinergen Wirkung zu einem bestimmten Rezeptor-subtyp meist nicht möglich. Erschwerend kommt hinzu, dass kortikale Neurone meist mehrere mAChR-Subtypen gleichzeitig exprimieren und diese prä- und/oder postsynaptisch lokalisiert sein können. Als Ausweg aus diesem Dilemma bietet sich der Einsatz gentechnologischer Methoden an, mit denen einzelne mAChRs selektiv ausgeschaltet werden können (Wess 2004). Da es keine Hinweise darauf gibt, dass es als Folge eines gezielten Knock-outs zur kompensatorischen Überexpression funktionell äquivalenter mAChRs kommt, stellt dieser Ansatz den besten Weg dar, um Neurophysiologie und Pharmakologie der kognitiven Effekte von Acetylcholin aufzuklären. In Parenthese sei angemerkt, dass wir mit der Fokussierung des Reviews auf muskarinische Rezeptoren Effekte von Nikotin im kognitiven Bereich nicht in Abrede stellen wollen. Als mögliches neurobiologisches Korrelat wird die

Beeinflussung der Glutamat-Freisetzung an kortikalen Synapsen durch präsynaptisch lokalisierte nikotinische AChRs diskutiert (Gray et al. 1996).

### M2-Rezeptoren, synaptische Plastizität und hippocampales Lernen

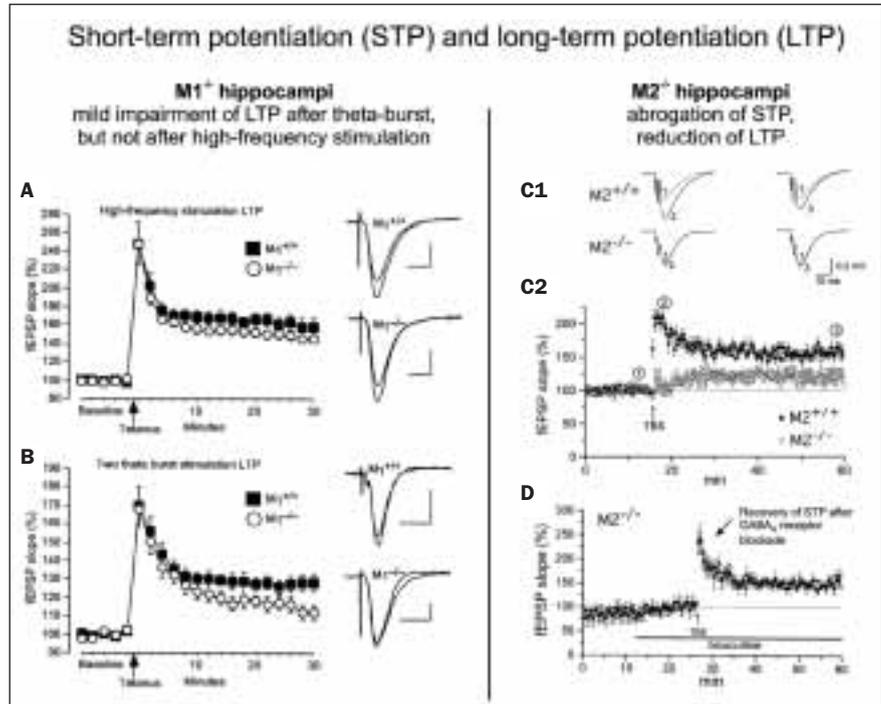
Die Indizienkette von der Modifikation einzelner Synapsen bis zur verhaltensexperimentell erfassten Gedächtnisleistung ist wohl für kein Paradigma so stringent wie für die Langzeitpotenzierung (LTP) glutamaterger Synapsen im Hippocampus. Schaltet man auf gentechnischem Weg selektiv und gewebspezifisch Komponenten der zellulären Mechanismen aus, die für hippocampale LTP notwendig sind, versagen die Mäuse in Lerntests, die an einen neurophysiologisch intakten Hippocampus gebunden sind (Tsien et al. 1996). Bislang war fraglich, inwieweit bestimmte mAChRs an dem Lernerfolg und den zugrunde liegenden synaptischen Veränderungen beteiligt sind. Wir und andere haben jetzt M1- und M2-Knock-out-(KO)-Mäuse (M1<sup>-/-</sup> und M2<sup>-/-</sup>) untersucht, um diese Frage zu klären.

Abbildung 1 zeigt zwei typische Versuchsaufbauten, mit denen Hippocampus-abhängiges Lernverhalten untersucht wird. In beiden Fällen handelt es sich um räumliche Gedächtnistests. Links, im sog. Morris water maze, muss die Maus in einem mit opaker Flüssigkeit gefüllten Pool eine knapp unter der Wasseroberfläche verborgene Plattform lokalisieren, um nicht weiter schwimmen zu müssen. Rechts, im sog. Barnes circular maze, muss die Maus einen Fluchttunnel finden, der von einem der vielen randständigen Löcher abgeht und es ihr erlaubt, von der angehobenen und hell erleuchteten Plattform zu verschwinden. M1-Rezeptoren sind im Hippocampus am häufigsten vertreten (Levey et al. 1991, 1995) und üben verschiedene erregende Wirkungen auf Pyramidenzellen aus (Dutar und Nicoll 1988). Man nahm daher an, dass M1-Rezeptoren die kognitionsfördernden Wirkungen von Acetylcholin vermitteln. Überraschenderweise lernten die M1-defizienten Mäuse aber genauso schnell wie die Wildtyp-Mäuse (Abbildung 1, links unten; Miyakawa et al. 2001). Wider Erwarten war dagegen das räumliche Lernen bei M2<sup>-/-</sup>-Mäusen während der ersten Trainingswoche deutlich schlechter (Abbildung 1, rechts unten; Seeger et al. 2004). Nach gängiger Ansicht hätte die Ausschaltung von M2-Rezeptoren die kognitiven Leistungen verbessern sollen, denn M2-Rezeptoren, so die zugrunde liegende Vorstellung, würden im wesentlichen als Autorezeptoren auf cholinergen Terminalen fungieren und die Frei-

setzung von Acetylcholin hemmen (Kitachi et al. 1999; Zhang et al. 2002). Die einfache Gleichung: M2-Rezeptor-Blockade = mehr Acetylcholin-Freisetzung = verbesserte Gedächtnisleistung (Quirion et al. 1995; Carey et al. 2001) lässt sich nach unseren Befunden nicht mehr aufrecht erhalten. Im Gegenteil, die Ausschaltung der M2-Rezeptoren ist dem Lernerfolg offensichtlich abträglich.

### Muskarinische Rezeptoren und LTP

Der unterschiedliche Einfluss von M1- vs. M2-Rezeptoren auf das Lernverhalten spiegelt sich in dem Ausmaß wider, in dem sie synaptische Plastizität fördern. Die Ausschaltung von M1-Rezeptoren hatte je nach Reizmuster, mit dem LTP induziert wurde (hochfrequente Dauerreizung bzw. Salven von sog.  $\theta$ -Bursts), keinen bzw. nur einen moderaten Effekt auf die im stratum radiatum der CA1-Region des Hippocampus gemessenen synaptischen Feldpotenziale (field excitatory postsynaptic potentials, fEPSPs, Abbildung 2, links; Anagnostaras et al. 2003). Fehlten dagegen M2-Rezeptoren, kam es zu einer gravierenden Änderung in Zeitverlauf und Ausmaß der synaptischen Potenzierung (Seeger et al. 2004). Die Kurzzeit- (short-term)-Potenzierung (STP), die normalerweise in den ersten 10-15 min nach der Reizung (hier  $\theta$ -Salven) beobachtbar ist, fehlte vollständig, und die LTP war signifikant reduziert (Abbildung 2 rechts oben). Interessanterweise ließen sich durch Blockade von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren die STP wiederherstellen und die LTP verbessern (Abbildung 2 rechts unten). Diese Befunde lieferten einen ersten Hinweis, dass in M2-defizienten Hippocampi ein Übergewicht an synaptischer Hemmung die Induktion synaptischer Plastizität behindert. Durch Messungen inhibitorischer synaptischer Ströme (IPSCs) konnten wir in der Tat zeigen, dass bei repetitiver Reizung die zunehmende Hemmung der GABA-Freisetzung in M2<sup>-/-</sup>-Hippocampi deutlich schwächer ist als im Kontrollpräparat (Seeger et al. 2004). Offensichtlich hemmen auf GABAergen Terminalen lokalisierte M2-Rezeptoren die Freisetzung von GABA. Fehlt diese cholinerge Kontrolle nach Ausschaltung der M2-Rezeptoren, so kommt es, insbesondere bei starker Reizung, zu einer weitgehend unbehinderten GABA-Ausschüttung auf die hippocampalen Pyramidenzellen. Dadurch wird deren starke glutamaterge Depolarisation, die zur Induktion der synaptischen Plastizität notwendig ist, erheblich vermindert und die Maschinerie von STP und LTP kann nicht richtig in Gang gesetzt werden (s. Abbildung 5).



**Abb. 2:** Störung der synaptischen Plastizität an der Schaffer-CA1-Synapse im Hippocampus-Schnitt. Bei M1<sup>-/-</sup>-Hippocampi kam es nur nach  $\theta$ -Burst-Stimulation, nicht aber nach hochfrequenter Reizung (100 Hz für 1 s) zu einer Beeinträchtigung der LTP. Im Gegensatz dazu sah man bei M2<sup>-/-</sup>-Hippocampi einen kompletten Ausfall der STP und eine Abschwächung der LTP. Wiederherstellung der STP und Verbesserung der LTP durch GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Blockade in M2<sup>-/-</sup>-Hippocampi. (Aus: Anagnostaras et al. 2003; copyright Nature Publishing Group; with permission. Seeger et al. 2004; copyright Society for Neuroscience; with permission).

### M2-Rezeptoren und „muskarinische“ LTP

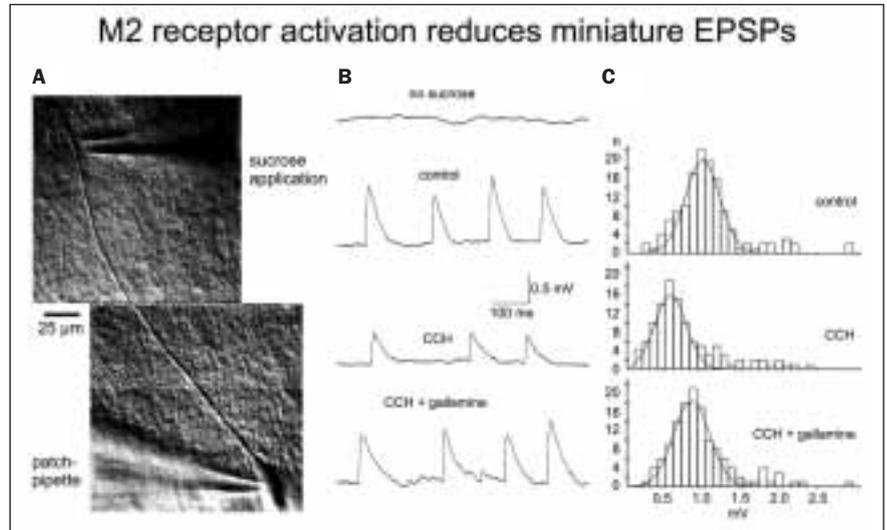
Ein eigentümliches, weil von Reizsalven bzw. „Pairing“ (elektrischer Reiz und massive Depolarisation) unabhängiges synaptisches Plastizitätsphänomen, ist die sog. muskarinische LTP (LTP<sub>m</sub>, Markram und Segal 1990; Auerbach und Segal 1994, 1996). Appliziert man im Hippocampus-schnitt den cholinergen Agonisten Carbachol in submikromolarer Konzentration, wodurch bevorzugt M2-Rezeptoren aktiviert werden, kommt es zu einer die temporäre Carbachol-Gabe lange überdauernden Potenzierung der fEPSPs. Dieser Effekt benötigt, wie gesagt, keine hochfrequenten elektrischen Stimuli, ist unabhängig von der schnellen GABAergen Hemmung und beruht offensichtlich auf einer transienten Erhöhung der NMDA-Rezeptor-Antwort, der - ähnlich der „klassischen“ LTP - eine langfristige Anhebung der AMPA-Rezeptor-Antwort folgt. Angesichts der bislang bekannten Signaltransduktionswege (s.o.) schien jedoch die Rolle von M2-Rezeptoren bei der LTP<sub>m</sub> fraglich. Unsere Untersuchungen an M2<sup>-/-</sup>-Hippocampi haben jetzt eindeutig gezeigt, dass nach Ausschaltung der M2-Rezeptoren

keine LTP<sub>m</sub> mehr hervorgerufen werden kann (Seeger et al. 2004). Auch wenn der zugrunde liegende Mechanismus weiter im Dunkeln bleibt, belegen diese Befunde, dass M2-Rezeptoren synaptische Plastizität nicht nur indirekt, d.h. über die Hemmung der Hemmung fördern, sondern, dass sie auch unmittelbar auf die postsynaptischen Glutamat-Antworten Einfluss nehmen können (s. Abbildung 5).

### M2-Rezeptoren und das Signal-Rausch-Verhältnis

Interessanterweise erleichtern M2-Rezeptoren nicht nur die Potenzierung wichtiger synaptischer Signale, sondern sie können zugleich auch das synaptische Hintergrundrauschen dämpfen. Dies geschieht durch M2-Rezeptoren, die auf den Dendriten von Pyramidenzellen offensichtlich in unmittelbarer Nachbarschaft zu exzitatorischen Synapsen lokalisiert sind. Durch Aktivierung von K<sup>+</sup>-Kanälen der GIRK-Familie (s.o.) schließen M2-Rezeptoren erregende postsynaptische Ströme partiell kurz (Abbildung 3; Seeger und Alzheimer 2001). Weil der GIRK-Strom einwärts-gleichrichtend ist,

**Abb. 3: Spontane miniatur-EPSPs (als Äquivalent synaptischer Hintergrundaktivität in vivo) wurden durch lokale Saccharose-Applikation an den apikalen Dendriten einer mit Tetrodotoxin (TTX) superfundierten CA1-Pyramidenzelle hervorgerufen (A). Die Abschwächung der m-EPSPs durch den cholinergen Agonist Carbachol wurde mit Gallamin, einem M2-Rezeptor-bevorzugenden Antagonisten, aufgehoben (B: Einzelspuren, C: Amplitudenhistogramme). Weitere Versuche zeigten, dass die Abschwächung der m-EPSPs durch einen Kurzschluss auf der postsynaptischen Seite zustande kam. (Aus: Seeger und Alzheimer 2001; copyright Cambridge University Press; with permission)**



d.h. mit Depolarisation abschaltet, betrifft der lokale Kurzschluss nur kleine erregende Signale, während große Signale, von denen mittels LTP eine „Gedächtnisspur“ angelegt werden soll, nicht vermindert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ausgeprägte Wirkung von M2-Rezeptoren auf Signalverarbeitung und synaptische Plastizität im Hippocampus durch die strategisch geschickte Platzierung an zwei entscheidenden Orten erreicht wird. Postsynaptisch nahe den erregenden Synapsen lokalisierte M2-Rezeptoren verbessern durch Abschwächung der Hintergrundaktivität das Signal-Rausch-Verhältnis und können Glutamat-Rezeptoren mittels LTP<sub>m</sub> offenbar direkt modulieren. Präsynaptisch auf GABAergen Terminalen gelegene M2-Rezeptoren sorgen dagegen für die notwendige temporäre Disinhibition der Pyramidenzellen während der Plastizität induzierenden Reizsalven (vgl. Abbildung 5).

### M1-/ M3-Rezeptoren, Endocannabinoide und LTP

Neben den bislang besprochenen Mechanismen kann Acetylcholin auch über das Endocannabinoid-System LTP beeinflussen. Endocannabinoide werden von Pyramidenzellen als retrogrades Signal freigesetzt, das über die Aktivierung von präsynaptischen CB1-Rezeptoren die GABA-Ausschüttung langfristig hemmt (Wilson und Nicoll 2001). Die CB1-Rezeptoren finden sich auf Cholecystokin (CCK)-positiven Interneuronen (Katona et al. 1999), während die M2-Rezeptoren auf Parvalbumin (PV)-positiven Interneuronen sitzen (Hajos et al. 1998). Die beiden Kontrollmechanismen der GABA-Freisetzung sind also anatomisch getrennt und funktionell komplementäre Systeme. Die lang dauernde Unterdrückung (long-term

depression) der Inhibition durch Endocannabinoide, kurz I-LTD, führt offenbar zu einem „Priming“ glutamaterger Synapsen (Chevalleyre und Castillo 2004). Als Folge können schwache Reizsalven, die normalerweise keine LTP auslösen, synaptische Übertragung potenzieren (Carlson et al. 2002). Diese Befunde sind übrigens kein Plädoyer für den Konsum von Cannabis zur Stärkung des Gedächtnisses: Werden durch exogene Zufuhr alle Cannabinoid-Rezeptoren, also auch die auf glutamatergen Terminalen, global aktiviert, ist LTP nicht mehr auslösbar und Lern- bzw. Gedächtnisleistungen sinken rapide (Sullivan 2000). Offensichtlich wird die Freisetzung der Endocannabinoide und damit das Ausmaß der I-LTD durch muskarinische Rezeptoren auf Pyramidenzellen reguliert (s. Abbildung 5). Interessanterweise führt nur ein doppelter KO von M1- und M3-Rezeptoren zur Aufhebung der muskarinischen I-LTD, während die genetische Ausschaltung von M1-, M2-, M3- oder M4-Rezeptoren alleine keinen Effekt hat, ebenso wenig ein M2/M4-Doppel-KO (Fukudome et al. 2004). Neben den M2-Rezeptoren stellen somit die M1/M3-Rezeptoren einen weiteren, komplementären Angriffspunkt dar, über den das cholinerge System Einfluss auf synaptische Plastizität nehmen kann. Inwieweit dies verhaltensrelevant ist, müssen Lern- und Gedächtnistests an M1/M3-Doppel-KO-Mäusen zeigen.

### Muskarinische Rezeptoren und neuronale Oszillationen

Wenn es um die grundsätzlichen neurophysiologischen Mechanismen kognitiver Leistungen geht, muss neben synaptischer Plastizität auch von neuronalen Oszillationen die Rede sein. Oszillationen dienen dazu, einzelne Elemente eines oder mehrerer neu-

ronaler Netzwerke zu temporären Ensembles zu verbinden. Diese neuronalen ad-hoc-Komitees befassen sich in einem bestimmten Zeitfenster mit der Aufnahme, Verarbeitung, Speicherung oder Wiedergabe einer gemeinsamen Information. Trotz intensiver experimenteller Forschung in vivo und in vitro und umfangreichen Computersimulationen ist die Entstehung der Oszillationen noch nicht vollständig verstanden. Offenbar resultieren die Oszillationen aus einem sehr komplexen Zusammenspiel von zellulären Eigenschaften (wie Autorhythmität und Resonanzverhalten) und Netzwerkeigenschaften, die sich in speziellen Verschaltungen von Pyramidenzell- und Interneuronpopulationen äußern. Bei den muskarinisch induzierbaren Oszillationen handelt es sich vor allem um rhythmische Aktivitäten im  $\theta$ - (5-12 Hz bei Nagern) und im  $\gamma$ -Frequenzband (35-80 Hz).

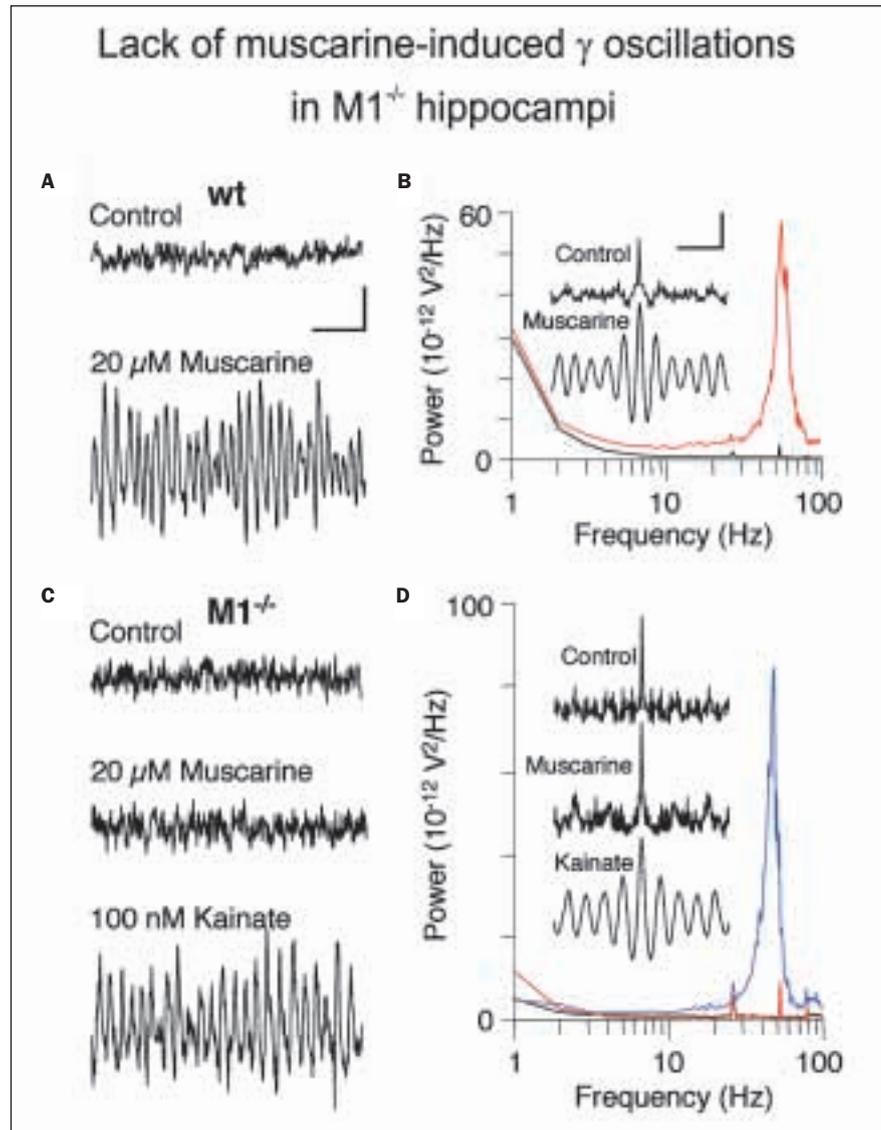
### M1-Rezeptoren und $\gamma$ -Oszillationen

Die hochfrequenten  $\gamma$ -Oszillationen werden für fokussierte Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis benötigt. Im sensorischen Kortex sorgen sie dafür, dass die verschiedenen Eigenschaften eines Sinneseindrucks, die in unterschiedlichen Arealen verarbeitet werden, zu einem stimmigen Gesamtbild rekonstruiert werden. Im Hippocampus helfen  $\gamma$ -Oszillationen bei der Kodierung und dem Abruf von Gedächtnisspuren (Singer 1999; Csicsvari et al. 2003). Im Hippocampus-schnitt können  $\gamma$ -Oszillationen durch Gabe von Carbachol induziert werden und sind so einer zellulären Analyse zugänglich (Fisahn et al. 1998). Elektrophysiologische Untersuchungen an Hippocampi von muskarinischen KO-Mäusen haben zwei wichtige neue Erkenntnisse gebracht (Fisahn et al. 2002): 1. Die cholinerge Induktion der  $\gamma$ -Oszillationen

erfolgt ausschließlich über M1-Rezeptoren (Abbildung 4). 2. Maßgeblich ist hierbei die M1-Rezeptor-vermittelte Aktivierung von zwei gemischten Kationenströmen ( $I_h$  und  $I_{cat}$ ). Im ersten Abschnitt des Reviews hatten wir betont, dass M1-KO-Mäuse normales hippocampales Lernverhalten zeigen. Gleichwohl sind auch bei diesen Mäusen selektive kognitive Defizite bei komplexen Aufgaben beschrieben worden, die insbesondere auf das enge Zusammenspiel zwischen präfrontalem Kortex und Hippocampus angewiesen sind (Anagnostaras et al. 2003). Beide Regionen sind stark cholinerg innerviert. Es scheint daher denkbar, dass der Ausfall muskarinisch induzierbarer  $\gamma$ -Oszillationen die Interaktion zwischen den beiden Hirnregionen soweit beeinträchtigt, dass bestimmte kognitive Leistungen nicht mehr akkurat erbracht werden können.

### M3-Rezeptoren und $\theta$ -Oszillationen

Die langsameren  $\theta$ -Oszillationen charakterisieren den „on-line“-Zustand des Hippocampus (Buzsáki 2002). Sie treten im verhaltensaktiven, explorativen Wachzustand, aber auch im REM-Schlaf auf. In beiden Bewusstseinszuständen ist die Aktivität des cholinergen Systems hoch, im wach-immobilen und im non-REM-Schlaf dagegen minimal. Ist der Hippocampus „on-line“, werden nach dem 2-Stadien-Modell der Gedächtnisbildung von Hasselmo (1999) neu einlaufende Informationen intern gespeichert. Geht der Hippocampus beim Absinken des cholinergen Inputs „off-line“, werden die zwischengelagerten Informationen ausgelesen und an die langfristigen Speicher im Neokortex überschrieben. Für die muskarinisch induzierbare Komponente der  $\theta$ -Oszillationen spielen die cholinergen und GABAergen Bahnen vom basalen Vorderhirn (MS/DBB, s.o.) eine entscheidende Rolle. Entsprechend unterdrückt die Injektion des muskarinischen Antagonisten Atropin in das MS/DBB den hippocampalen  $\theta$ -Rhythmus (Stewart und Fox 1990). Untersuchungen an muskarinischen KO-Mäusen zur Genese der  $\theta$ -Oszillationen stehen noch aus. Pharmakologische Befunde sprechen allerdings für eine prominente Rolle von M3-Rezeptoren auf den GABA-Neuronen des MS/DBB. Wie in Abbildung 5 schematisch dargestellt, erregen lokale Axonkollaterale der cholinergen Projektionsneurone über M3-Rezeptoren die GABA-Neurone (Alreja et al. 2000). Da diese ausschließlich zu den Interneuronen des Hippocampus ziehen, kommt es zu einer synchronen (und rhythmischen) Disinhibition der Pyramidenzellen, die für das Auftreten der  $\theta$ -Oszillationen wichtig ist.



**Abb. 4:** Ausfall muskarinisch induzierbarer  $\gamma$ -Oszillationen nach gentechnischer Ausschaltung des M1-Rezeptors. Illustriert sind repräsentative extrazelluläre Ableitungen aus der hippocampalen CA1-Pyramidenzellschicht (A, C) und die entsprechenden Autokorrelektoren und Powerspektren (B, D). Die Auslösbarkeit von  $\gamma$ -Oszillationen durch Kainat in M1<sup>-/-</sup>-Hippocampi belegt die Intaktheit des zugrunde liegenden Netzwerks (C, untere Spur). Skalierung in A, C: 50  $\mu$ V, 100 ms. (Aus: Fisahn et al. 2002; copyright Cell Press; with permission)

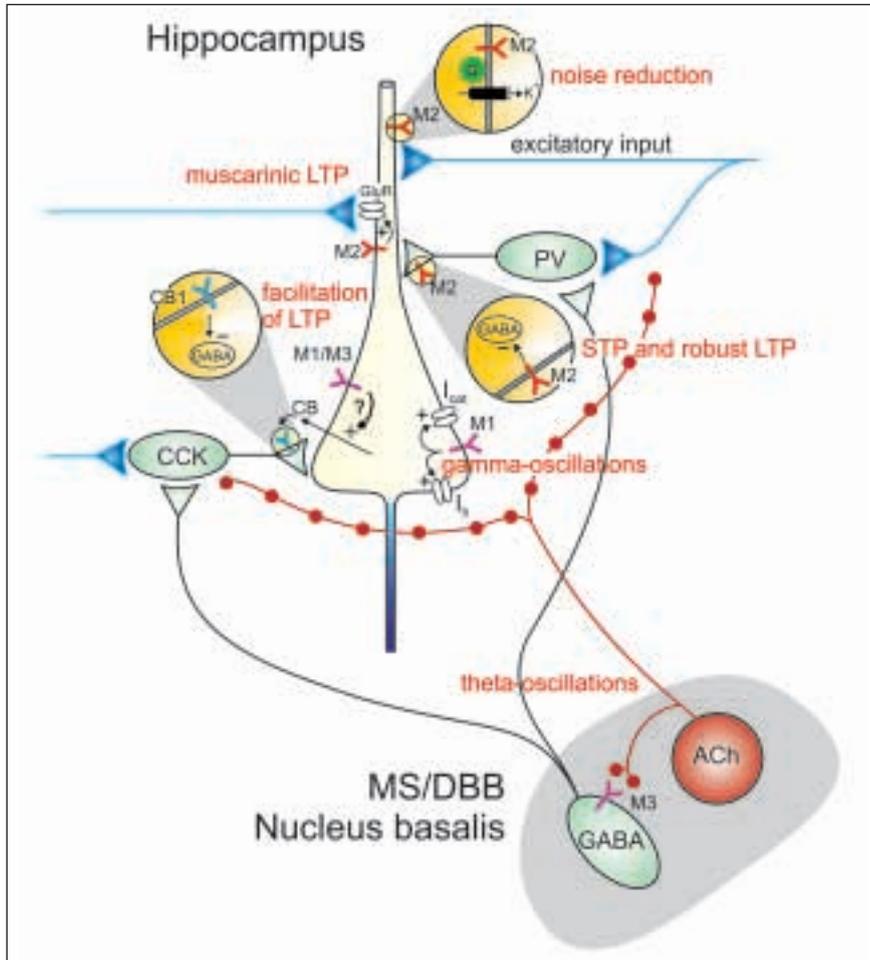
### Ausblick

Plastizität an einzelnen Synapsen und Netzwerkoszillationen, die synaptische Plastizität fördern und für das präzise Zusammenspiel neuronaler Ensembles bei der Informationsverarbeitung sorgen, sind die entscheidenden Träger kognitiver Prozesse im Gehirn. Untersuchungen an Rezeptor-KO-Mäusen erlauben es jetzt erstmals, die muskarinischen Rezeptorsubtypen zu identifizieren, die fördernd in die einzelnen Regelkreise eingreifen. Dabei zeichnet sich ab, dass M1- und wahrscheinlich M3-Rezeptoren v.a. neuronale Oszillationen

regulieren, während M2-Rezeptoren maßgeblich auf die Signalverarbeitung an einzelnen Synapsen Einfluss nehmen. Je deutlicher wird, welche kognitiven Leistungen hierdurch ermöglicht werden, um so gezielter sollten sich neuropsychologische Defizite bei Demenzsyndromen zumindest symptomatisch verbessern lassen.

### Literatur

Anagnostaras, S.G., Murphy, G.G., Hamilton, S.E., Mitchell, S.L., Rahnama, N.P., Nathanson, N.M. und Silva, A.J. (2003): Selective cognitive



**Abb. 5:** Synopsis der zellulären und synaptischen Effekte muskarinischer Rezeptoren, die über die Modulation von Signalverarbeitung, synaptischer Plastizität und Netzwerkoszillationen kognitive Leistungen fördern. Weitere Erläuterungen im Text. Abkürzungen: ACh: Acetylcholin; CB: Endocannabinoide; CB1: Cannabinoid-Rezeptor 1; CCK: Cholecystinin; G: G<sub>i</sub>-Protein; GABA:  $\gamma$ -Amino-Buttersäure; GluR: ionotrope Glutamat-Rezeptoren; I<sub>cat</sub>: Ca<sup>2+</sup>-abhängiger, nicht-selektiver Kationenstrom; I<sub>h</sub>: Hyperpolarisations-aktivierter Kationenstrom; LTP: Langzeit-Potenzierung; MS/DBB: mediales Septum/diagonales Band von Broca, STP: Kurzzeit-(short-term)-Potenzierung.

dysfunction in acetylcholine M1 muscarinic receptor mutant mice. *Nature Neuroscience* 6: 51-58.

Fisahn, A., Yamada, M., Duttaroy, A., Gan, J.W., Deng, C.X., McBain, C.J. und Wess, J. (2002): Muscarinic induction of hippocampal gamma oscillations requires coupling of the M1 receptor to two mixed cation currents. *Neuron* 33: 615-624.

Fukudome, Y., Ohno-Shosaku, T., Matsui, M., Omori, Y., Fukaya, M., Tsubokawa, H., Taketo, M.M., Watanabe, M., Manabe, T. und Kano, M. (2004): Two distinct classes of muscarinic action on hippocampal inhibitory synapses: M2-mediated direct suppression and M1/M3-mediated indirect suppression through endocannabinoid signalling. *Eur J Neuroscience* 19: 2682-2692.

Miyakawa, T., Yamada, M., Duttaroy, A. und Wess, J. (2001): Hyperactivity and intact hippocampus-dependent learning in mice lacking

the M1 muscarinic acetylcholine receptor. *J Neuroscience* 21: 5239-5250.

Seeger, T. und Alzheimer, C. (2001): Muscarinic activation of inwardly rectifying K<sup>+</sup> conductance reduces EPSPs in rat hippocampal CA1 pyramidal cells. *J Physiology* 535: 383-396.

Seeger, T., Fedorova, I., Zheng, F., Miyakawa, T., Koustova, E., Gomez, J., Basile, A.S., Alzheimer, C. und Wess, J. (2004): M2 muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice show deficits in behavioral flexibility, working memory, and hippocampal plasticity. *J Neuroscience* 24: 10117-10127.

Wess, J. (2004): Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 423-450.

Eine vollständige Literaturliste kann bei den Autoren angefordert werden.

## Danksagung

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung unserer Arbeit.

## Kurzbiographien

**Christian Alzheimer:** geboren 1960. 1979-1985: Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1983-1985: Doktorand am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München bei Prof. Feuerlein. Anschließend bis 2001 (mit zweijähriger Unterbrechung) Forschungs- und Lehrtätigkeit am Physiologischen Institut der LMU München (Lehrstuhl Prof. ten Bruggen-cate). 1991-1992: Forschungs-Stipendiat der DFG bei Prof. Schwindt und Prof. Crill, Dept. of Physiology & Biophysics, University of Washington, Seattle, USA. 1995: Habilitation für Physiologie. 1997-2001: Heisenberg-Stipendiat der DFG. Seit 2002 Universitätsprofessor und Direktor, Physiologisches Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

**Jürgen Wess:** geboren 1958. 1976-1981: Studium der Pharmazie an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main. 1982-1987: Doktorand am Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler der Johann Wolfgang Goethe-Universität bei Prof. Ernst Mutschler. 1988-1997: Forschungstätigkeit an den National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, USA. 1995: Habilitation für Pharmakologie (Johann Wolfgang Goethe-Universität). Seit 1998: Leiter der „Section on Molecular Signaling“ am National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH) in Bethesda, Maryland (USA) und „Adjunct Associate Professor“ in Genetik an der George Washington University in Washington, D.C. (USA).

## Korrespondenzadressen

**Prof. Dr. Christian Alzheimer**  
 Physiologisches Institut  
 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
 Olshausenstr. 40, D-24098 Kiel  
 Tel: +49 (0) 431 880 2025/2032  
 Fax: +49 (0) 431 880 5532  
 e-mail: c.alzheimer@physiologie.uni-kiel.de

**Prof. Dr. Jürgen Wess**  
 Molecular Signaling Section  
 Lab. of Bioorganic Chemistry  
 NIH-NIDDK, Bldg. 8A, Room B1A-05  
 8 Center Drive MSC 0810  
 Bethesda, MD 20892-0810, USA  
 Tel: +1 301 402 3589, Fax: +1 301 480 3447  
 e-mail: jwess@helix.nih.gov

## ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Ulman Lindenberger und Markus Werkle-Bergner  
Forschungsbereich Entwicklungspsychologie, Max-Planck-Institut für Bildungsforschung,  
Lentzeallee 94, 14195 Berlin



## Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation

Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.-J., und Düzel, E.

Erschienen in *Neuron*. 2005 Feb 3;45(3):459-67

### Belohnungslernen und Gedächtnis – zwei Seiten derselben Medaille?

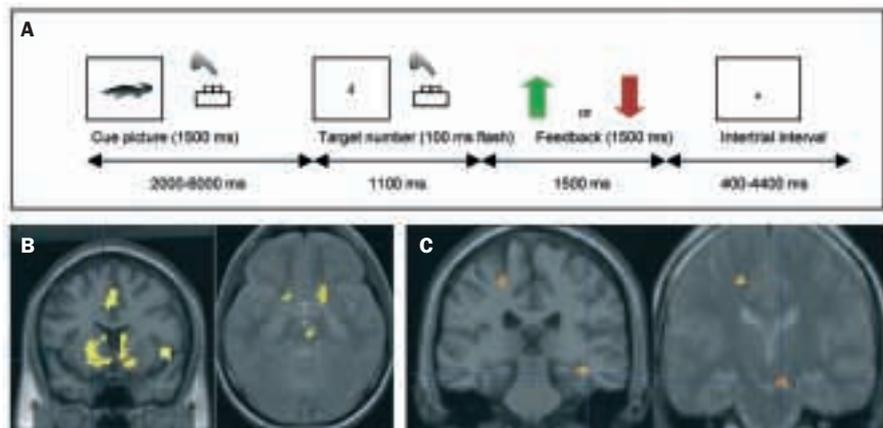
In den letzten Jahren haben neurowissenschaftliche Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zur Identifikation von Hirnstrukturen beigetragen, die an der Enkodierung und Speicherung episodischer Gedächtnisinhalte beteiligt sind (Paller und Wagner, 2002). Der Hippokampus sowie weitere Strukturen im medialen Temporallappen (MTL) sind hierbei von zentraler Bedeutung. Die Plastizität des Hippokampus ermöglicht neuronale Repräsentationen von Lerninhalten sowie deren Integration in bereits bestehendes Wissen. Der zellulär-molekulare Mechanismus, der gedächtniswirksame Veränderungen in neuronalen Verbindungswegen hervorruft, wird als Langzeitpotenzierung bezeichnet (long-term potentiation, LTP; Dudai, 2004). LTP im Hippokampus wird vom Neurotransmitter Dopamin maßgeblich beeinflusst. So kann LTP im Hippokampus bei dopaminergen Einfluss, der von Strukturen des Mittelhirns ausgeht, besser aufrechterhalten werden. Hingegen ruft die Blockade von Dopamin entgegengesetzte Wirkungen hervor (Huang und Kandel, 1995; Jay, 2003, für einen Überblick).

Dopamin spielt aber nicht nur bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten eine zentrale Rolle, sondern es reguliert auch motivationale und emotionale Dimensionen des Verhaltens. Zum Beispiel wurde in Untersuchungen an Tieren eine verstärkte Aktivität dopaminergener Neurone als Reaktion auf belohnungsanzeigende Hinweisreize nachgewiesen (Schultz,

2000). Entsprechende Aktivierungen zeigen sich unter anderem im Striatum und in der Substantia Nigra.

Der Artikel von Wittmann und Kollegen verknüpft gedächtnisbezogene und motivationale Forschungslinien und zeigt auf, wie überraschend eng Belohnung und Gedächtnis miteinander zusammenhängen. Ausgangspunkt ist die Überlegung, dass die mit Belohnungserwartung verknüpfte Ausschüttung von Dopamin in medialen und limbischen Strukturen LTP fördern und episodische Gedächtnisleistungen erhöhen sollte, und zwar auch dann, wenn

der Lernkontext keine expliziten Gedächtnisanforderungen aufweist. Zur Überprüfung dieser Überlegung ließen die Autoren junge Erwachsene eine Zahlenvergleichsaufgabe im Magnetresonanztomographen (MRT) bearbeiten. Vor jedem Bearbeitungsdurchgang sahen die Probanden als Hinweisreiz die Strichzeichnung eines belebten oder unbelebten Objekts. Items jeweils einer der beiden Objektkategorien zeigten an, dass die unmittelbar nachfolgende Zahlenaufgabe mit einer monetären Belohnung bei richtiger und einer milden Bestrafung bei falscher Bearbeitung assoziiert war. Entsprechend zeigten Items der jeweils anderen Objektkategorie an, dass die Bearbeitung der nachfolgenden Zahlenaufgabe weder belohnt noch bestraft wurde. In einer zweiten Phase des Experiments wurden die Probanden mit einem überraschenden Wiedererkennungstest der Strichzeichnungen konfrontiert (Alt-Neu-Urteil). Schließlich wurde das Gedächtnis für die Strichzeichnungen drei Wochen später erneut mit einem Wiedererkennungstest überprüft.



**A) Aufbau eines Belohnungstrials.** Die Zeichnung weist auf die nachfolgend mögliche Belohnung hin. Nach der Zahlenaufgabe signalisiert ein Feedback, ob Geld gewonnen wurde oder nicht (grüner bzw. roter Pfeil).

**B) Aktivierungen bei Anblick der Belohnung vorhersagenden Zeichnungen.** Sowohl im Striatum (links) als auch im Mittelhirn (rechts) ist die Aktivität erhöht.

**C) Aktivierungen für später erinnerte Zeichnungen im Vergleich mit später vergessenen Zeichnungen.** Sowohl der Hippocampus (links) als auch die Belohnungsregion des Mittelhirns (rechts) zeigen erhöhte Aktivität.



Bei der Zahlenvergleichsaufgabe führte die Belohnungserwartung zu verstärkten Aktivierungen von Regionen des Striatums und der Substantia nigra sowie zu erhöhten Leistungen. Beeinflusste die Belohnungserwartung aber auch die Erinnerung an die entsprechenden Strichzeichnungen? Tatsächlich war dies der Fall, und zwar mit zeitlicher Verzögerung: Der Erinnerungsvorteil für die eine Belohnungserwartung auslösenden Strichzeichnungen zeigte sich nämlich nicht sofort, sondern erst im Wiedererkennungstest nach drei Wochen. Zudem zeigte die Analyse der funktionalen MRT-Daten, in Übereinstimmung mit den Überlegungen der Autoren, dass Strichzeichnungen, die eine Belohnung anzeigen und nach drei Wochen richtig erinnert wurden, während der ersten Phase des Experiments, das heißt beim Enkodieren, sowohl in gedächtnisrelevanten Arealen des MTL (insbesondere dem Hippokampus) als auch in belohnungsrelevanten Strukturen des Mittelhirns (Substantia nigra) stärkere Aktivierungen aufwiesen als nicht erinnerte Strichzeichnungen derselben Kategorie sowie als erinnerte und nicht erinnerte Strichzeichnungen der nicht belohnten Kategorie.

Mit ihren Befunden weisen Wittman und Kollegen eindrucksvoll nach, wie eng motivational-affektive Regulation und Gedächtnis miteinander interagieren. Dabei gelingt den Autoren durch die elegante Verschränkung zweier experimenteller Paradigmen die Verbindung kognitiver, neuronaler und molekular-zellulärer Erklärungsebenen. Insbesondere legt ihre Arbeit nahe, dass die verstärkte Dopaminsausschüttung nigrostriar-taler Regionen bei Belohnungserwartung die LTP im Hippokampus und somit die Gedächtnisbildung fördert.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit dürften die zukünftige Forschung in vielfältiger Weise anregen. So ist bekannt, dass Aktivierungen der Amygdala die Erinnerungsleistungen für emotionales Bildmaterial modulieren (Canli, Zhao, Brewer, Gabrieli, und Cahill, 2000). Angesichts der Parallelität der Befunde drängt sich die Frage auf, ob der Einfluss motivationaler und emotionaler Prozesse auf Gedächtnisleistungen durch ähnliche oder unterschiedliche Mechanismen erfolgt.

Auch aus entwicklungspsychologischer Sicht ist die vorliegende Arbeit von großem Interesse. Sie zeigt, dass Belohnungserwartungen die Mikrostruktur von Lernprozessen bestimmen, und zwar auch dann, wenn das Lernen beiläufig erfolgt. Es ist naheliegend, kindliche Lernkontexte vor diesem Hintergrund näher zu betrachten. Zugleich

leistet die vorliegende Arbeit indirekt einen Beitrag zur kognitiven Altersforschung. Die dopaminerge Neuromodulation zeigt starke Veränderungen im Erwachsenenalter, die besonders deutlich mit kognitiven Leistungseinbußen zusammenhängen (Bäckman, Nyberg, Lindenberger, Li, und Farde, in press; Li, Lindenberger und Sikström, 2002; Li, Lindenberger, und Naveh-Benjamin, in press). Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass Belohnungslernen und Gedächtnis durch dopaminerge Mechanismen miteinander verknüpft sind. Es erscheint lohnend, der Frage nachzugehen, wie das Nachlassen der dopaminergen Neuromodulation das Ineinandergreifen von Belohnung und Gedächtnis im Alter verändert.

#### Literatur

- Bäckman, L., Nyberg, L., Lindenberger, U., Li, S.-C., & Farde, L. (in press). The correlative triad among aging, dopamine, and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D.E., & Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J. Neurosci.*, 20, RC99.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Ann. Rev. Psychol.*, 55, 51-86.
- Huang, Y.Y. und Kandel, E.R. (1995). D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 2446-2450.
- Jay, T.M. (2003). Dopamine: A potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog. Neurobiol.*, 96, 375-390.
- Li, S.-C., Naveh-Benjamin, M., und Lindenberger, U. (in press). Aging neuromodulation impairs associative binding: A neurocomputational account. *Psychological Science*.
- Li, S.-C., Lindenberger, U., & Sikström, S. (2001). Aging cognition: From neuromodulation to representation. *Trends Cogn. Sci.* 5, 479-486.
- Paller, K.A., und Wagner, A.D. (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends Cogn. Sci.* 6, 93-102.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 1, 199-207.
- Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.-J., und Düzel, E. (2005). Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron*, 45, 459-467.

#### Frage an Emrah Düzel

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

**Emrah Düzel:** *Wir untersuchen seit ca. 15 Jahren die funktionelle Architektur des limbischen Gedächtnissystems unter Einsatz funktionell bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Kernspintomographie (fMRI). Seit mehreren Jahren interessieren wir uns speziell auch dafür, wie hippocampusabhängige Gedächtnisprozesse durch monoaminerge Neurotransmitter moduliert werden. Ausgehend von tierphysiologischen Befunden über die Modulation der hippocampalen Langzeitpotenzierung durch den Neurotransmitter Dopamin, haben wir zunächst untersucht, ob dopaminerge Mittelhirnregionen (mediale Substantia nigra und ventrales Tegmentales Areal) beim Menschen im fMRI aktiviert sind, wenn visuell präsentierte Stimuli eine hippocampale Aktivierung hervorrufen und im Zusammenhang damit eingespeichert werden (d.h. später noch erkennbar sind). Tatsächlich sind wir genau auf diesen Befund gestoßen (Schott et al., *Learn und Mem.*, 2004). Darauf basierend haben wir in der vorliegenden Studie den Zusammenhang zwischen dopaminergem Mittelhirnaktivierung und hippocampusabhängiger Speicherung direkter untersucht. Wir haben die Erkenntnis genutzt, dass Stimuli die eine Belohnung vorhersagen zu einer Dopaminfreisetzung durch dopaminerge Mittelhirnregionen führen. Unsere Hypothese war, dass die damit vergesellschaftete dopaminerge Mittelhirnaktivierung bei Menschen mit einer hippocampusabhängigen Gedächtnisverbesserung einhergehen sollte. Ausgehend von tierexperimentellen Befunden, dass Dopamin mit verbesserter Konsolidierung einhergehen könnte, haben wir ferner postuliert, dass vor allem sehr langfristige Gedächtnisbildung durch Belohnungserwartung verbessert werden sollte. Daher haben wir sowohl kurzfristige (nach einigen Minuten), als auch langfristige Gedächtniseffekte (nach drei Wochen) untersucht. Es ist faszinierend, dass unsere Vorhersagen eingetroffen sind.*

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

**Emrah Düzel:** *Seit meiner Doktorarbeit (1990-1992) über die Folgen von Schläfenlappenresektionen bei Patienten mit einer medikamentenrefraktären Schläfenlappenepilepsie.*

**Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?**

**Emrah Düzel:** *Eine Mischung aus Forscherdrang, Neugierde und dem Wunsch, Lösungen für klinische Probleme zu finden.*

**Frage: Wer oder was hat Sie wissenschaftlich besonders geprägt?**

**Emrah Düzel:** Ich hatte die Chance, mit vielen herausragenden Wissenschaftlern zusammenzuarbeiten, u.a. Mortimer Mishkin und Endel Tulving.

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

**Emrah Düzel:** Neugierde, Teamfähigkeit, Flexibilität im Denken, Geduld und eine genuine Begeisterung für wissenschaftliche Probleme.

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

**Emrah Düzel:** Wissenschaftliche Unabhängigkeit wird in Deutschland oft nicht früh genug gefördert und so dauert es für viele junge Wissenschaftler länger als in angelsächsischen Ländern, ein eigenes Profil zu entwickeln.

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

**Emrah Düzel:** Es ist wichtig, für sich selbst frühzeitig herauszufinden, was einen wirklich begeistert und einen Mentor zu finden, der einem früh Verantwortung überträgt. Ein möglichst früher Forschungsaufenthalt im Ausland ist ebenfalls sehr empfehlenswert.

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

**Emrah Düzel:** Ich hatte bisher das Privileg, vor allem die Sonnenseiten kennen zu lernen. Eine Schattenseite ist sicherlich, dass die Publikation von Forschungsergebnissen zunehmend schwieriger wird und der Begutachtungsprozess oft kaum nachvollziehbar ist.

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

**Emrah Düzel:** Am liebsten mit meiner Familie.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Emrah Duezel**  
Neurologie II

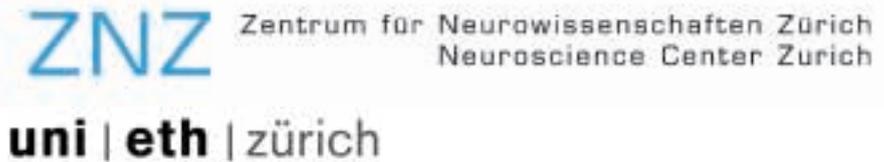
Otto-von-Guericke Univ. Magdeburg

Tel.: +49 (0) 391 6715506

Fax.: +49 (0) 391 6715509

e-mail: [Emrah.Duezel@Medizin.Uni-Magdeburg.de](mailto:Emrah.Duezel@Medizin.Uni-Magdeburg.de)

## INSTITUTSVORSTELLUNG



## Lehre und Forschung am Zentrum für Neurowissenschaften Zürich

Das 1998 gegründete Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ) ist ein gemeinsames Kompetenzzentrum der Universität und ETH Zürich. Über 100 Forschungsgruppen mit rund 370 Wissenschaftlern in insgesamt 40 Instituten und Kliniken beider Hochschulen sowie des Universitätsspitals sind die Träger des Zentrums. Die Forschung deckt das gesamte Spektrum der Neurowissenschaften ab. Als Dachverband setzt sich das ZNZ ein für die Förderung der Forschung und Lehre in den Neurowissenschaften in Zürich.

Die wichtigsten Ziele und Aktivitäten des ZNZ sind:

- Ausbau der wissenschaftlichen Zusammenarbeit in gemeinsamen Seminaren, Symposien und Forschungsprojekten. Die Vernetzung von klinischer- und Grundlagenforschung
- Optimierte Nutzung der Infrastruktur
- Dreijähriges Ausbildungsprogramm für Doktoranden des Zentrums
- Finanzielle Unterstützung von Forschungsgruppen und Projekten
- Aufbau von Partnerschaften mit anderen Hochschulen, Betroffenen-Organisationen und der Privatindustrie
- Broschüren, Veranstaltungen und Ausstellungen, Websites und Vermittlung von Medienkontakten zur Orientierung der Öffentlichkeit über die aktuelle Forschung in den Neurowissenschaften

Die Schweiz ist bezüglich der Qualität der neurowissenschaftlichen Forschung, gemessen an der Anzahl von Zitationen pro Publikation, nach den USA auf dem zweiten Platz in der Welt. Auch das ZNZ trägt zu dieser erfreulichen Tatsache bei mit internationalen Spitzengruppen in den Bereichen Alzheimerforschung, Prionenerkrankungen und Regeneration von Nervenfasern. Ebenfalls besitzt Zürich in Europa einen der modernsten Maschinenparks für bildgebende

Verfahren. Ein 7 Tesla-Magnetresonanztomograph für Patienten am Universitätsspital und ein Zentrum für ‚Animal Imaging‘ mit den neuesten PET und Magnetresonanztomographen an der ETH werden noch in diesem Jahr einsatzbereit sein.

Im Institut für Neuroinformatik werden die fundamentalen Prinzipien der neuronalen Informationsverarbeitung und Architektur erforscht und für die Entwicklung neuartiger Technologien genutzt, wie z.B. analoge Chips für Bewegungsdetektion oder für die Simulation der menschlichen Netzhaut.

Ein weiterer Schwerpunkt besteht am ZNZ im Bereich Rehabilitationstechnik. Hier werden eng zusammen mit der Klinik Trainingsroboter für Arm- und Gehbewegungen bei gelähmten Patienten (Querschnittslähmung und Hirnschlag) entwickelt, FES-Technologie verfeinert und verbessert und insbesondere wird auch an Mensch-Computer-Schnittstellen zur besseren Kontrolle der neuen Technologien durch den Patienten gearbeitet.

Durch Kollaborationsverträge mit mehreren Pharmafirmen werden verschiedene ZNZ-Forschungsprojekte unterstützt und gleichzeitig auch Doktorandenstellen und Reisekostenentschädigungen für alle ZNZ Mitglieder finanziert. Weiterhin ermöglichte diese Zusammenarbeit die Finanzierung eines neuen Multiple Sklerose Forschungszentrums in Zürich, welches im Jahr 2003 gegründet wurde. Das Zentrum wird durch zwei neue Assistenzprofessoren im klinischen- und im Grundlagenbereich geleitet und hat sich zu einem der wichtigsten Zentren für MS-Forschung in der Schweiz entwickelt.

Einer der größten Erfolge des ZNZ ist die Etablierung des Nationalen Forschungsschwerpunktes (NFS) des Schweizerischen Nationalfonds mit dem Thema „Neuronale Plastizität und Reparatur“ im Juni 2001.



**ELSEVIER**  
SPEKTRUM  
AKADEMISCHER  
VERLAG

# Aktuelle Neuerscheinungen Nachschlagewerke zum absoluten Sonderpreis

Bestellen können Sie

- ▶ telefonisch:  
+49 (0) 70 71 93 53 69
- ▶ per Fax:  
+49 (0) 70 71 93 53 93
- ▶ per mail:  
bestellung@elsevier.de

www.elsevier.de



**Neu!**

2005, 504 S., 58 Abb., geb.  
€ 48,- / sFr 77,-, ISBN 3-8274-1578-0

Christof Koch  
**Bewusstsein – ein neurobiologisches Rätsel**

Ein Buch zu dem größten noch ungelösten Problem in der Biologie – geschrieben von einem der renommiertesten Neurowissenschaftler unserer Zeit. Der Autor erklärt das Gedankengerüst, das er und Francis Crick entwickelt haben, um das alte Leib-Seele-Problem zu verstehen. Wie Christof Koch in seinem Buch argumentiert, liegt dem Phänomen Bewusstsein eine besondere Gruppe von Nervenzellen, verteilt über kortikale und subkortikale Gehirnareale, zugrunde. Diese Hypothese lässt sich durch gezielte neurobiologische Experimente beim Menschen, an Affen und anderen Säugern überprüfen.

**Antworten auf diese Fragen werden ein neues Menschenbild prägen.**

## ▶ Sechs Bände auf einer CD-ROM zum Sonderpreis!



**Früher € 720,-  
jetzt € 99,-**

2002, CD ROM  
Früher € 720,-, jetzt € 99,- / sFr 159,-  
ISBN 3-8274-0466-5

Führende Vertreter der Psychologie dokumentieren in 20.000 Stichwörtern, illustriert durch rund 500 Abbildungen und Tabellen die Wissenschaft vom menschlichen Erleben und Verhalten. Hinzu kommen 130 Essays renommierter Autoren, 500 Biographien und etwa 1.000 diagnostische Testverfahren

### ! Pressestimme

„Ob moderne Tests, statistische Verfahren, Psychotherapie oder Organisationstherapie und viele Bereiche mehr – man findet kompetente Auskünfte. Und vor allem: Wie bei allen wirklich guten lexikalischen Werken vergisst der Leser, was er eigentlich suchte, man liest sich fest, blättert lustvoll und neugierig. Und wer es noch praktischer haben will, kann zeitgemäß der Leselust via CD-ROM nachgehen.“  
**Frankfurter Rundschau**

## ▶ Hand aufs Herz – Sie werden staunen!



**Neu!**

2005, 416 S., kart.  
€ 15,- / sFr 24,-  
ISBN 3-8274-1517-9

Marco Wehr / Martin Weinmann (Hrsg.)  
**Die Hand**

Hände können streicheln und schlagen, versöhnen und verletzen, sie können die Welt erkunden und die Welt gestalten, sie sind Ausdruck unserer Gefühle und Werkzeuge unseres Geistes. Dieser einzigartige interdisziplinäre Überblick schlägt einen Bogen von der Anatomie bis zur Philosophie, von der Hirnforschung bis zur Literatur, von der menschlichen Feinmotorik bis zum Handeln. So entfaltet sich Stück für Stück ein faszinierendes Bild von der alltäglichen und der tieferen Bedeutung unserer Hände.

## ▶ Das Manifest der Mem-Theorie!



**Neu!**

2005, 416 S., kart.  
€ 15,- / sFr 24,-  
ISBN 3-8274-1601-9

Susan Blackmore  
**Die Macht der Meme**

Meme sind Einheiten, die ähnlich wie Gene danach „streben“, sich zu verbreiten und zu vermehren. Meme wetteifern darum, in so viele Gehirne wie möglich zu gelangen und sich dort zu behaupten, und diese Konkurrenz der Meme hat unseren Geist und unsere Kultur geformt. Das vorliegende Buch gilt als das Manifest der Mem-Theorie. Es provoziert und regt zum Nachdenken an.

„Ich bin hocherfreut, dieses Buch zu empfehlen!“  
**Richard Dawkins**

## ▶ Lexikon der Neurowissenschaft – Sonderausgabe jetzt wieder lieferbar!!



**Früher € 596,-  
jetzt € 99,-**

Das vierbändige **Lexikon der Neurowissenschaft** vermittelt einen umfassenden und im Bereich deutschsprachiger Nachschlagewerke einzigartigen Überblick zu allen neurowissenschaftlichen Fachgebieten. Das gesamt derzeit verfügbare Wissen wird von kompetenten und renommierten Vertretern der einzelnen Fachdisziplinen in rund 14.500 Stichwörtern und 31 ausführlichen Essaybeiträgen verständlich vermittelt und über ein weitreichendes Verweissystem erschlossen.

### ! Pressestimmen

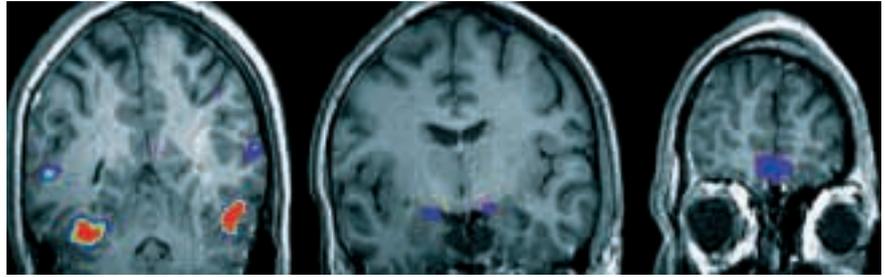
„(...) Das ‚Lexikon der Neurowissenschaft‘ ein außerordentlich gelungenes Nachschlagewerk, das sowohl Neurobiologen wie auch all jene begeistert wird, die sich für dieses zukunftsweisende Fachgebiet interessieren. (...)“  
**Gehirn und Geist**

2001, 4 Bde., ca. 450 S. pro Bd., geb. – insgesamt: ca. 14.500 Stichwörter, rund 1.200 Abb. und Tabellen und 31 Essays  
**Gesamtausgabe Buch:**  
Früher € 596,-, jetzt € 99,- ISBN 3-8274-1641-8  
**Gesamtausgabe CD-ROM:**  
Früher € 596,-, jetzt € 99,-, ISBN 3-8274-0456-8  
**Gesamtausgabe Buch + CD-ROM:**  
Früher € 894,-, jetzt € 149,-, ISBN 3-8274-1662-0

**Wissen was dahinter steckt. Elsevier.**

Rund 40 von den insgesamt 100 ZNZ-Forschungsgruppen und 16 externe Gruppen aus Basel, Bern, Fribourg und Genf bündeln hier ihre Kräfte, um die Ursachen neurologischer Erkrankungen besser zu verstehen und optimierte oder neue Therapieansätze zu finden. Ein Hauptmerkmal des NFS ist die enge Interaktion zwischen Grundlagenforschung und klinischer und angewandter Forschung, wodurch eine schnellere Umsetzung der Forschungsergebnisse in die Anwendung gefördert wird. Die acht Kernprojekte des NFS beschäftigen sich mit den folgenden Bereichen: Stammzellen und neurale Differenzierung, Alzheimersche Krankheit, Hirnschlag, Epilepsie, kortikale Plastizität, Infektion und Immunität des Nervensystems, Querschnittslähmung und Rehabilitationstechnik. Technologieplattformen für transgene Tiere, Verhaltensmessungen, funktionelle Genomik und Proteomik und bildgebende Verfahren stellen neueste Methoden und Services für den gesamten NFS zur Verfügung.

Die dreijährige Doktorandenausbildung des ZNZ (International Ph.D. Program in Neuroscience) vermittelt solide Grundkenntnisse in den Neurowissenschaften. Biologen, Mediziner, Psychologen, Pharmakologen, Biochemiker, Physiker, Informatiker und Ingenieure aus allen ZNZ Forschungsgruppen besuchen einen einjährigen Einführungskurs und vertiefen ihr Wissen in den folgenden zwei Jahren in speziell entwickelten Blockkursen und Wahlfächern mit einem Kreditpunktsystem. Das ZNZ bietet hier eine Liste von über 80 Kursen an und deckt damit das ganze Spektrum der Neurowissenschaften ab. Besonderen Wert wird auch in der Lehre gelegt auf Synergieeffekte von angewandter



**Ein Beispiel für Kognitive Neurowissenschaften am ZNZ: Gemessene Aktivierungen im visuellen System (links), in der Amygdala (Mitte) und im Orbitofrontalen Kortex (rechts) beim Betrachten von Gesichtern mit starkem emotionalen Ausdruck.**

und Grundlagenforschung. Zum Beispiel müssen alle Studenten mindestens einmal in ihrer Ausbildung an einem mehrtägigen Retreat in einer Neurorehabilitations-Klinik teilnehmen, wo der direkte Bezug zur Praxis hergestellt werden soll.

Weil viele ZNZ-Forschungsgruppen ein internationales Renommee haben und alle Kurse in Englisch abgehalten werden, ist das Programm attraktiv für exzellente Studenten aus allen Ländern. Zur Zeit nehmen 193 Studenten am Programm teil, wobei 87 Personen ein Diplom oder Master-Abschluss aus der Schweiz besitzen und 106 Studenten haben Abschlüsse aus dem Ausland. Die ausländischen Studenten kommen aus insgesamt 30 verschiedenen Ländern, die meisten davon aus Deutschland, Italien, Kanada, USA, England und Indien.

Die Finanzierung des Doktorats läuft in den meisten Fällen über die Betriebskredite der jeweiligen Forschungsgruppenleiter. Das ZNZ bietet aber den Studierenden diverse zusätzliche finanzielle Hilfeleistungen an:

Es werden pro Jahr bis zu acht Ph.D. Fellowships vergeben, Reisekosten werden erstattet und Gebühren für externe Kurse werden übernommen.

Eine der Hauptaktivitäten im Bereich Kommunikation ist die Organisation der BrainFair Zürich, eine Veranstaltung für die breite Öffentlichkeit. Diese wird seit 1998 jährlich veranstaltet und zieht jeweils Tausende von Besuchern an.

#### Korrespondenzadresse

**Dr. Wolfgang Knecht**

Zentrum für Neurowissenschaften Zürich  
ZNZ / Building 55H70

Winterthurer Straße 190

CH-8057 Zurich / Switzerland

Tel. +41 1 635 3381

Fax +41 1 635 3383

e-mail: [wknecht@neuroscience.unizh.ch](mailto:wknecht@neuroscience.unizh.ch)

[www.neuroscience.unizh.ch](http://www.neuroscience.unizh.ch)

[www.nccr-neuro.unizh.ch](http://www.nccr-neuro.unizh.ch)

[www.brainfair-zurich.ch](http://www.brainfair-zurich.ch)

## INTERNETVORSTELLUNG

### Neues Wissenschaftsportal

Nach dem großen Erfolg des Internetportals Themen-TV.de ([www.themen-tv.de](http://www.themen-tv.de)), einem Informationsdienst für alles, was im TV und Radio über Biologie, Medizin und Life-Sciences ausgestrahlt wird (mit inzwischen 100.000 Besuchern/Monat aus Universitäten, Pharmaindustrie und allen Bevölkerungsschichten aus dem gesamten deutschsprachigen Raum, „Neuroforum“ berichtete), startet die biomedizinische Medienagentur NAMIS nun das neue Internetportal [www.forschungsnachrichten.de](http://www.forschungsnachrichten.de) mit Neuigkeiten aus Forschung und Hochschulwesen.



[www.forschungsnachrichten.de](http://www.forschungsnachrichten.de)

Geordnet nach Wissenschaftssparten berichtet [forschungsnachrichten.de](http://forschungsnachrichten.de) aktuell über Ereignisse und Trends aus Forschung und Hochschulwesen.

In Kürze wird außerdem ein Forum für Wissenschaftler zur Verfügung stehen, in dem diese Beiträge aus der eigenen Forschung erstellen können für ein interessiertes Publikum.

#### Korrespondenzadresse

**Frau Verena Hörich**

Presseabteilung [forschungsnachrichten.de](http://forschungsnachrichten.de)

(c/o Medienagentur NAMIS Dr. Bustami),

Robert-Bosch-Breite 10

(Gewerbepark PHYWE) / Eingang C

D-37079 Göttingen

Tel/Fax: + 49 (0) 551 5041 9988

e-mail: [kontakt@forschungsnachrichten.de](mailto:kontakt@forschungsnachrichten.de)



## Neues Online Journal für Forschung und Lehre mit Neuen Medien in den Neuro- und Kognitionswissenschaften

Brains, Minds & Media – Journal of New Media in Neural and Cognitive Science and Education – ist ein neues internationales und frei verfügbares open access E-Journal für interaktive und visuelle Medien zum Thema „Gehirn und Denken“. Brains, Minds & Media unterstützt besonders Veröffentlichungen, die neben einem Artikel auch Materialien bereitstellen. Dies können Datensätze, Analyseprogramme, Animationen, Filme, Simulationen, Internet-Dienste oder ähnliches sein. Ein besonderes Anliegen ist die Veröffentlichung von Materialien für die Lehre in den Neuro- und Kognitionswissenschaften.

Sowohl interaktive und dynamische Medien als auch Internettechnologien, subsumiert unter dem Begriff Neue Medien, haben in den letzten Jahren einen enormen Aufschwung erfahren und zu einer Vielfalt neuer Anwendungsmöglichkeiten geführt, die in Forschung und Lehre der Neuro- und Kognitionswissenschaften genutzt werden.

Die Forschung verwendet die neuen Technologien z.B. in Form komplexer Datenvisualisierungen, als interaktive Modellsimulation eines dynamischen Systems oder als eine auf virtueller Realität basierenden Reizgebung. In der Lehre können viele dieser Medien in aufbereiteter Form wiederverwertet und mit

den neuen Internettechnologien kombiniert werden. Komplexe Zusammenhänge werden mit dynamischen Medien visualisiert, klassische Experimente werden durch Modellsimulationen ergänzt und manche Standardexperimente gar in virtuellen Laboren durchgeführt. In Kombination mit Lernplattformen und elektronischen Materialsammlungen kann und wird so vielerorts der Zugang zu Wissen wesentlich erleichtert.

Um dem Aufwand, der in der Erstellung und Erprobung derartiger Medien liegt, gerecht zu werden, bietet Brains, Minds & Media eine Veröffentlichungsplattform mit folgenden zentralen Zielen:

- Verständliche und fundierte mediengestützte Vermittlung des Themas „Gehirn und Denken“ auf Basis aktuellen Wissens aus den Neuro- und Kognitionswissenschaften.
- Angemessene Darstellung der Komplexität und Dynamik neuronaler und kognitiver Prozesse mit interaktiven Programmen und visuellen Medien, die in Artikeln und Büchern nicht möglich ist.
- Gewährleistung von Zitierbarkeit, hoher Medienqualität und der Einhaltung technischer Standards durch wissenschaftliche Begutachtung (Peer-Review).

Materialien für Forschung und Lehre sollten ausgereift sein, um durch Dritte sinnvoll verwendet werden zu können. Sie sollten technische Anleitungen und Hinweise zu Nutzung in Forschung und/oder Lehre beinhalten.

Neben Materialien veröffentlicht Brains, Minds & Media Studien zur Anwendung und Wirkung neuer Medien, Übersichtsartikel, Projektberichte, Rezensionen und Ankündigungen.

Brains, Minds & Media, zu erreichen über das Internet unter <http://www.brainsmind-media.org>, wird kontinuierlich veröffentlicht. Manuskripte können jederzeit eingereicht werden, die Journal-Sprache ist englisch. Die Internetseite bietet Zugang zu allen Artikeln und Zusatzinformationen, wie Ankündigungen, Sammlungen interessanter Werkzeuge für Forschung und Lehre, Richtlinien für Autoren etc.

In der Startphase wird Brains, Minds & Media durch die Digital Peer Publishing (DiPP) Initiative des Landes NRW gefördert und erscheint unter der Digital Peer Publishing Licence (DPPL). Brains, Minds & Media ist ein reines Online-Journal und nicht als Printversion erhältlich.

**Sören Lorenz - Redaktion  
Brains, Minds & Media**

*Lehrstuhl für Neurobiologie, Fakultät für Biologie, Universität Bielefeld  
Postfach 100131  
D-33501 Bielefeld  
Tel.: +49 (0) 521 106 5575,  
e-mail: soeren.lorenz@uni-bielefeld.de*

## Nachrichten aus der Volkswagen Stiftung

Die Volkswagen Stiftung bewilligt noch einmal zehn Vorhaben über insgesamt 3,9 Millionen Euro in ihrer neurowissenschaftlichen Förderinitiative „Dynamik und Adaptivität neuronaler Systeme – Integrative Ansätze zur Analyse kognitiver Prozesse“. Nach nunmehr fünfjähriger Laufzeit wurde diese Initiative inzwischen für Neuanträge geschlossen. Seit dem Jahr 2000 hat die Stiftung – einschließlich der soeben neu bewilligten Projekte – 112 Vorhaben über insgesamt 23 Millionen Euro in die Förderung genommen.

An vier dieser Vorhaben sind NWG-Mitglieder führend beteiligt:

Petra Stoerig vom Institut für Experimentelle Psychologie II der Universität Düsseldorf: „Plasticity in the human cerebral cortex:

From synaesthesia to sensory substitution in the blind“ (678.300 Euro)

Hans-Peter Thier vom Zentrum für Neurologie, Abteilung Kognitive Neurologie der Universität Tübingen: Von Helmholtz’s missing reference signals: Do they reflect an adapting action of the cerebellum on the cerebral cortex“ (527.800 Euro)

Hans-Jochen Heinze von der Klinik für Neurologie II der Universität Magdeburg: „Dynamic fronto-temporal interactions during memory formation: A new perspective on memory function in temporal lobe epilepsy“ (263.900 Euro)

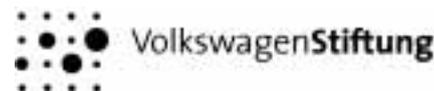
Thomas F. Münte vom Institut für Psychologie II, Abteilung Neuropsychologie der Universität Magdeburg: „Dynamics of

human executive functions and their relation to genotypes in the dopaminergic system (285.700 Euro)

Außerdem nehmen die ersten drei Lichtenberg-Professoren der Volkswagen Stiftung ihre Arbeit auf. Auch hier liegt bei zwei der drei bewilligten Professuren der Schwerpunkt auf neurowissenschaftlichen Themen:

Matthias Endres, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin: „Interdisciplinary stroke research“,

Christine Klein, Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein: „Clinical and molecular neurogenetics“  
Weitere Bewilligungen folgen Anfang Juli 2005.





## Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

# Protokoll der Mitgliederversammlung am 19. Februar 2005 während der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft, 12.00 - 13.00 Uhr

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

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

Die Zahl der erschienenen Mitglieder beträgt 141.

Die Versammlung wurde satzungsgemäß einberufen, die Tagesordnung war den Mitgliedern bei der Einberufung mitgeteilt worden. Als Ergänzung der Tagesordnung wurde Punkt 8: „Antrag auf Einrichtung einer neuen Sektion“ gewünscht.

**Beginn:** 12.00 Uhr  
**Ende:** 13.00 Uhr

### Tagesordnung:

1. Begrüßung durch den Präsidenten
2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Schatzmeisters
4. Mitteilungen
5. Bericht zur Göttinger Tagung
6. Wahl des neuen Vorstandes
7. Aktivitäten der Gesellschaft
8. Antrag von U. Homberg auf Einrichtung einer neuen Sektion
9. Verschiedenes

### 1. Begrüßung durch den Präsidenten

Der Präsident H. Zimmermann begrüßt die Anwesenden und eröffnet die Sitzung.

### 2. Bestätigung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung

Das Protokoll der letzten Mitgliederversammlung vom 12. Juli 2004 wird mit 141 Ja-Stimmen, 0 Nein-Stimmen und 0 Enthaltungen angenommen.

### 3. Bericht des Schatzmeisters

A. Draguhn gibt den Kassenbericht für das Jahr 2004: die Einnahmen betragen

248.789,76 €, die Ausgaben 198.201,50 €. Der Kassenbestand zum 31.12.04 betrug auf den Girokonten 61.391,41 €, dazu kamen Sparanlagen in Höhe von 58.470,30 €. Damit beläuft sich das Vermögen der Gesellschaft zum 31.12.04 auf 127.861,71 €. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Jahr 2004 bereits ein Großteil der Teilnehmergebühren für die Göttinger Tagung eingingen, die Ausgaben für die Tagung aber vor allem im Jahr 2005 erfolgen werden.

Für die Jahresabrechnung 2004 wurde aufgrund der zunehmenden Komplexität der Finanzen der Gesellschaft eine Steuerberaterin hinzugezogen.

Die Mitgliederversammlung entlastet den Schatzmeister auf der Grundlage des Berichts mit 140 Ja-Stimmen, 1 Enthaltung und 0 Nein-Stimmen.

### 4. Mitteilungen

H. Zimmermann berichtet über die Entwicklung der Mitgliederzahlen. Die Tendenz ist weiterhin steigend. Der Mitgliederstand am 1. Februar 2005 beträgt 1.700 Mitglieder, davon 1.319 ordentliche Mitglieder und 381 studentische Mitglieder. Die Verteilung der Mitglieder in den Sektionen ist weiterhin wenig verändert, wobei die Sektion Computational Neuroscience einen erfreulichen Zuwachs zu verzeichnen hat. Die großen Sektionen mit über 10 % sind Zelluläre Neurowissenschaften, Molekulare Neurobiologie, Systemneurobiologie, Klinische Neurowissenschaften und Kognitive Neurowissenschaften und Verhalten.

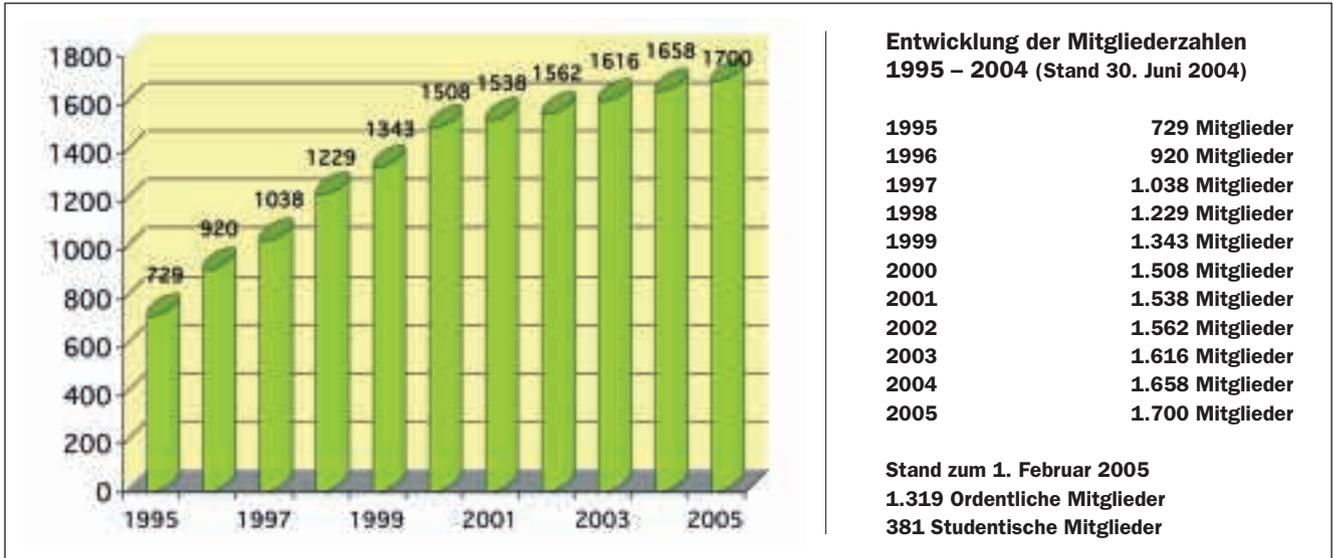
Desweiteren erläutert H. Zimmermann die Bedeutung der Mitgliedschaft der NWG bei FENS im europäischen Umfeld. Der NWG-Präsident ist Mitglied im FENS Council, als zweiter deutscher Vertreter bei FENS ist R. Nitsch als Schatzmeister von FENS zu nennen. Außerdem ist J. Pflüger Mitglied des FENS/IBRO Schools Committees. Dieses wurde gerade neu strukturiert als Leitungsgremium von PENS (Program of European Neuroscience Schools), einer gemeinsamen Initiative von FENS und IBRO. Durch FENS ist die

NWG auch Mitglied im EBC (European Brain Council), der seine Aufgabe im Lobbying für Neuroscience im Rahmen EU-geförderter Programme in Brüssel sieht. Über FENS hat die NWG auch eine engere Interaktion mit der Society for Neuroscience, die sich in der Vergabe der sog. Society Sponsored Abstract Slots so wie in der Möglichkeit, zur gleichen Teilnehmergebühr wie SfN-Mitglieder am SfN-Meeting teilzunehmen, niederschlägt. H. Zimmermann verweist noch auf die nächsten FENS Forum Meetings, die vom 8.-12. Juli 2006 in Wien und vom 12.-16. Juli 2008 in Genf stattfinden werden.

### 5. Bericht zur Göttinger Tagung

H. Zimmermann präsentiert eine Statistik zur Göttinger Tagung. Hier wird vor allem ein Auseinanderklaffen des relativen Anteils von Teilnehmer- und Mitgliederzahlen bei den Sektionen „Klinische Neurowissenschaften“ und „Kognitive Neurowissenschaften und Verhalten“ deutlich: während bei den „Klinischen Neurowissenschaften“ die Teilnehmerzahlen erheblich unter den Mitgliederzahlen in dieser Sektion liegen, übersteigen die Teilnehmerzahlen in der Sektion „Kognitive Neurowissenschaften und Verhalten“ die Zahl der Mitglieder innerhalb dieser Sektion um fast das Doppelte. Beim Städtevergleich zeigt sich ein gewisses Nord-Süd-Gefälle. Die Gesamtteilnehmerzahlen in 2005 mit 1.600 Teilnehmern sind höher als die in 2003 mit 1.400 Teilnehmern.

Die Aufgaben der NWG bei der Vorbereitung der Tagung waren die Auswahl der Symposien und der Hauptredner, die Erstellung eines Antrags auf Teilfinanzierung der Reisekosten an die DFG, die Abwicklung der Registrierung und der Einzug der Teilnehmergebühren, die Erstellung des Programmheftes mit Anzeigen und z. T. die Erstellung der Homepage. Die lokale Organisation unter Leitung von K. Kriegelstein war für die Industrieausstellung, den Itinerary Planer, die Abstract CD, die Betreuung der Homepage und für alle Aspekte der Durchführung der Tagung vor Ort zuständig. H. Zimmermann



dankt K. Krieglstein im Namen der NWG für die äußerst erfolgreiche Tagung.

Die nächste Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft wird vom 28. März-1. April 2007 stattfinden.

**6. Wahl des neuen Vorstandes**

H. Zimmermann stellt die neuen Vorstandsmitglieder vor. Einen Wechsel gab es in der Sektion „Klinische Neurowissenschaften“, da der bisherige Sektionssprecher M. Bähr zum Vizepräsidenten gewählt worden war. In sein Amt wurde H. P. Hartung gewählt. Außerdem ist A. Konnerth neuer Sektionssprecher für „Zelluläre Neurowissenschaften“. Das Wahlergebnis war den Mitgliedern per e-mail mitgeteilt worden.

**7. Aktivitäten der Gesellschaft**

Die NWG kann 2005 zwei Wissenschaftspreise vergeben: Der mit 2.500 Euro dotierte TILL-Photonics-Technologie-Preis, der in diesem Jahr an Martin Theis geht, wird zum zweiten Mal verliehen, der mit 20.000 Euro dotierte Schilling-Forschungspreis, der an Dietmar Schmitz geht, wird das erste Mal vergeben. Die Lehrerfortbildung läuft mit 13 Programmen in diesem Jahr nach wie vor sehr erfolgreich. Leider wurde ein an die Metzler-Stiftung gestellter Antrag auf Weiterfinanzierung abgelehnt. Der Vorstand befürwortet aber eine Weiterführung des Lehrerprogramms und stimmt einem finanziellen Engagement der NWG zu.

Die Methodenkurse finden ebenfalls in bewährter Form statt. H. Zimmermann dankt Herrn G. Reifenberger für sein Engagement. Die NWG unterstützt ein Programm der Urania, eines traditionsreichen Berliner Volksbil-

dungsvereins, zum Thema „Halbzeit der Dekade des Gehirns“, in dessen Rahmen mehrere NWG-Mitglieder öffentliche Vorträge halten. Die Urania hatte die NWG zur Unterstützung dieses Programms aufgefordert.

Auch 2005 soll wieder ein „Jugend forscht“-Sonderpreis für Neurowissenschaften in Höhe von 500,- Euro mit den selben Zusatzleistungen wie bisher (Einladung nach Göttingen, ein Jahr Freiabbonement von Neuroforum) ausgeschrieben werden.

Die NWG hat auch 2004 wie in der Vergangenheit das von B. Sabel organisierte Social „Neuroscience in Germany“ auf der SfN-Tagung unterstützt.

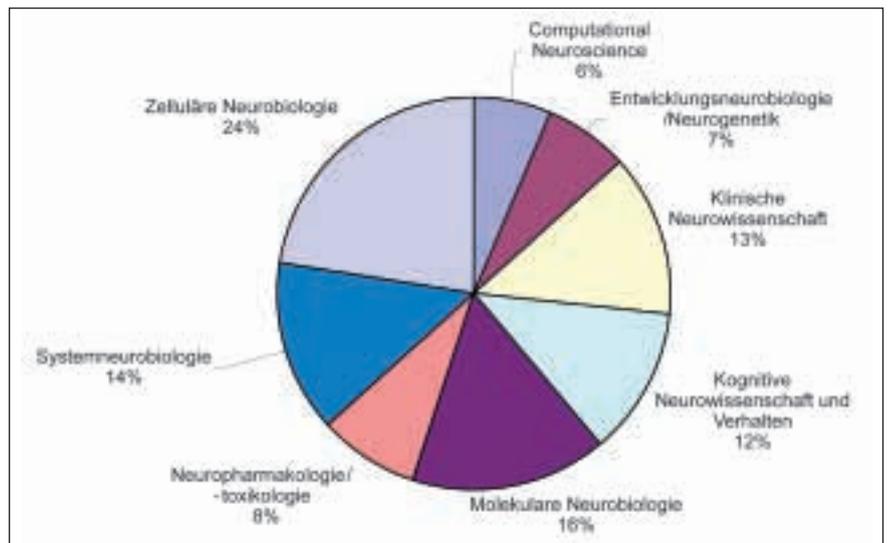
Die NWG ist dem Aktionsbündnis „Urheberrecht für Bildung und Wissenschaft“ beigetreten und ist Mitglied im European Biomedical Research Network.

Die NWG arbeitet mit der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und

Nervenheilkunde (DGPPN) bei der Planung des im Herbst 2005 in Berlin stattfindenden DGPPN-Kongresses zusammen. G. Kempermann wird dort ein Symposium organisieren und Bindeglied zwischen DGPPN und NWG sein.

**8. Antrag von U. Homberg auf Einrichtung einer neuen Sektion**

U. Homberg hatte den Antrag auf Einrichtung einer neuen Sektion „Neurobiologie der Invertebraten“ gestellt. In der jetzigen Konstellation (nur eine gemeinsame Sektion „Kognitive Neurowissenschaft und Verhalten“) sehen die Invertebratenforscher Schwierigkeiten für eine eigenständige Profilierung. Da es in Deutschland eine starke Tradition der Invertebratenforschung gibt, sollte die NWG dieser gerecht werden. Allerdings besteht Konsens darüber, dass eine Sektion



## Sektionszugehörigkeit (Stand 1. Februar 2005)

	2001	2002	2003	2004	2005
Zelluläre Neurowissenschaften	24,5 %	24,3 %	24,3 %	23,8 %	22,6 %
Molekulare Neurobiologie	12,8 %	17,7 %	17,5 %	17,4 %	16,0 %
Systemneurobiologie	13,2 %	15,0 %	14,9 %	14,6 %	14,2 %
Klinische Neurowissenschaften	6,1 %	13,8 %	14,1 %	13,9 %	13,3 %
Kognitive Neurowiss./Verhalten	18,5 %	12,0 %	11,8 %	12,6 %	12,3 %
Neuropharmakologie und -toxikologie	5,2 %	8,4 %	8,5 %	8,5 %	8,3 %
Entwicklungsneurobiologie/Neurogenetik	7,5 %	7,5 %	7,6 %	7,5 %	7,2 %
Computational Neuroscience	1,2 %	1,3 %	1,5 %	1,7 %	6,3 %

nicht an eine Tiergruppe gebunden werden kann. Der Vorstand empfiehlt daher der Mitgliederversammlung, die Sektion „Kognitive Neurowissenschaft und Verhalten“ in eine Sektion „Kognitive Neurowissenschaft“ und eine Sektion „Verhaltensneurobiologie“ aufzuteilen. Die Mitgliederversammlung stimmt über diesen Vorschlag mit dem Ergebnis 122 Ja-Stimmen, 0 Nein-Stimmen und 19 Enthaltungen ab.

N. Birbaumer wird in Zukunft die Sektion „Kognitive Neurowissenschaft“ vertreten, U. Homberg wird die Sektion „Verhaltensneurobiologie“ kommissarisch vertreten.

### 9. Verschiedenes

Für die Aussteller ergreift H. R. Polder das Wort und dankt für die gute Organisation.

Aus der Sicht der Aussteller bittet er, in Zukunft die Tagung nicht mehr im Frühjahr abzuhalten wegen der zeitlichen Nähe zur Physiologentagung. Außerdem bittet er darum, die Industrieausstellung in Zukunft offiziell am Samstag um 17.00 Uhr zu beenden statt am Sonntag.

Ein Mitglied plädiert dafür, in Zukunft bei der Göttinger Tagung die Teilnehmergebühren für Studenten noch weiter zu senken, bzw. zeitlich begrenzt freien Zugang zu gewähren.

### 10. Verabschiedung des alten Vorstandes

Als neuer Präsident der Gesellschaft verabschiedet K. P. Hoffmann den scheidenden Präsidenten H. Zimmermann nach einer Amtszeit

von zwei Jahren als Vizepräsident und vier Jahren als Präsident der NWG und dankt ihm für sein Engagement für die Gesellschaft.

H. Zimmermann dankt dem Vorstand für die Unterstützung während seiner Amtszeit.

Versammlungsleiter:



Prof. Dr. Herbert Zimmermann  
(Präsident)

Protokollführer:



Prof. Dr. Helmut Kettenmann  
(Generalsekretär)

## Leserumfrage Neuroforum

Perspektiven der Hirnforschung

**Neuro**  
forum

Organ der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft

Liebe Neuroforum-Leserinnen und -Leser,

Neuroforum erscheint jetzt schon seit über zehn Jahren. Die Zeitschrift ist in dieser Zeit ihrem Konzept treu geblieben, wichtige Themen der Neurowissenschaft in Übersichtsartikeln vorzustellen, Einblicke in aktuelle Trends zu liefern und Informationen zu neuen Förderprogrammen, Preisen usw. zu geben. Wir wünschen uns diese Zeitschrift als lebendiges Spiegelbild einer dynamischen Forschungsrichtung. Lebendig sein heißt aber vor allem auch sich wandeln, und Verlag und Redaktion sind daher daran interessiert, von Ihnen, den Lesern, Anregungen und Verbesserungsvorschläge für Neuroforum zu erhalten. Wir möchten Sie daher um Ihre Meinung zu Neuroforum bitten. Wenn Sie bereit sind, uns dafür ein paar Minuten Zeit zu opfern, finden Sie unter der Internet-Adresse <http://mars.glia.mdc-berlin.de/neuroforum/> einen Online-Fragebogen. Mitglieder der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft sind bereits per E-Mail um Teilnahme an dieser Leserumfrage gebeten worden.

Unter allen Einsendern, deren ausgefüllte Online-Fragebögen uns bis zum 1. Juli 2005 vorliegen, verlosen wir 20 Exemplare des Buches „Meilensteine der Wissenschaft“ (Spektrum Akademischer Verlag).

Die Auswertung Ihrer Antworten erfolgt selbstverständlich anonym. Wir bedanken uns schon heute für Ihre Mitwirkung an der stetigen Verbesserung der Zeitschrift Neuroforum.



Prof. Dr. Helmut Kettenmann, Chefredakteur





## Who is who im Vorstand der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft – die neuen Vorstandsmitglieder stellen sich vor:

### Prof. Dr. Hans-Peter Hartung

Sektionssprecher  
Klinische  
Neurowissenschaften

Geboren 1954  
in Brunnen/Füssen.



### Adresse

**Prof. Dr. Hans-Peter Hartung**  
Neurologische Klinik  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstraße 5, D-40225 Düsseldorf  
Tel.: +49 (0) 211 811 7880  
Fax: +49 (0) 211 811 8469  
e-mail: [hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de](mailto:hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de)

Studium der Medizin in Düsseldorf, Glasgow, Baltimore, Oxford, London. Anschließend zwei Jahre immunologische Forschungstätigkeit an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Facharztqualifikation und Habilitation an der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

**1990** Berufung auf eine C3-Professur für Neurologie an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Leiter der Klinischen Forschungsgruppe für Multiple Sklerose und Neuroimmunologie und Stellv. Klinikdirektor.

**1996** Ruf auf den Lehrstuhl für Neurologie an der Karl-Franzens-Universität Graz.

**2001** Rufe auf Lehrstühle für Neurologie an der Universität Glasgow, UK, und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

**Seit 2001** Direktor der Neurologischen Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Vize-Präsident von ECTRIMS; Stellv. Vorsitzender des ärztl. Beirats der DMSG; Vorsitzender ärztlicher Beirat DMSG NRW; National MS Society USA; WHO Working Group MS; GBS Foundation International; Mitglied im Steering Committee zahlreicher internationaler Therapiestudien bei MS, GBS und CIDP. Corresponding Fellow, American Academy of Neurology; Corresponding Member American Neurological Association.

### Forschungsschwerpunkte

Ätiologie, Pathogenese und Therapie immunologisch verursachter Erkrankungen des Nervensystems und der Muskulatur. Interaktion von Immun- und Nervensystem.

### Arthur Konnerth

Sektionssprecher  
Zelluläre  
Neurowissenschaft

Geboren:  
23. September 1953



**1975-1981** Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

**1978-1981** Doktorand in der Abteilung Neurophysiologie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

**1982-1984** Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie

**1984-1985** Als Feodor-Lynen-Stipendiat der Humboldt-Stiftung in den USA an der University of Pennsylvania, Philadelphia, und am Marine Biological Laboratory, Woods Hole

**1985-1986** Wissenschaftlicher Assistent am Max-Planck-Institut für Psychiatrie

**1986-1988** Wissenschaftlicher Assistent in der Abteilung Zellphysiologie am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen

**1989-1992** Leiter der Arbeitsgruppe Zelluläre Neurophysiologie am MPI für biophysikalische Chemie in der Abteilung Membranbiophysik

**1993-1999** Professor, I. Physiologisches Institut, Universität des Saarlandes

**1997-1999** Vize-Präsident für Forschung der Universität des Saarlandes

**1999-2000** Ordinarius am Physiologischen Institut der Technischen Universität München

**1999-2002** Mitglied im Senatsausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Angelegenheiten der Sonderforschungsbereiche

**2000-2002** Mitglied des Feodor-Lynen-Auswahlausschusses der Alexander-von-Humboldt-Stiftung

**2001** Leibniz-Preis und Max-Planck-Preis

**2002** Wahl zum Mitglied der Deutschen Akademie für Naturforscher Leopoldina

**seit 2000** Ordinarius und Vorstand des Lehrstuhls Zellphysiologie des Physiologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität München

### Forschungsschwerpunkte

Räumlich-zeitliche Dynamik intrazellulärer Kalziumsignale; Molekulare und zelluläre Grundlagen der synaptischen Plastizität; Ontogenese neuronaler Netze im Säugerkortex; Molekulare und zelluläre Determinanten der Wirkung von Neurotrophenen.

### Adresse

**Arthur Konnerth**  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Institut für Physiologie  
Pettenkoferstr. 12, D-80336 München  
Tel.: + 49 (0) 89 2180 75 510  
Fax: + 49 (0) 89 2180 75 512  
e-mail: [konnerth@lrz.uni-muenchen.de](mailto:konnerth@lrz.uni-muenchen.de)  
Homepage: <http://www.neural.de>

Alle anderen Vorstandsmitglieder gehören dem Vorstand bereits seit der vorherigen Amtsperiode an.

## Fehlende Mitgliederadressen

Von folgenden Mitgliedern fehlt uns die korrekte Anschrift:

Altmann, Dr. Liselotte	(vormals: Düsseldorf)
Buchholz, Ronald	(vormals: Düsseldorf)
Conrad, Verena	(vormals: Stralsund)
Guiberman, Elena	(vormals: Dortmund)
Haeusler, Karl Georg	(vormals: Berlin)
Hempelmann, Anne	(vormals: Berlin)
Huegel, Christian	(vormals: Mainz)
Kalisch, Raffael	(vormals: München)
Marxen, Markus	(vormals: Frankfurt)
Matejic, Dr. Dejana	(vormals: Berlin)
Mihajlovic, Zoran	(vormals: Kiel)
Nienaber, Dr. Hermann	(vormals: Garding)

Für Hinweise an die Geschäftsstelle sind wir dankbar.

## Preise der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft auf Göttinger Jahrestagung verliehen

### TILL Photonics Technologie Preis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2005

Der mit € 2.500 dotierte TILL Photonics Technologie Preis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2005 wurde verliehen



**Der TILL Photonics Preisträger Martin Theis (Mitte) mit Rainer Uhl von TILL Photonics und Sigrun Korsching, Sektionsprecherin „Entwicklungsneurobiologie und Neurogenetik“**

an Dr. Martin Theis für seine Arbeiten über die „Bedeutung von astrozytären gap junctions für gliale Hirnfunktionen mittels Kombination von konditionalem Gendefekt und gleichzeitiger Aktivierung eines Reportergens in transgenen Mäusen“.

### Schilling-Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2005

Der mit € 20.000 dotierte Schilling-Forschungspreis der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2005 wurde verliehen an Dr. Dietmar Schmitz für seine Arbeiten über „grundlegende Mechanismen der synaptischen Signalübertragung zwischen Nervenzellen sowie deren plastische Veränderbarkeit“.

Die Preisverleihung erfolgte auf der Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2005 vom 17–20. Februar 2005.



**Der Schilling Preisträger Dietmar Schmitz mit dem ehemaligen Präsidenten der NWG, Herbert Zimmermann.**

## Neueintritte

Marsch, Dr. Rudolph	(München)
Matic, Mirjana	(Frankfurt/Main)
Maysami, Dr. Samaneh	(Hannover)
Memmesheimer, Raoul-Martin	(Göttingen)
Meuer, Katrin	(Göttingen)
Mora-Ferrer, PD Dr. Carlos	(Mainz)
Nagel, Dr. Jens	(Frankfurt/Main)
Niebergall, Robert	(Göttingen)
Niggebruegge, Claudia	(Berlin)
O'Sullivan, Dr. Gregory Adrianus	(Frankfurt)
Ott, Dr. Derek	(Jena)
Papadopoulos, Dr. Theofilos	(Frankfurt/Main)
Prochnow, Nora	(Bochum)
Riedemann, Maria-Therese	(Waldmünchen)
Rödel, Angelika	(München)
Roeder, Prof. Dr. Brigitte	(Hamburg)
Rothermel, Markus	(Bochum)
Ruenker, Dr. Annette	(Dublin)
Schaeble, Sandra	(Magdeburg)
Schinkel, Nadja	(Bremen)
Schlicker, Katja	(Bochum)
Schuette, Michael	(Göttingen)
Schuster, Stefan	(Biberach)
Soerenson, Dr. Jakob	(Göttingen)
Soutschek, Dr. Jürgen	(Kulmbach)
Steingrimsson, Hedinn	(Bremen)
Tessmar-Raible, Dr. Kristin	(Heidelberg)
Thalemann, Ralf	(Berlin)
Toepfner, Nicole Marina	(Düsseldorf)
Voitcu, Roxana	(Bremen)
Woehr, Markus	(Marburg)
Wollweber, Bastian Tobias	(Marburg)
Wulff, Dr. Peer	(Heidelberg)
Zeller, Dr. Daniel	(Würzburg)

Der Mitgliedsstand zum 15. Mai 2005 beträgt 1.724 Mitglieder.

## Pocket Radiologist Gehirn – Die 100 Top-Diagnosen

Besprochen von Claus Zimmer, Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig

Bei der Diagnose von Erkrankungen des Gehirns spielt heutzutage die moderne Bildgebung, und hier die Computertomographie (CT) und insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) eine zentrale Rolle. Bei den meisten Erkrankungen des Gehirns kann mit relativ hoher Sicherheit aufgrund der typischen Bild-Morphologie auf die Erkrankungsart geschlossen werden. Goldstandard in der entgeltigen Diagnosesicherung ist nichtsdestotrotz häufig erst die histologische Diagnosesicherung. Allerdings verbessern gerade bei unklaren zerebralen Prozessen neuere, mehr funktionelle Techniken der

Bildgebung wie die MR-Spektroskopie oder die sog. MR-Perfusionsbildgebung den diagnostischen Aussagewert der Bildgebung oft erheblich. Das vorliegende Buch trägt dieser Entwicklung wenigstens partiell Rechnung, in dem teilweise diese neueren Methoden der Bildgebung schon mit in das Spektrum der Diagnosetechniken einfließen.

Das vorliegende Buch ist Bestandteil der Reihe „Pocket Radiologist“. Die englischsprachige Auflage dieses Buches wurde bereits im Jahre 2001 publiziert, jetzt liegt die deutsche Übersetzung vor. Auf insgesamt 370 Seiten werden in diesem Buch die 100

„Top-Diagnosen“ von Erkrankungen des Gehirns besprochen. Das Buch ist unterteilt in die Kapitel Trauma, Infektionen, Aneurysmen, vaskuläre Malformationen, Schlaganfall und cerebrovaskuläre Erkrankungen, Neoplasien, Zysten, Meninge, Ventrikel und Zisternen, Stoffwechselerkrankungen, degenerative und angeborene Erkrankungen. Jedes dieser Kapitel beinhaltet insbesondere Abschnitte zu typischen Zeichen der Bildgebung, Empfehlungen zu durchzuführenden radiologischen Techniken, ferner Abschnitte zur Differentialdiagnose, Pathologie und Klinik dieser Erkrankungen. Bestandteil des Buches sind radiologische Abbildungen in guter Qualität (MRT, CT, Angiographie) aber auch zahlreiche Schemazeichnungen, welche von makroskopischen Fotografien kaum zu unterscheiden sind. Es werden die 100 häufigsten Erkrankungen des Gehirns in systematischer Weise besprochen, wobei der Stil telegraphisch ist. Während inhaltlich kaum Kritik angebracht werden kann, so zeigt sich



## Ausblick

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

**Mit dem inneren Auge sehen – Wie hängen Wahrnehmung und Vorstellung zusammen**  
*Fred W. Mast*

**Stammzellbasierte Rekonstruktion des dopaminergen Projektionssystems: Von der Molekularbiologie zur klinischen Anwendung bei Morbus Parkinson**  
*Guido Nikkhah*

**Neurodegeneration im Rahmen chronisch entzündlicher ZNS Erkrankungen: Mechanismen und Ansätze für neuroprotektive Therapien**  
*Ricarda Dien, Muriel B. Sättler und Mathias Bähr*

### 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](mailto:gibson@mdc-berlin.de)

#### Redaktionsgremium:

Matthias Bähr, Göttingen  
Cord-Michael Becker, Erlangen  
Niels Birbaumer, Tübingen  
Tobias Bonhoeffer, Martinsried  
Andreas Draguhn, Heidelberg  
Ulf Eysel, Bochum  
Michael Frotscher, Freiburg  
Hans-Peter Hartung, Düsseldorf  
Klaus-Peter Hoffmann, Bochum  
Arthur Konnerth, München  
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./Fax: 06221/9126-300/-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](mailto:info@top-ad-online.de)

#### Satz:

polycom Media Service  
Brunnenstr. 128, 13355 Berlin  
Tel.: 030/264921-30, Fax: 030/264921-11

#### 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](mailto: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.

eine Diskrepanz im sprachlichen Bereich: insgesamt ist das Buch eher „schlampig“ übersetzt. So findet man zahlreiche Grammatikfehler. Man merkt Seite für Seite, dass dieses Buch aus dem Englischen übersetzt worden ist und nicht primär in der deutschen Sprache erschienen ist; so ist vom „hyperzellulärem“ Tumor die Rede oder auch von einem „immunkomprimierten Zustand“. Man fragt sich, was eine „Altersinvolution“ des Gehirns ist, auch wird von „Depositionen“ anstatt von „Ablagerungen“ gesprochen. Ungenau ist die Terminologie auch bei der Beschreibung von radiologischen Bildern, so wird bei der Beschreibung von Computertomogrammen immer wieder der Begriff „isodens“ gebraucht anstatt von „isodens“ zu sprechen. Umgekehrt wird bei der Beschreibung von MR-Aufnahmen von „isodensen“ Signalveränderungen geschrieben anstatt von „isointensen“ Signalen. Der Übersetzer scheint der MR-Terminologie nicht mächtig, einschließlich der physikalischen Grundlagen dieser Methoden und scheint sich darüber nicht im Klaren gewesen zu sein, dass man bei der MR-Bildgebung von „Signalintensitäten“ spricht und nicht von „Dichteunterschieden“ wie in der Computertomographie.

Diese sprachlichen und grammatikalischen Ungenauigkeiten stören jedoch nicht wesentlich. Das Buch sollte sowohl für Anfänger geeignet sein, sich in die meisten Erkrankungen des Gehirns, was die Bildgebung angeht, zügig einzuarbeiten. Darüber hinaus ist dieses Buch auch für den erfahrenen Neuroradiologen von Wert, da man in relativ kurzer Zeit sein Wissen auffrischen kann und man immer wieder Anmerkungen auch zu eher nicht so üblichen Erkrankungen des Gehirns findet. Insgesamt ist dieses Buch für alle Personen zu empfehlen, die häufig, auch nebenbei, mit der Bildgebung des Gehirns konfrontiert werden (u.a. Neurologen, Neurochirurgen, Psychiater). Darüber hinaus ist dieses Buch auch geeignet, bei einer bestimmten Bild-Morphologie einmal nachzublättern. Allerdings geht es diesbezüglich nicht allzu sehr in die Tiefe, ganz seltene Krankheitsbilder sind hier nicht erwähnt. Aber ein lexikalisches Nachschlagewerk zu sein, war wohl auch nicht die Absicht dieser Buchreihe.

Insgesamt kann das Buch eher empfohlen werden, als dass man von ihm abraten sollte.

**Anne G. Osborn (Hrsg.); Susan I. Blaser; Karen L. Salzman**

*Pocket Radiologist Gehirn – Die 100 Top-Diagnosen*  
Urban & Fischer Verlag München 2004,  
388 S., 170 s/w Abb., 30 farbige Abb. kartoniert, ISBN 3-437-23450-1, Preis: 49,95 €

In collaboration with *EJN*, the European Journal of Neuroscience (<http://www.blackwellpublishing.com/ejn>) we are launching a Distinguished Achievement Award in 2006:

# The FENS EJN Award

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

In 2004, the Award was given to Richard Morris from the Division of Neuroscience, University of Edinburgh, UK. Details of Prof. Morris' ground breaking discoveries can be found here: <http://fens.mdc-berlin.de/awards/2004/1.html>

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

The Award will be presented at the FENS Forum in Vienna (8-12 July 2006). The prize winner will be required to give a Special Lecture at the Forum and write a minireview for publication in *EJN* (these are conditions of the Award).

The nomination should be accompanied by the following documents:

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

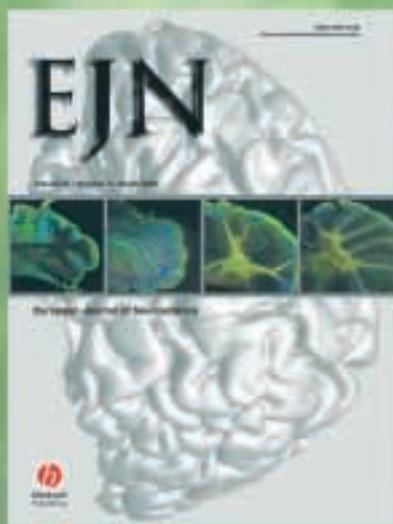
The candidate will be evaluated by a Committee formed by the *EJN* Receiving Editors.

*The deadline for application is 30 June 2005.*

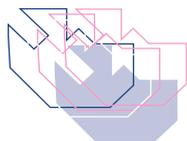
*Applications should be submitted through the FENS website:*

**[www.fens.org](http://www.fens.org)**

(see Awards)



<http://www.fens.org>



BOEHRINGER INGELHEIM

# FENS RESEARCH AWARD 2006

The award is sponsored by Boehringer Ingelheim and is announced by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS). It is given in recognition of outstanding and innovative scientific efforts in all areas of neuroscience research. The prize money is 25.000,- Euro.

Applications can either be submitted by candidates themselves, or candidates can be proposed. Participants must be under 40 years of age and either be working in a European institute or be of European origin.

The award will be presented in Vienna during the Forum of European Neuroscience 2006 (8-12 July 2006). The prize winner will be asked to give a plenary lecture at the meeting.

PRIZE MONEY: € 25.000

DEADLINE FOR APPLICATION:  
30 JUNE 2005

**Awarding Committee:**

Anders Björklund (Sweden)  
Gaetano Di Chiara (Italy)  
Richard S. J. Frackowiak (UK)  
Tamas Freund (Hungary)  
Willem Gispen (The Netherlands)  
Helmut Kettenmann (Germany)  
Platon Kostyuk (Ukraine)  
Pierre Magistretti (Switzerland)  
Bernd Sommer (Germany)  
Erwin Neher (Germany)  
Robert Nitsch (Germany)  
Nancy Rothwell (UK)

The application should include the following documents:

- ▶ short CV
- ▶ list of publications
- ▶ short summary of the main research topic documented by key publications
- ▶ short outline of the research project for which the prize money is intended
- ▶ two letters of recommendation from key scientists in the field

Please submit your application via the FENS website  
<http://www.fens.org>  
(see Awards)

